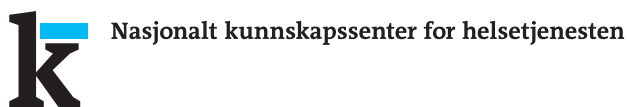


TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 12–2006

Kunnskapsoppsummering



Om rapporten: Revmatiske sykdommer, inkludert revmatoid artritt, bekhterev og psoriasisartritt, utgjør en vesentlig del av sykdomsbildet i befolkningen. Behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter (DMARD) kan redusere eller forsinke utvikling av funksjonstap og irreversible skader forårsaket av sykdommen. Det finnes imidlertid mange pasienter hvor disse medikamentene ikke har tilfredsstillende effekt, særlig etter lang tids bruk. Behandling med TNF-hemmere er et viktig alternativ for disse pasientene. I Norge er tre typer TNF-hemmere godkjent til behandling av en del revmatiske sykdommer: adalimumab, etanercept og infliksimab med henholdsvis produktnavn Humira, Enbrel og Remicade. **Målet med rapporten** er å redegjøre for kunnskapsgrunnlaget for bruk av TNF-hemmere ved behandling av revmatiske sykdommer inkludert revmatoid artritt, Bekhterev og psoriasisartritt. **Metode:** Gjennomgang av den vitenskapelige dokumentasjon er basert på systematiske oversikter samt primærstudier (randomiserte kontrollerte studier) som er gjennomført etter internasjonalt anerkjente prinsipper. **Hovedfunn:** De tre TNF-

(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 82-8121-101-6 ISSN 1503-9544

nr 12-2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) hemmerne adalimumab, etanercept og infliksimab ble i de inkluderte studiene funnet å være signifikant mer effektive i å redusere sykdomsaktiviteten ved revmatoid artritt, bekhterev og psoriasisartritt sammenlignet med kontrollen (placebo eller andre aktive behandlinger). Studiene som ble inkludert i denne rapporten, var av kort varighet og dermed ikke egnet til å vurdere langtidseffekter av TNF-hemmerne. Korte observasjonsperioder og få pasienter gjør det også umulig å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger. Dette gjelder også økt risiko for kreftsykdom da dette ofte oppstår etter flere år.

Tittel	TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Arentz-Hansen, Helene Granum, Lars Gulseth, Hans-Christian Idsø, Njål Knudsrød, Ole Gard Koldingsnes, Wenche Monsbakken, Jan A. Mørk, Nils-Jørgen Nordvåg, Bjørn-Yngvar Odgaard-Jensen, Jan Palm, Øyvind Wallenius, Marianne
ISBN / ISSN	ISBN 82-8121-101-6 / ISSN 1503-9544
Rapport	12-2006
Prosjektnummer	292
Antall sider	107 (193 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helse- og omsorgsdepartementet og Helse Nord RHF

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, juni 2006

Innhold

1	Sammendrag	7
2	Innledning	9
2.1	Revmatoid artritt	10
2.1.1	Kliniske trekk	10
2.1.2	Epidemiologi	10
2.1.3	Etiologi	10
2.1.4	Patologi	10
2.1.5	Diagnostisering	11
2.1.6	Behandling (praksis i Norge i dag)	11
2.1.6.1	TNF-hemmere	12
2.1.6.2	Endepunkt ved behandling	12
2.1.7	Implikasjoner (individuelle og samfunnsmessige)	13
2.2	Bekhterevs sykdom	14
2.2.1	Kliniske trekk	14
2.2.2	Epidemiologi	14
2.2.3	Etiologi	15
2.2.4	Patologi	15
2.2.5	Diagnostikk	15
2.2.6	Behandling (i Norge i dag)	16
2.2.6.1	TNF-hemmere	16
2.2.6.2	Endepunkter ved behandling	16
2.2.7	Implikasjoner (individuelle og samfunnsmessige)	17
2.3	Psoriasisartritt	17
2.3.1	Kliniske trekk	17
2.3.2	Epidemiologi	18
2.3.3	Etiologi	19
2.3.4	Patologi	19
2.3.5	Diagnostisering	19
2.3.6	Behandling (praksis i Norge i dag)	20
2.3.6.1	TNF-hemmere	20
2.3.6.2	Endepunkt ved behandling	20
2.3.7	Implikasjoner (individuelle og samfunnsmessige)	21
2.4	TNF-hemmere	21
3	Metode	23
3.1	Identifisering av litteratur	23
3.2	Litteratursøk	23
3.2.1	Søk etter systematiske oversikter (sekundærlitteratur)	23
3.2.2	Søk etter primærstudier	24
3.3	Vurdering av relevans og studiekvalitet	24
3.4	Dataanalysering	24
3.4.1	Relevante endepunkt	24
3.4.2	Meta-analyser	25
4	Resultater	28
4.1	Litteratursøk	28
4.1.1	Søk etter oversiktsartikler	28
4.1.2	Søk etter primærlitteratur	28
4.2	Effekt - Revmatoid artritt	30
4.2.1	Adalimumab	30

4.2.1.1	Kort beskrivelse av de inkluderte studiene	30
4.2.1.2	Meta-analyser på adalimumab-studiene	34
4.2.2	Etanercept	42
4.2.2.1	Kort beskrivelse av de inkluderte studiene	42
4.2.2.2	Meta-analyser på etanercept-studiene	45
4.2.3	Infliksimab	51
4.2.3.1	Kort beskrivelse av de inkluderte studiene	51
4.2.3.2	Meta-analyser på infliksimab-studiene	55
4.3	Effekt – Bekhterev (Ankyloserende spondylitt).....	60
4.3.1	Etanercept.....	60
4.3.1.1	Kort beskrivelse av de inkluderte studiene	60
4.3.1.2	Meta-analyser på etanercept-studiene	62
4.3.2	Infliksimab	68
4.3.2.1	Kort beskrivelse av de inkluderte studiene	68
4.3.2.2	Meta-analyser på infliksimab studiene.....	70
4.4	Effekt - psoriasisartritt.....	74
4.4.1	Adalimumab	74
4.4.1.1	Kort beskrivelse av den inkluderte studien	74
4.4.1.2	Oppsummering av resultatene fra adalimumab studien	76
4.4.2	Etanercept.....	81
4.4.2.1	Kort beskrivelse av de inkluderte studiene	81
4.4.2.2	Meta-analyser på etanercept studiene	83
4.4.3	Infliksimab	87
4.4.3.1	Kort beskrivelse av de inkluderte studiene	87
4.4.3.2	Meta-analyser på infliksimab studiene.....	89
4.5	Oppsummering av resultatene	95
4.5.1	Diskusjon av resultatene.....	96
4.5.2	Konklusjon	97
5	Referanser.....	98
6	Vedlegg	108
Vedlegg 1	Forklaring av diagnostiske kriterier og endepunkt	108
Vedlegg 2	Søkestrategier	112
Vedlegg 3	Sjekklistor	118
Vedlegg 4	Utfyllende baselinedata fra studiene.....	121
Vedlegg 5	Meta-analyser på ytteligere endepunkt.....	133
Vedlegg 6	Ekskluderte studier	139
Vedlegg 7	Evidenstabeller	142

Forord

Denne rapporten er første del av et oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet og Helse Nord RHF, med fokus på effekt og bivirkninger ved bruk TNF-hemmere i behandlingen av de revmatiske sykdommene revmatoid artritt (inkludert juvenil revmatoid artritt), bekhterev og psoriasisartritt. Del to av denne rapporten vil ferdigstilles i oktober 2006 og vil inneholde data fra registerstudier og helseøkonomiske evalueringer. Helse- og omsorgsdepartementet og Helse Nord RHF ba i september 2005 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om å oppsummere og vurdere dokumentasjonen for TNF-hemmere for pasienter med revmatiske sykdommer.

Mandatet for dette utredningsarbeidet er som følger:

Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om de kliniske effekter ved bruk av TNF-hemmere ved revmatoid artritt, bekhterev og psoriasisartritt. Det skal legges vekt på utfallsmål som symptomer, sykdomsaktivitet, funksjon, livskvalitet, radiologiske funn, medikamentoverlevelse og bivirkninger (sikkerhet).

Kunnskapsoppsummeringen er utført i samarbeid med en utredningsgruppe:

- Seniorrådgiver **Lars Granum**, Statens legemiddelverk, Oslo
- Avd. overlege **Hans Christian Gulseth**, Betanien Hospital, Revmatologisk avdeling, Skien
- **Njål Idsø**, forbundsleder Norsk Revmatikerforbund, Stavanger
- Revmatolog **Ole Gard Knudsrød**, privatpraktiserende spesialist, Tønsberg
- Avd. overlege dr. med. **Wenche Koldingsnes**, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Revmatologisk avdeling, Tromsø
- **Jan A. Monsbakken**, generalsekretær Norsk Psoriasisforbund, Gjøvik
- Overlege **Nils-Jørgen Mørk**, Rikshospitalet, Hudavdelingen, Oslo
- Seksjonsoverlege dr. med. **Bjørn-Yngvar Nordvåg**, Diakonhjemmet Sykehus, Revmatologisk avdeling, Oslo
- Overlege dr. med. **Øyvind Palm**, Rikshospitalet, Revmatologisk avdeling, Oslo
- Overlege **Marianne Wallenius**, St. Olavs Hospital, Revmatologisk avdeling, Trondheim

Seksjonsoverlege dr. med. **Bjørn-Yngvar Nordvåg** har ledet arbeidet i utredningsgruppen. Forsker dr. philos. **Helene Arentz-Hansen** fra Kunnskapssenteret har vært prosjektleder. Statistiker **Jan Odgaard-Jensen** fra Kunnskapssenteret har utført meta-analysene og bibliotekar **Irene W. Langengen** utførte litteratursøket. Forskningsleder dr. philos. **Inger Natvig Norderhaug** og forsker dr. philos. **Ellen Nilsen** fra Kunnskapssenteret har også deltatt i arbeidet. Alle medlemmene i gruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan påvirke på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Helene Arentz-Hansen
prosjektleder

Ordliste*

ACR	American College of Rheumatology
ARMADA	Anti-Tumor Necrosis Factor Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab (D2E7) in Rheumatoid Arthritis
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis
ASPIRE	Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset
ATTRACT	Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy
BASDAI	Bath AS Disease Activity Index
BASFI	Bath AS Functional Index
BASMI	Bath AS Metrology Index
CRP	C-reactive protein (c-reaktivt protein)
DAS	Disease Activity Score (=skåringsystem for sykdomsaktivitet)
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug (sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter)
EULAR	European League Against Rheumatism
HAQ	Health Assessment Questionnaire (=måleinstrument for fysisk funksjon)
HLA	Human leukocyte antigen (=vevstypeantigen)
IgG	Immunoglobulin G (immunglobulin G)
IL	Interleukin
i.v.	Intravenous (intravenøs)
MHAQ	Modified HAQ (modifisert HAQ=måleinstrument for fysisk funksjon)
MTX	Methotrexate (metotreksat)
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (ikke-steroide antiinflammatoriske midler)
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria (=sykdomsaktivitetsmål)
RA	Rheumatoid arthritis (revmatoid artritt)
RCT	Randomised controlled trial (randomisert kontrollert studie)
RR	Relative risk (relative risiko)
s.c.	Subcutaneous (subkutan)
SD	Standard deviation (standard avvik)
SEM	Standard error of mean
SF-36	Short-Form with 36 items (=skjema som registrerer helse relatert livskvalitet)
STAR	Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis
TEMPO	Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes
TNF	Tumour necrosis factor (tumornekrosefaktor)
VAS	Visual analogue score (=visuell analog skala som brukes til å måle bl.a. smerte)
WMD	Weighted mean difference (vektet gjennomsnittlig forskjell)

* Forkortede egennavn er ikke oversatt til norsk; der det står ”=” inni parenteser er forkortelsen forklart og ikke direkte oversatt.

1 Sammendrag

Konklusjoner:

- De tre TNF-hemmerne adalimumab, etanercept og infliksimab ble i de inkluderte studiene funnet å være signifikant mer effektive i å redusere sykdomsaktiviteten ved revmatoid artritt, bekhterev og psoriasisartritt sammenlignet med kontrollen (placebo eller andre aktive behandlinger).
- Studiene som ble inkludert i denne rapporten var av kort varighet og dermed ikke egnet til å vurdere langtidseffekter av TNF-hemmerne. Korte observasjonsperioder og få pasienter gjør det også umulig å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger. Dette gjelder også økt risiko for kreftsykdom, da dette ofte oppstår etter flere år.

Bakgrunn

Denne rapporten er første del av et oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet og Helse Nord RHF med fokus på effekt og bivirkninger ved bruk av TNF-hemmerne. Dette er biologiske betennelsesdempende medikamenter som i økende grad blir brukt på pasienter med revmatiske sykdommer og på pasienter med hud- og tarmsykdommer.

Basert på kunnskap om prevalens og sykdommens alvorlighetsgrad er det i dag ca 8000-9000 pasienter med inflammatorisk revmatisk sykdom i Norge per år som kan være aktuelle for behandling med TNF-hemmerne. Legemiddelkostnadene ved behandling med TNF-hemmerne per pasient per år ligger på mellom 80 000-150 000 kroner.

I Norge er tre typer TNF-hemmerne godkjent til behandling av en del revmatiske sykdommer: adalimumab, etanercept og infliksimab med henholdsvis produktnavn Humira, Enbrel og Remicade.

Problemstilling

Revmatiske sykdommer, inkludert revmatoid artritt (RA), Bekhterevs sykdom og psoriasisartritt, utgjør en vesentlig del av sykdomsbildet i befolkningen. Innenfor hver sykdom finner man en stor variasjon med tanke på grad av smerte, skade og funksjonsdyktighet. Noen mennesker har ikke større plager enn at de kan fungere nærmest normalt med tanke på arbeid og fritid, mens andre igjen er invalidisert og er blitt helt uføre av revmatismen. Behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter (DMARD) kan redusere eller forsinke utvikling av funksjonstap og irreversible skader forårsaket av sykdommen. Det finnes imidlertid mange pasienter hvor disse medikamentene ikke har tilfredsstillende effekt, særlig etter lang tids bruk. Behandling med anti-tumornekrosefaktor (TNF)- α (TNF-hemmerne) er et alternativ for disse pasientene. TNF- α er et sentralt cytokin i patogenesen ved de ovennevnte revmatiske sykdommene og en av de viktigste mediatorene i inflammasjonskaskaden.

Formål

Formålet med rapporten er å redegjøre for kunnskapsgrunnlaget for bruk av TNF-hemmerne ved behandling av revmatiske sykdommer inkludert revmatoid artritt (også juvenil revmatoid artritt), bekhterev og psoriasisartritt. Dette skal danne et grunnlag for utforming av nasjonale retningslinjer for bruk av TNF-hemmerne ved behandling av revmatiske sykdommer. I denne

første delen av rapporten er vurdering av effekt og sikkerhet basert på systematiske oversikter og randomiserte, kontrollerte studier. I del to av rapporten vil disse vurderingene valideres mot registerstudier i tillegg til at den vil inneholde en helseøkonomisk analyse for bruk av TNF-hemmere.

Metode

Kunnskapsoppsummeringen er utført som en metodevurdering. En tverrfaglig utredningsgruppe har gransket den foreliggende vitenskapelige litteratur om effekt og sikkerhet ved bruk av TNF-hemmere i behandlingen av revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom og psoriasisartritt.

Resultater

Totalt 40 studier er inkludert i denne rapporten. 26 studier oppfylte inklusjonskriteriene for RA (adalimumab 9; etanercept 8; infliksimab 9) og en for juvenil RA (etanercept). For bekhtere v ble åtte relevante artikler (etanercept 4; infliksimab 4) og for psoriasisartritt ble fem artikler (adalimumab 1; etanercept 2; infliksimab 2) identifisert.

Det ble gjennomført separate meta-analyser for hver av de tre TNF-hemmerne og kun der anbefalt dose TNF-hemmer ble brukt. Analysene har sammenlignet den enkelte TNF-hemmer med placebo eller andre aktive behandlinger. Ingen av studiene sammenlignet en TNF-hemmer mot en annen.

For RA hadde de tre TNF-hemmerne, alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX), signifikant bedre effekt målt på sykdomsaktiviteten sammenlignet med kontrollen. Effekten er konsistent innen hver behandlingsgruppe.

For bekhtere v fantes det kun studier med etanercept og infliksimab. Meta-analysene viste at både etanercept og infliksimab i hovedsak var signifikant mer effektiv i å redusere sykdomsaktiviteten sammenlignet med kontrollen.

For psoriasisartritt viste meta-analysene at alle tre TNF-hemmerne var signifikant mer effektive i å redusere sykdomsaktiviteten i psoriasisartritt sammenlignet med kontrollen.

Bivirkninger

Ingen av de tre TNF-hemmerne var assosiert med signifikant høyere risiko for alvorlige bivirkninger sammenlignet med kontrollen. Det var i noen tilfelle signifikant flere alvorlige infeksjoner i behandlingsgruppene sammenlignet med kontrollgruppene. I de tilfellene hvor forekomst av kreftsykdom var rapportert, var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene og kontrollgruppene.

I denne første delen av rapporten er kun randomiserte kontrollerte studier inkludert; en studiedesign som skal være bedre beskyttet mot systematiske feilsilder enn for eksempel observasjonsstudier. Det er imidlertid flere momenter i studiene som bidrar til å øke usikkerheten ved resultatene, blant annet korte observasjonsperioder og få pasienter, noe som gjør det umulig å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger. Dette gjelder også økt risiko for kreftsykdom da dette ofte oppstår etter flere år. Denne usikkerheten understrekes ytterligere i en nylig publisert systematisk oversikt fra Bongartz og kolleger (1) hvor det ble funnet en signifikant økt risiko for forekomst av kreftsykdom og alvorlige infeksjoner ved behandling med adalimumab og infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen (placebo og/eller MTX).

2 Innledning

Revmatiske sykdommer inndeles av WHO i fire ulike kategorier:

- Inflammatoriske leddsykdommer
- Degenerative leddsykdommer (artrose)
- Bløtdelsrevmatiske lidelser
- Andre sykdommer med symptomer fra muskel- og skjellettsystemet

Til sammen utgjør disse sykdomsgrupper en vesentlig del av sykdomspanoramaet i befolkningen. Det er beregnet at hver 3. konsultasjon hos allmennlege beror på symptomer, sykdom eller skade i bevegeapparatet. De inflammatoriske sykdommene er den viktigste av disse sykdomsgrupper, fordi de i størst grad medfører økt sykkelighet, funksjonsreduksjon og dødelighet for de som rammes. Anslagsvis 2 % av befolkningen lider av inflammatorisk revmatisk sykdom. En oversikt over de ulike inflammatoriske leddsykdommene er gitt i tabell 1. Blant disse er bindevevssykdommer og spesielt vasculitter sjeldne sykdommer.

Tabell 1. Oversikt over de mest vanlige inflammatoriske revmatiske sykdommer.

Infeksiøse artritt	Vaskulitter
Kroniske ledd- og ryggsykdommer	Wegeners granulomatose
Revmatoid artritt	Churg Strauss Syndrome
Barneleddgikt (JRA)	Polyarteritis nodosa (PAN)
Spondylartropatier	Mikroskopisk polyangiitt (MPA)
Mb. Bekhterev	Arteritis temporalis
Psoriasisartritt	Polymyalgia revmatika
Tarm-assosiert artritt	Krystallartritt
Reaktive artritt	Urinsyregikt
Bindevevssykdommer	Chondrocalcinose
SLE	
Mb. Sjögren	
Myositter (polymyositt, dermatomyositt)	
Sclerodermi	

De inflammatoriske sykdommene er oftest autoimmunt betinget og karakteriseres av systemiske sykdomsmanifestasjoner som følge av aktivering av inflammatoriske mekanismer. Dette betyr at sykdommen ikke bare har lokale symptomer, men at det som regel også kan påvises symptomer og sykdomsforandringer i mange organer og/eller organsystemer. Videre kan sykdommene som regel spores gjennom analyse av blodprøver, inkludert immunologiske prøver.

2.1 Revmatoid artritt

2.1.1 Kliniske trekk

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk revmatisk sykdom som kan gi betydelig funksjonstap gjennom systemisk, autoimmun skade på ledd og indre organer. Sykdommen innvirker også på den psykiske og sosiale situasjon. RA domineres av betennelser i mange ledd. Tidlige tegn er generell sykdomsfølelse, tretthet, leddstivhet mest om morgenen, leddsmerter og leddhevelse. Ved undersøkelse finner en typisk hovne ledd med redusert bevegelse i fingre, tær og andre små- og mellomstore ledd. Oftest er høyre og venstre kroppshalvdel angrepet samtidig (symmetrisk artritt). Senere i sykdomsforløpet utvikles feilstillinger og muskulaturen reduseres. Sjeldnere angripes hofter, og i ryggen affiseres bare nakken. Mange får skader i andre organer. Man finner forandringer som kan knyttes til RA på hjerteposen (pericarditt) hos 30-50 %, på lungehinnen (pleuritt) hos 30-50 %, revmatoide knuter under huden hos 25 %, og nerveskade (polynevropati) påvises hos 10 %. Imidlertid kan det være vanskelig å påvise revmatiske skader på slike indre organer og ofte blir disse ikke oppdaget. Betennelse i hudens blodårer (kutan vaskulitt) finnes hos 10 % og betydelige plager med kronisk tørre slimhinner (Sekundært Sjøgrens syndrom) forekommer hos 15 % (2;3). RA er således en alvorlig sykdom som påvirker pasienter i meget stor grad og ofte gir komplikasjoner fra flere organsystemer.

2.1.2 Epidemiologi

RA forekommer i alle land, men forekomsten varierer noe. I internasjonale publikasjoner anslås det ofte at ca 1 % (prevalens) av den voksne befolkningen har RA. To norske studier rapporterte forekomst (prevalens) på 0,5 % og 0,4 % blant voksne i henholdsvis Oslo og Tromsø (4;5), noe som innebærer at omkring 20-30 000 personer i Norge har RA. Antall nye tilfeller (insidens) er estimert til mellom 26 og 29 pr 100 000 voksne innbyggere i Norge årlig (5;6). Tre av fire som affiseres er kvinner, men kjønnsforskjellen avtar med økende alder. Både barn og ungdom rammes, men hos 80 % utvikles RA mellom alderen 35 og 50 år (7).

2.1.3 Etiologi

Årsaken til RA er ukjent, men genetiske og miljømessige faktorer spiller begge en disponerende rolle. En finner at ca 10 % av førstegradsslektninger også har RA, og hos eneggede tvillinger forekommer sykdommen hos begge i ca. 15 % av tilfellene. Assosiasjon til HLA molekyler (HLA-DR4 og HLA-DR1) er kjent, men har ikke betydning for diagnostisering eller behandling (3). Røking er en kjent miljømessig risikofaktor (8).

2.1.4 Patologi

Den kliniske manifestasjonen ved RA er initiert av lymfocytter (hvite blodlegemer) lokalisert i leddhinne (synovium) der de når de er aktivert, forårsaker smerte og hevelse (synovitt). Lymfocytene i leddhinnen produserer betennelsesfremmende proteiner (proinflammatoriske cytokiner, bl.a. TNF- α og IL-1) som initierer inflammasjon, tiltrekker seg andre immunceller, aktiverer hvilende celler og forårsaker økt leddvæskeproduksjon. Betennelsesprosessen fører etter hvert til destruksjon av brusk og benvev i leddet og TNF- α er sentral i denne prosessen (9-11). Økte TNF-konsentrasjoner er påvist i leddvæske hos pasienter med aktiv RA (12) og forhøyet mengde TNF- α i plasma er assosiert med leddsmerte (13). Det er også funnet at

skade på organer utenom leddene forårsakes av en tilsvarende immunologisk reaksjon (14). Det har vist seg at alvorlig irreversibel skade på leddene oppstår tidlig i sykdommen og hindres best når sykdomsdempende medikamenter, inklusive TNF-hemmere settes inn i tidlig sykdomsfase (15;16). Det er dermed klart at TNF- α , er et sentralt betennelsesfremmende protein i sykdomsutviklingen ved RA.

2.1.5 Diagnostisering

Diagnosen er i prinsippet basert på klinisk undersøkelse, hvor man påviser vedvarende synovitt (leddbetennelse) av minst seks ukers varighet og der andre årsaker til vedvarende synovitt utelukkes. I tillegg kan man ha hjelp av supplerende blodprøver og røntgenundersøkelser. SR og CRP er vanligvis, men ikke alltid forhøyet. Revматоide faktorer og antistoffer mot citrullinerte peptider (anti CCP) finnes i blodet hos ca. 60–80 % av pasientene. Røntgenforandringer sees vanligvis ikke tidlig i sykdomsbildet (2), men leddnær osteoporose er første tegn og videre er avsmaling av leddspalten (brusksvinn) et tidlig tegn på erosiv sykdom. Erosjoner (ursurer og cyster) utvikles over mer tid, fra måneder til år. Destruksjoner og feilstillinger karakteriserer sluttstadiet. Dessverre egner etablerte kriterier seg til diagnostisering bare ved lengre tids sykdom. De mest anerkjente er ACRs (American College of Rheumatology) kriterier fra 1987 som krever minst fire av følgende for diagnosen RA: 1. Morgenstivhet minst 1 time, 2. Artritt i minst tre ledd observert av lege, 3. Artritt i håndledd, fingres grunnledd (knoker) eller mellomledd, 4. Symmetrisk artritt i håndledd, grunnledd, mellomledd eller tærers grunnledd, 5. Revmatoide knuter, 6. Revmatoide faktorer i blod (17). Siden kriteriene ikke er egnet til å stille en tidlig diagnose, er de dårlige verktøy for allmennleger og andre som henviser videre til spesialist (18). Det viser seg da også i praksis at det ofte går for lang tid fra pasientene får symptomer til de kommer til spesialist for nærmere undersøkelser og igangsetting av sykdomsdempende behandling (19). Det er derfor utviklet anbefalinger for tidlig henvisning (20). Før for lang tid er gått, bør også prognostiske faktorer kartlegges hos den enkelte pasient. Tegn på aktiv inflammasjon med mange hovne ledd, høy blodsenkning og CRP, tidlig fysisk funksjonstap, revmatoide faktorer eller anti-CCP, samt tidlig utvikling av strukturelle forandringer som sees på røntgenbilder gir dårlig prognose (2). Tidlig diagnostisering og kartlegging av prognostiske faktorer er en betydelig utfordring, men også er en forutsetning for riktig valg av behandlingsstrategi ved RA.

2.1.6 Behandling (praksis i Norge i dag)

Symptomdempende medisiner som analgetika og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (nonsteroidal antiinflammatory drugs = NSAID), kan redusere smerte, stivhet og andre subjektive symptomer. Glukokortikoider (kortison) har ofte god symptomatisk effekt og kan også redusere radiologisk progresjon. Systemisk behandling over tid er imidlertid beheftet med betydelige bivirkninger, deriblant osteoporose. Bruk av andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter (disease modifying antirheumatic drugs=DMARDs) er en svært viktig del av den totale håndteringen av sykdommen for å hindre sykdomsutvikling med funksjonsproblemer og leddestruksjoner. Best effekt oppnås ved tidlig igangsetting av behandling. Medikamentgruppen omfatter hydroxyklorokin/klorokin, gullpreparater (aurotiomalat, auranofin), sulfasalazin, azatioprin, metotreksat (MTX), klorambucil, cyclofosfamid, cyclosporin og leflunomid (2). MTX er mest brukt og inngår ofte hvis ulike DMARDs kombineres (21). I tillegg kommer den nyeste gruppen sykdomsdempende biologiske medikamenter, spesielt TNF-hemmende stoffer.

2.1.6.1 TNF-hemmere

I Norge har TNF-hemmere vært i bruk til behandling av RA siden 1999. Klinisk erfaring har vist raskt innsettende (22) og vanligvis vedvarende god effekt (23). Introduksjonen av denne medikamentgruppen har ført til en dramatisk endring i behandlingsstrategien for pasienter med RA (24). Forskrivningen retter seg etter internasjonale retningslinjer som har vært tilgjengelige siden 2000. Årlige oppdateringer har ikke endret seg på vesentlige punkter. Det anbefales at TNF-hemmere kan forskrives når sykdommen er aktiv til tross for at minst ett DMARD (vanligvis inklusive MTX) er prøvd uten suksess, og at vurdering av behandlingstkostnader skal tas med i avgjørelsen. Bruk av TNF-hemmere som første DMARD anbefales inntil videre å være begrenset fordi en ennå avventer data for sikkerhet, effekt og kostnadsvurderinger ved slik bruk. I enkelte tilfeller åpnes imidlertid for å overveie bruk av TNF-hemmere som første DMARD (25). I USA er det anslått at ca 20 % av pasienter med RA får behandling med TNF-hemmere (26). Data fra Norge foreligger fra Oslo, Drammen, Lillehammer, Trondheim og Tromsø gjennom den pågående NOR-DMARD studien. Andelen pasienter med RA som hadde fått TNF-hemmere i 2004 eller tidligere var 22,5 % og registreringene tydet på en økende bruk (27). Tilgjengeligheten av TNF-hemmere har altså dramatisk endret behandlingsmulighetene for pasienter med alvorlig RA, bruken ser ut til å være økende, og ligger i Norge på nivå med estimater fra utlandet.

2.1.6.2 Endepunkt ved behandling

Store studier viser økt dødelighet ved RA (28;29), men studier som estimerer overlevelse ved behandling med TNF-hemmere foreligger ikke ennå. Behandlingsmål er å oppnå optimal kontroll over inflammasjonen og ideelt sett at sykdommen går i komplett remisjon, dvs. holder seg helt inaktiv over tid. For å registrere behandlingseffekt, må derfor oppfølgingen av RA pasienter inneholde en systematisk og regelmessig evaluering av inflammasjonstilstanden (30). Av validerte endepunkter som brukes er:

1. Antall hovne ledd.
2. Antall ømme ledd.
3. VAS global pasient: pasientens globale sykdomsoppfattelse på visuell analog skala (VAS) 0-100 mm.
4. VAS global lege: legens vurdering av pasientens sykdomsaktivitet på VAS 0-100 mm.
5. VAS smerte: pasientens smerteoppfattelse på VAS 0-100 mm.
6. Akutt fase responsmål: SR / CRP.
7. Funksjonsmål (som for eksempel HAQ / MHAQ). (31;32)
8. Erosjoner / benskader (målt ved billeddiagnostikk). De mest vanlige røntgenologiske skåringssystemer er Sharp / modifisert Sharp og Larsen-Dale (31).
9. Helserelatert livskvalitet (oftest registrert ved Short form 36 (SF-36) (33), eventuelt også ved flerdimensjonale livskvalitetsmål som HUI eller EQ-5D (34).

I kliniske studier benyttes ofte ulike sett av kriterier som består av flere validerte endepunkter. To av de mest brukte sammensatte skåringssystemer er DAS skår (Disease activity score) og American College of Rheumatology (ACR) respons kriterier. DAS skår beregnes ut fra antall hovne og ømme ledd, SR og VAS global skår (pasient) ved hjelp av en egen formel (35). Vanligvis benyttes 28-leddstatus (DAS 28 skår), men også leddskår med flere ledd kan benyttes. DAS skår er egnet til å følge sykdomsaktivitet hos enkeltpasienter. ACR responskriterier måler en prosentvis respons på behandling: ACR20, ACR50 og ACR70 respons. I ACR skår inngår antall ømme ledd, hovne ledd, akutt fase reaktant, VAS smerte pasient, VAS global pasient, VAS global lege og fysisk funksjon. Det regnes ut en prosentvis

bedring av til sammen 5 av 7 variabler hvorav antall hovne og ømme ledd alltid skal være med (31). I leddskåren brukes som regel et høyere antall hovne og ømme ledd enn 28-leddstatus. ACR responskriteriene er laget spesielt for randomiserte kliniske studier og egner seg ikke til å følge behandlingsrespons hos enkeltpasienter (30;31;36).

Det er vist at en systematisk oppfølging av pasienten med funksjonsmål er viktig for å kunne identifisere hvilke pasienter som har størst risiko for å utvikle alvorlig RA og dermed kunne gi disse pasientene den individuelt best tilpassede behandling (37;38).

2.1.7 Implikasjoner (individuelle og samfunnsmessige)

Revmatoid artritt kan ha store konsekvenser både for den enkelte pasient, pårørende og samfunnet generelt. For pasienten kan sykdommen ha store økonomiske, sosiale og psykiske følger. Konsekvensen for den enkelte vil variere med en rekke forhold, bl.a. sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens alder, men pasientenes livskvalitet påvirkes i negativ retning. Sykdommen vil også kunne belaste samfunnet på ulike måter og her vil vi først og fremst se på de økonomiske konsekvensene.

Økonomiske følger både for den enkelte og samfunnet kan deles inn i direkte og indirekte kostnader. Direkte kostnader kan defineres som den ressursbruk som det betales for. Disse inkluderer kostnader til legemidler, legebekø, fysioterapi, men også sykehusinnleggelse for medisinsk behandling, kirurgisk behandling eller rehabilitering. Spesielt kostbare er ortopediske inngrep/revmakirurgi som kan innebære reparasjon av skadde sener, avstivning av destruerte ledd eller proteseinnsetninger. Direkte kostnader inkluderer imidlertid også utgifter til transport, omsorg (hjemmehjelp, institusjonalisering) og hjelpemidler som følge av at mange pasienter blir uføre. I hvilken grad dette økonomisk belaster samfunnet eller den enkelte pasient vil variere med organiseringen av helse og omsorgssektoren i det enkelte land. I Norge finansierer det offentlige betydelige deler av de fleste av disse kostnadene.

Indirekte kostnader defineres som tap av ressurser der ingen direkte betalinger gjøres. Disse utgjøres hovedsakelig av produktivitetstap som følge av sykdom og for tidlig død. Revmatoid artritt kan føre til kortvarige forverringer og langvarig uførhet som gir sykefravær og uførepensjonering. En britisk studie har vist at blant pasienter som var i arbeid ved symptomdebut var 14 %, 26,3 %, 33 % og 39 % arbeidsuføre etter henholdsvis 1, 2, 5 og 10 år (39). Sykefravær og arbeidsuførhet fører til produktivitetstap og inntektstap for den enkelte pasient, pårørende, arbeidsgiver og samfunnet som helhet. Mange studier har vist at revmatoid artritt er forbundet med økt dødelighet. Graden av økning varierer imidlertid mellom ulike studier gjort i forskjellige land (40). I Norge er det vist en dødelighetsratio på 2,0 sett i forhold til en normalbefolkning i samme aldersgruppe (41).

Mange studier viser at de indirekte kostnadene i betydelig grad overgår de direkte, men blant de direkte kostnadene står sykehusinnleggelse for de største. Undersøkelsene er imidlertid ikke entydige når det gjelder dette og beregningene av kostnader forbundet med revmatoid artritt varierer betydelig. Fravær av etablerte retningslinjer for hvordan slike studier skal utføres og variasjoner i helsesystemene i ulike land gjør det vanskelig å generalisere resultatene (42). Alle studier viser imidlertid at de økonomiske konsekvensene som følge av behov for medisinsk behandling og funksjonstap er betydelige. Over tid kan forholdet mellom de ulike typer kostnader forskyve seg betydelig pga. nye kostbare behandlingsmetoder som nye legemidler og kirurgiske prosedyrer.

Revmatoid artritt gir ofte smerte og uførhet som fører til negative psykologiske og sosiale konsekvenser for den enkelte pasient. Dette tar form av mentale problemer, depresjon og øket tretthet, men er også knyttet til redusert evne til å klare seg selv og opprettholde et normalt sosialt liv. I flere studier har en forsøkt å måle slike sykdomskonsekvenser ved hjelp av ulike måleinstrumenter for livskvalitet. Disse viser til dels betydelig nedsatt livskvalitet hos pasienter med RA. Det har i midlertidig vist seg svært vanskelig å beregne hva redusert livskvalitet betyr helseøkonomisk.

2.2 Bekhterevs sykdom

2.2.1 Kliniske trekk

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) er en kronisk inflammatorisk sykdom som regnes inn under spondylartropatigruppen av revmatiske sykdommer. Den kjennetegnes først og fremst ved betennelse i iliosacralleddene (mellom bekkenet og korsryggen) og småledd i ryggen, men kan i tillegg også føre til betennelse (artritt) i større og mindre perifere ledd.

Den typiske debut alder er 20 – 30 år (43), selv om sykdommen også kan debutere hos yngre personer (<16 år). Bare unntaksvis oppstår sykdommen etter fylte 40 år.

Ryggsmerter er ofte det første symptom på sykdommen. Typisk er økende smerter og tilstivning i ryggen ved hvile, og lindring ved aktivitet. Uttalte nattlige ryggsmerter, spesielt siste halvdel av natten, kombinert med stivhet om morgenen er helt typisk for sykdommen. Pasientene opplever lindring ved aktivitet. Symptomene kan ofte være ukarakteristiske, spesielt i starten, og latenstiden fra symptomdebut til diagnosetidspunkt er oftest mange år (43). Vanligvis vil pasientene klage over ensidige, lave ryggsmerter med tendens til utstråling nedover mot knehasen. Smertene vil typisk kunne vekse fra side til side, men kan etter hvert bli sidelike. Etter hvert oppstår det økende tilstivning i ryggraden hos en del av pasientene. Etter hvert som sykdomsforandringene øker, vil symptomene kunne avta som følge av økende forbening i betente ledd. Det vil også kunne skje en tilstivning av brystkassen som følge av forbening av brystkassens ledd.

Om lag 25 % av pasientene med Bekhterevs sykdom får betennelse i ett eller flere (vanligvis <5) perifere ledd. Som regel angripes ledd i underekstremitetene, vanligst kneleddet. Hofteleddet kan også angripes og få betydelig skade, med mulig behov for proteseinnsettelse på sikt.

Som ved de andre sykdommene i spondylartropati-gruppen kan det oppstå ekstra-artikulære manifestasjoner som betennelse i senefester (entesopathi) og øyne (regnbuehinnebetennelse = iridocyclitt). Iridocyclitt opptrer hos 25-40 % av bekhterevpasienter (44). Sjeldnere kan det oppstå komplikasjoner fra andre organer, som hjerte (45) og nyrer (46).

2.2.2 Epidemiologi.

I en nylig publisert studie fra Nord-Norge ble forekomsten (prevalensen) av Bekhterevs sykdom funnet til å være om lag 0,4% (43). Sykdommen er assosiert med vevstypeantigenet HLA-B27, som forekommer hyppigere i Nord-Norge enn i Sør-Norge (16 % vs. ca 10 %) (5). I den samiske befolkningen er forekomsten av HLA-B27 funnet å være om lag 23 %, og

forekomsten av bekhterev tilsvarende høyere (47). Det antas at forekomsten av Bekhterevs sykdom er ca 0,2 %, landet sett under ett. Det finnes imidlertid ikke gode nok studier på dette.

Mens bare 2-6 % av de med HLA-B27 egenskapen har Bekhterevs sykdom (48;49), er ca 95 % av de med sykdommen HLA-B27 positive (47;48). Menn affiseres oftere enn kvinner, forholdet menn til kvinner er funnet til ca 3:1 (48).

2.2.3 Etiologi

Vi vet ikke sikkert årsaken til Bekhterevs sykdom. Arvelighetsfaktoren HLA-B27 spiller imidlertid en viktig rolle, og vi antar at sykdommen skyldes et uheldig samspill mellom genetiske og ytre faktorer. Det er vist at opp til 60 % av bekhterevpasientene har mikroskopiske betennelsesforandringer i tarmslimhinnen (50). Undersøkelser har også vist økt forekomst av antistoffer mot spesielle bakterier som kan peke i retningen av en ikke symptomgivende tarmbetennelse.

2.2.4 Patologi

Ved Bekhterevs sykdom kan det påvises betennelsesforandringer i slimhinnene i iliosacralleddene og ved festene for leddbånd og sener mot benvev i ryggstølen. Undersøker vi vevsprøver fra leddhinnen hos bekhterevpasienter som har betennelse i f. eks. kneledd, fremstår denne ikke sikkert forskjellig fra det som påvises ved mikroskopisk undersøkelse av slimhinne ved for eksempel leddgikt. Det er vist at cytokinet TNF- α spiller en viktig rolle i betennelsesprosessen ved Bekhterevs sykdom (51).

2.2.5 Diagnostikk

Diagnosen Bekhterevs sykdom stilles ved hjelp av en sykehistorie med typiske sykdomstrekk, kombinert med billeddiagnostikk (vanligvis røntgenundersøkelse eller CT). De typiske smertebildet ved Bekhterevs sykdom vil bl.a. inneholde: Nattlige rygg smerter, tilstivningstendens i ro, bedring ved aktivitet og varighet > 3mnd.

De ”modifiserte New-York-kriterier” (52) definerer hvilke forandringer som må finnes for fastsettelse av diagnosen bekhterev:

1. Kliniske kriterier:

- a) Smerte i korsrygg og stivhet av minst 3 måneders varighet, med forbedring ved fysisk aktivitet, men ikke av hvile
- b) Nedsatt bevegelse i korsryggen både fremover/bakover og sidevegs
- c) Nedsatt bevegelse i brystkassen i forhold til normalverdier relatert til kjønn og alder

2. Radiologiske kriterier:

Sacroiliitt \geq grad 2 bilateralt eller sacroiliitt grad 3 – 4 unilateralt

Definitiv sykdom finnes ved tilstedeværelse av det radiologiske kriterium sammen med minst ett av de kliniske kriterier. Sannsynlig sykdom finnes ved tilstedeværelse av:

- 1) Alle 3 kliniske kriterier
- 2) Radiologisk kriterium uten tilstedeværelse av kliniske kriterier.

Det kan gå flere år fra ryggsymptomene starter til man kan se røntgenologiske forandringer. Dette er ofte årsaken til at det er et relativt langt intervall mellom symptomdebut og sikker diagnose.

Billeddiagnostisk vil man kunne påvise forandringer i iliosacralleddene ved hjelp av vanlig røntgen, CT-undersøkelser eller MR (53-56). Både CT og MR regnes som langt mer sensitive metoder for påvisning av inflammasjonsforandringer, og bidrar derfor til at man nå oftest kan stille sikker diagnose på et tidligere tidspunkt enn før hos mange pasienter.

2.2.6 Behandling (i Norge i dag)

Målet med behandling er å minimalisere pasientens plager og opprettholde funksjonsevnen. Egentrening og trening veiledet av fysioterapeut står sentralt i behandling av sykdommen. Pasienten bør så snart det er mistanke om sykdommen, lære om riktige treningsprinsipper og -metoder og komme i gang med treningen. Behandling i oppvarmet terapibasseng er en godt egnet treningsform. Motivasjon til vedlikeholdstrening er en viktig oppgave for helsepersonell som behandler denne pasientgruppen.

De fleste norske revmatologiske sykehusavdelinger har i dag tilbud om grunnleggende sykdomsinformasjon til bekhterevpasienter og pårørende (pasientskoler).

Bruk av NSAIDs (ikke kortikosteroidholdige betennelsesdempende medikamenter) har vært et meget viktig element i behandlingen av disse pasientene. Medikamentene kan gjøre pasienten tilnærme smertefrie og muliggjøre trening. Det er også visse indikasjoner på at medikamentene i denne gruppen kan hindre røntgenologisk utvikling av sykdommen (57).

Sulfazalasin (Salazopyrin) er et medikament som først og fremst brukes hos pasienter som har betennelse i perifere ledd. I denne situasjonen kan medikamentet ha en viss effekt (58). Det finnes for øvrig lite dokumentasjon på effekt av andre DMARDs i behandlingen av Bekhterevs sykdom (59).

2.2.6.1 TNF-hemmere

Det finnes dobbelt blinde, randomiserte studier som viser effekt ved Bekhterevs sykdom ved alle TNF-hemmere som er registrert i Norge. Etanercept og infliximab har godkjent indikasjon for behandling av Bekhterevs sykdom og det finnes internasjonale anbefalinger for bruken av denne medikamentgruppen (60). Pasienter som bare har ryggaffeksjon skal ha brukt minst 2 forskjellige NSAIDs i minst 3 måneder med ikke tilfredsstillende effekt. Pasienter med leddaffeksjon skal også ha forsøkt sulfasalazine. Det er i dag en vanlig oppfatning blant revmatologer at behandling med TNF-hemmere representerer et betydelig fremskritt i behandlingen. Oppfølging av pasientene skjer på samme måte som hos leddgiktspasienter.

2.2.6.2 Endepunkter ved behandling

De vanligste endepunkter er:

- BASDAI (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity)(61) inneholder seks visuelle analoge skalaer som omhandler, tretthet, rygg smerte, smerte og/eller hevelse i perifert ledd og graden og varighet av morgenstivhet.

- The Bath Ankylosing Spondylitis Functional index (BASFI) (62) inneholder ti visuelle analoge skalaer som er relatert til dagliglivets aktiviteter.
- Den internasjonale "ASAS Working group" har utarbeidet en anbefaling for hvordan man kan vurdere effekten av behandling ved Bekhterevs sykdom ved måling av ulike parametre på ulike tidspunkt hos samme pasient. Det er utviklingen av en sammensatt skår (index) til dette formål (63). Skåringsmodellen inneholder følgende elementer: pasientens vurdering av egen helse, smerte, BASFI og morgenstivhet. 20 % reduksjon i denne skåren (ASAS20) er oppfattet som klinisk signifikant.
- Røntgen og MRI kan brukes for å visualisere og gradere graden av betennelse i de angrepne områder, som ryggstøyle og iliosacralledd (54-56).

Det finnes ingen laboratorieundersøkelse som entydig kan si noe om sykdomsaktiviteten. Imidlertid vil pasienter med betennelse i perifere ledd oftest ha forhøyet SR og CRP ved aktiv sykdom.

2.2.7 Implikasjoner (individuelle og samfunnsmessige)

Bekhterevs sykdom påfører enkeltindividet betydelig redusert livskvalitet og vil i stor grad prege livet til de som rammes av sykdommen. Pasienten og samfunnet påføres betydelige kostnader både med hensyn til behandling og konsekvenser for yrkesaktivitet. Sykdommen vil i varierende grad påvirke pasientenes livskvalitet. Man regner i dag med at 50 % kan fortsette i yrkesaktivitet frem til pensjonsalder.

2.3 Psoriasisartritt

2.3.1 Kliniske trekk

Psoriasisartritt er en kronisk inflammatorisk sykdom som oppstår hos personer med psoriasis. Sykdommen kjennetegnes av klinisk påvisbar hevelse og smerte i betente ledd, seneskjeder og til en viss grad senefester (se nedenfor). Det oppstår nedsatt funksjonsevne og varierende grad av invalidisering / destruksjon som følge av betennelsen. Psoriasisartritt kan affisere både perifere ledd og ryggstøyle, og har mange likhetstrekk med sykdommene leddgikt (revmatoid artritt) og bekhterev.

Det er beskrevet 5 ulike former for psoriasisartritt (64). En oversikt av disse er gitt i tabell 2. I en studie fra Vestlandet (65) ble det nylig påvist at forekomsten av de ulike kliniske varianter fordelte seg på følgende måte blant de 624 pasienter som ble studert: Den dominerende artrittmanifestasjon var polyartritt (68 %), dernest oligoartikulær artritt (23 %) Noen få (<3 %) hadde en artritt med kun ryggaffeksjon som minner om bekhterev, mens 33 % hadde kombinasjon av artritt i rygg- og ledd. Ingen hadde ren DIP-leddsartritt, mens denne artrittform likevel ble funnet hos hele 36 % av pasientene. 0,6 % (4 pasienter) hadde mutilerende artritt. Sykdommen kan være svært aktiv og medføre betydelige smerter og sykelighet, mens den oftere har et relativt fredelig forløp. Ofte skjer det en utvikling av psoriasisartritt fra en mono- eller oligoartikulær form over mot et polyartikulært bilde.

Tabell 2: Oversikt over ulike varianter av psoriasisartritt.

1. Affeksjon av fingrenes ytterledd (DIP-ledd)
2. Symmetrisk polyartritt (flere enn 5 ledd)
Affeksjon hovedsakelig av mindre ledd (MCP og PIP-ledd) på hender og føtter. Kan være vanskelig å skille fra leddgikt.
3. Asymmetrisk oligoarticular artritt (inntil 5) ledd.
Hovedsakelig større ledd som knær og ankelledd, eller enkeltstående andre ledd. Leddet mellom kragebenet og brystbenet kan være affisert
4. Mutilerende artritt.
Medfører en betydelig leddødeleggelse med utvikling av feilstilling, deformiteter og funksjonstap i affiserte ledd. I visse tilfelle kan fingrene miste mye av bensubstansen mellom leddene, med utvikling av ”teleskopfinger”. Dette er sannsynligvis den sjeldneste av psoriasisartritt-variantene.
5. Aksial artritt.
Rammer ryggstøyle og iliosacralledd (leddene mellom bekkenet og korsbenet), lignende Bekhterevs sykdom. Sacroiliitt er ofte noe atypisk utseende og kun på den ene siden, sammenlignet med funnene ved Bekhterevs sykdom. Inflammasjon i ryggens leddbånd og senefester kan medføre utvikling av ligamentforbening og tilstivning i ryggstøyle.

Det er vanligst at pasienter med psoriasisartritt har hatt psoriasis før leddsykdommen oppstår. Imidlertid debuterer artrittsykdommen før hudsykdommen i ca 15 % av tilfellene. I slike tilfelle vil diagnosesettingen ofte være problematisk. Omtrent like vanlig er det at artrittsykdommen kommer samtidig som hudforandringene. I en del tilfelle er det imidlertid vanskelig å påvise psoriasislesjoner. Disse kan f.eks bare forekomme i hodebunnen, øreganger eller navleregionen.

Leddsmerter hos pasienter med psoriasis og som ikke ledsages av artrittforandringer, kan ofte bli mistolket som psoriasisartritt. I slike tilfelle er det imidlertid som regel andre forhold, som artrose eller utbredte muskelsmertetilstander (fibromyalgi) som er årsaken til ledsmertene. Ikke sjelden forekommer det likevel feildiagnostikk av psoriasisartritt på et slikt grunnlag.

Vedvarende artritt i ledd kan gi opphav til erosjoner (destruksjoner). Typisk for psoriasisartritt er at det kan oppstå helt karakteristiske leddforandringer, som ”pencil-in-cup”, ankylose (sammenvoksing) eller osteolyse (oppspising) av ytre phalang i fingre. Slike forandringer gjenkjennes i form av helt spesifikke funn på røntgenbilder.

Psoriasisartritt er også assosiert til betennelse i seneskjeder i fingre eller tær. Dette gir ofte opphav til ”pølsefinger” eller ”pølsetær”, som er betegnende uttrykk for de hovne, røde og smertefulle fingre eller tær som oppstår. Pasientene har videre økt forekomst av neglforandringer (”pittings”, ”oljeflekker” og løsning av negler). Særlig forekommer dette hos de som har affeksjon av fingrenes ytterledd. Det er ingen sikker sammenheng mellom aktiviteten av psoriasis og artrittaktivitet. Andre ekstra-artikulære manifestasjoner er økt forekomst av inflammasjon i tarm, senefester (entesopathi) og øyne (iridocyclitt). Disse fenomener er typiske for spondylartropatigruppen.

2.3.2 Epidemiologi

Forekomsten (prevalensen) av psoriasisartritt blant pasienter med psoriasis er oppgitt til å variere mellom 7 og 40 % i ulike studier (66). I en undersøkelse basert på egenrapportering

blant nordiske psoriasispatienter ble prevalensen funnet å være så høy som 40 % (67). I studien fra Vestlandet ble prevalensen av sykdommen funnet til å være om lag 0,2 % (65). Det finnes få gode epidemiologiske studier på psoriasisartritt. I Olmsted County, Minnesota, med en befolkning som stammer fra skandinaviske utvandrere, ble prevalensen i en tidligere studie funnet til å være 0,1 % (68). Incidensraten var 6 per 100.000 per år. Det er ingen sikre kjønnsforskjeller ved psoriasisartritt. Sykdommen oppstår vanligst hos personer mellom 35 og 50 år.

2.3.3 Etiologi

Årsaken til psoriasisartritt er ukjent. Imidlertid er det visse genetiske forhold som disponerer for sykdommen. I de fleste tilfelle er disse knyttet opp mot genetiske egenskaper for utvikling av psoriasis. Ved den aksiale type av psoriasisartritt er det imidlertid en klar assosiasjon til vevstypen HLA-B27, som man også finner hos de fleste av bekhterevpasientene. Ved aksial psoriasisartritt er forekomsten av HLA-B27 imidlertid bare omkring 50 % (69).

I tillegg til genetiske faktorer antas det at miljøfaktorer, som infeksjon med bakterier eller virus indirekte kan virke utløsende på sykdommen. Det er også rapportert flere tilfelle hvor fysiske traumer med stor sannsynlighet kan ha virket utløsende på sykdommen. I tillegg regnes det med at det kan ligge immunologiske forstyrrelser til grunn for utvikling av sykdommen.

2.3.4 Patologi

Ved psoriasisartritt oppstår det en inflammasjon i leddslimhinner og seneskjeder. Disse infiltreres av aktive T- og B-celler (hvite blodlegemer), som antas å være kilden til den forøkte forekomst av cytokiner i inflammet vev (leddvæske og slimhinner) ved psoriasisartritt. Dette gjelder i særdeleshet TNF- α , men også interleukiner som IL-1, -6 og -8. Betennelsesprosessen medfører innvekst av nye blodkar, svekkelse av leddbrusk, og stimulering av fibroblaster. Derigjennom oppstår destruktive forandringer i leddene, med røntgenologiske kjennetegn som beskrevet over. Det er grunn til å tro at det samtidig også skjer inflammatoriske forandringer i benvevet i tilknytning til affiserte ledd (MR-funn). Sykdommen og utvikling av skader har en tendens til progresjon over tid.

2.3.5 Diagnostisering

Diagnosen psoriasisartritt stilles ved påvisning av betennelse i ledd eller ryggstøyle med tilhørende nedsatt funksjonsevne hos en pasient med psoriasis. Til dette benyttes klinisk leddundersøkelse, evt. understøttet av ultralydsundersøkelse, røntgen og MR. Spesielt i de tilfelle der det har oppstått destruksjon i leddene allerede på diagnosetidspunktet vil den radiologiske undersøkelse være av stor betydning. Diagnosen støtter seg også til laboratoriemessige forandringer, som regel forhøyet SR og CRP. Immunologisk diagnostikk (revmatoid faktor) er som regel negativ (seronegativ artritt), i motsetning til det som er vanlig ved leddgikt. Revmatiske knuter finnes heller ikke. Hos 5–10 % av pasientene vil man imidlertid kunne påvise revmatoide faktorer og anti-CCP i lave titre, sannsynligvis som et resultat av tilfeldig sammen treff. En kan imidlertid ikke helt utelukke utvikling av klassisk leddgikt hos en person med psoriasis.

Diagnosen kan være vanskelig å stille dersom artrittsykdommen oppstår før pasienten får utbrudd av psoriasis. I slike tilfelle støtter man seg som regel til familiær forekomst av

psoriasis, seronegativ status og evt typiske kliniske trekk, som ved psoriasisartritt ("psoriasisartritt sine psoriasis").

2.3.6 Behandling (praksis i Norge i dag)

Psoriasisartritt er ofte en relativt smertefull leddsykdom, og den primære behandling er derfor ofte smertestillende. Til dette formål benyttes vanlige analgetiske midler, som paracetamol, evt. kombinasjonspreparater med kodein eller tramadolholdige preparater i mer uttalte tilfelle. NSAIDs har også hatt en sentral rolle i behandlingen i mange år.

Det er viktig å undertrykke sykdomsaktiviteten så tidlig og effektivt som mulig for å unngå skadeutvikling i leddene. Til dette formål har man tradisjonelt benyttet de samme sykdomsmodifiserende medikamenter (DMARDs) som ved leddgikt. Dokumentasjon av effekt ved slik behandling er imidlertid sparsom for de fleste av disse preparatene. Sulfasalazine og MTX er mest benyttet, og er funnet å ha en viss effekt, sistnevnte også mot psoriasis (70). I tillegg er det nylig også påvist en viss effekt av leflunomid (71), men preparatet benyttes relativt lite, sannsynligvis på grunn av vanlig forekommende bivirkninger og opplevelse av at preparatet sjelden virker så godt som ønskelig.

2.3.6.1 TNF-hemmere

TNF-hemmere har de senere år blitt godkjent til bruk ved psoriasisartritt og psoriasis. Ved utgangen av 2004 var det ca 400 pasienter med psoriasisartritt som ble behandlet med TNF-hemmere i Norge (72). Medikamentene har medført en betydelig endring i behandlingstilbudet for pasientgruppen, idet de tradisjonelle DMARDs ofte har vist seg å ha begrenset effekt. Behandlingen har stort sett fulgt de internasjonalt anerkjente retningslinjer som har vært definert for revmatoid artritt. Egne, diagnosespesifikke retningslinjer for psoriasisartritt har enda ikke vært laget.

2.3.6.2 Endepunkt ved behandling

Behandling av psoriasisartritt bør tilstrebe å redusere sykdomsaktiviteten mest mulig, og så tidlig som mulig slik at destruktive endringer utvikles i minst mulig grad i leddene. Viktige endepunkt vil derfor være indikatorer på sykdomsaktivitet og skadeutvikling (erosjoner). Sykdomsaktivitetsindikatorer er både objektive (antall hovne og ømme ledd, SR og CRP) og subjektive mål (pasientens evaluering av smerte og sykdomsaktivitet, samt legens globale vurdering av sykdomsaktivitet.) Det finnes sammensatte mål som regnes som enda bedre indikatorer enn de individuelle mål. Disse baseres for eksempel på beregninger ut fra antall hovne og ømme ledd, SR og pasientenes egevaluering av sykdommens aktivitetgrad (DAS28) (73). Denne er utviklet for revmatoid artritt, men kan også brukes ved psoriasisartritt med visse begrensninger. Et mer spesifikt aktivitetsmål er PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (74), som også baseres på antall hovne og ømme ledd, i tillegg til pasientens og legens egevaluering av sykdomsaktivitet. Ved denne skal det være minst 30 % forbedring i antall hovne og ømme ledd og minst 20 % forbedring i legens eller pasientens globale vurdering av sykdomsaktiviteten (minst 2 av 4 faktorer, inkludert at minst ett leddmål skal være forbedret). I tillegg skal det ikke være forverring i noen av de individuelle målene. ACR20/50/70 forbedringsindekser brukes også, på samme måte som ved leddgikt (se avsnitt 2.1.6.2), selv om disse målene ikke er spesielt beregnet for psoriasisartritt. I tillegg kommer også utbredelse av psoriasis som et eget endepunkt ved behandling.

2.3.7 Implikasjoner (individuelle og samfunnsmessige)

Psoriasisartritt kan redusere livskvaliteten i betydelig grad. Nyere studier viser at denne kan være enda dårligere enn hos pasienter med leddgikt (75). Sykdomsplager og sykkelighet som følge av psoriasisartritt medfører sykemelding og uførhet alt for tidlig hos mange. Sammen med kostnader knyttet til behandling av sykdommen er den samfunnsmessige kostnad derfor funnet å være høy i studier utført i USA. Erfaringer fra klinisk praksis viser at dersom man kan behandle pasientene effektivt, vil livskvaliteten øke signifikant (76), og den negative betydningen for samfunnet avtar. Tidlig behandling reduserer sjansen for at pasienten faller ut av arbeidslivet.

2.4 TNF-hemmere

I Norge er tre typer TNF-hemmere godkjent til behandling av en del revmatiske sykdommer: adalimumab, etanercept og infliksimab med henholdsvis produktnavn Humira, Enbrel og Remicade.

Selv om alle tre medikamentene fører til hemming av TNF- α , er både sammensetningen og virkningsmekanismen til de tre TNF-hemmerne forskjellig: adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNF sin biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten. Etanercept er et fusjonsprotein mellom humant immunoglobulin (Ig)G og en reseptor for TNF (TNFR2/p75) som virker ved kompetitiv hemning av TNF og hemmer dermed den biologiske aktiviteten til TNF. Infliksimab er et monoklonalt antistoff som er sammensatt av en del fra et menneskelig antistoff og en del fra et museantistoff og som binder seg med høy affinitet til både løselige og transmembrane former av TNF og medfører at den mister sin effekt.

Adalimumab og etanercept administreres subkutan og pasientene kan etter opplæring gi seg selv injeksjoner. Infliksimab blir gitt som en intravenøs infusjon over en to-timers periode. Behandlede pasienter må observeres i minst en til to timer etter infusjon med hensyn på akutte infusjonsrelaterte reaksjoner. Tabell 3 gir en oversikt over de tre TNF-hemmerne, deres administrasjonsmåter og anbefalt dosering for de ulike diagnosene (kun revmatiske sykdommer er tatt med).

Tabell 3: Anbefalt dosering og administrasjonsmåte (hos voksne hvis ikke annet er nevnt)*:

TNF-hemmer	Administrasjons-måte	Indikasjon	Anbefalt dosering
Adalimumab (Humira®)	Subkutant	RA	40 mg hver annen uke; kan økes til 40 mg hver uke
		Psoriasisartritt	40 mg hver annen uke
Etanercept (Enbrel®)	Subkutant	RA	25 mg to ganger i uken eller 50 mg en gang i uken
		Psoriasisartritt Bekhterevs sykdom	25 mg to ganger i uken
		Juvenil RA (4-17 år)	0,4 mg/kg (maksimum 25 mg per dose) to ganger i uken
Infliximab (Remicade®)	Intravenøst	RA	3 mg/kg i uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke
		bekhterev	5 mg/kg i uke 0, 2 og 6, deretter hver 6. til 8. uke
		Psoriasisartritt	5 mg/kg i uke 0, 2 og 6, deretter hver 8. uke

*Kilde: Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no)

3 Metode

Prosjektplanen for denne rapporten er publisert på Kunnskapssenterets nettsider (www.kunnskapssenteret.no)

Mandatet for dette utredningsarbeidet:

Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om de kliniske effekter ved bruk av TNF-hemmere ved revmatoid artritt (inkludert juvenil revmatoid artritt), bekhterev og psoriasisartritt. Det skal legges vekt på utfallsmål som symptomer, sykdomsaktivitet, funksjon, livskvalitet, radiologiske funn, medikamentoverlevelse og bivirkninger (sikkerhet).

3.1 Identifisering av litteratur

Identifikasjon av litteratur vedrørende kliniske effekter ved bruk av TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer er basert på kriterier som beskrevet under.

Populasjon

Pasienter med RA, bekhterev, psoriasisartritt og juvenil RA

Intervensjon

Behandling med TNF-hemmere alene eller i kombinasjon med DMARDs

Endepunkt

Symptomer, sykdomsaktivitet, funksjon, livskvalitet, radiologiske funn og bivirkninger (sikkerhet)

Språk

Engelskspråklige artikler

Studiedesign

Systematiske oversikter (Cochrane oversikter, HTA rapporter)
Randomiserte kontrollerte studier (RCT)

3.2 Litteratursøk

For RA er denne metodevurderingen basert på litteratur identifisert gjennom sekundær litteratur i tillegg til primærstudier publisert i etterkant av sekundærstudiene. For bekhterev og psoriasisartritt er kun primærstudier vurdert.

3.2.1 Søk etter systematiske oversikter (sekundærlitteratur)

Det ble søkt etter systematiske litteraturoversikter i følgende elektroniske database:
The Cochrane Library

3.2.2 Søk etter primærstudier

Søket hadde som mål å identifisere alle studier relatert til TNF-hemmere ved behandling av revmatoid artritt, bekhterev, psoriasisartritt i tillegg til en del andre revmatiske sykdommer hvor behandling med TNF-hemmere kan være aktuelt. Søk etter primærstudier (randomiserte, kontrollerte studier) ble utført i følgende databaser:

- Central (ikke tidsbegrenset)
- Ovid Embase (avgrenset 2005-2006)
- Ovid Medline (avgrenset 2004-2006)

Sign-filer for RCTs ble brukt for å avgrense kun til randomiserte kontrollerte studier. Søkestrategien er gjengitt i vedlegg 2.

Vi henvendte oss til legemiddelfirmaene som markedsfører TNF-hemmere i Norge for tilbakemelding på utkast til prosjektplan. Firmaene ble også bedt om å sende inn aktuell dokumentasjon.

3.3 Vurdering av relevans og studiekvalitet

- a) Primærartikler identifisert gjennom sekundærlitteratur
Medlemmene av utredningsgruppen vurderte i fulltekst alle studiene (16 stk) med hensyn til relevans og kvalitet.
- b) Primærartikler identifisert gjennom litteratursøk
Trinn 1: Abstrakter identifisert gjennom litteratursøket (totalt 830) ble vurdert uavhengig av 2 personer med hensyn til relevans. Fulltekstartikler ble bestilt for relevante og mulig relevante abstrakter.
Trinn 2: Fulltekstartikler (64 stk) ble vurdert av 2 personer med hensyn til relevans og studiedesign. Artikler man var usikre på ble vurdert av en tredje person.
Trinn 3: Medlemmene av utredningsgruppen vurderte i fulltekst alle studier (31 stk) som var mulige kandidater for inklusjon både med hensyn til relevans og kvalitet.

Sjekklistene for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier er gitt i vedlegg 3.

3.4 Dataanalyse

3.4.1 Relevante endepunkt

Utredningsgruppen samarbeidet om uttrekk av data fra studien. Det ble utført meta-analyser på utvalgte endepunkt som beskrevet under.

Effekt:

RA:

- ACR20, ACR50 og ACR70 respons
- Antall ømme og hovne ledd
- Disease activity score (DAS28)
- Health Assessment Questionnaire (HAQ)
- Radiologiske funn (Total Sharp-skår)

Bekhterev:

- 20 %, 50 % og 70 % forbedring i BASDAI
- Forbedring med minst to poeng BASFI
- ASAS20, ASAS40 og ASAS50
- Remisjon av sykdom
- Reduksjon i bruk av NSAIDs

Psoriasisartritt:

- ACR20, ACR50 og ACR70 respons
- Psoriasisartritt respons kriterier (PsARC)
- PASI50, PASI75 og PASI90
- Health assessment Questionnaire (HAQ)
- SF-36 (fysisk og mental komponent)

Nærmere beskrivelse av endepunktene finnes i vedlegg 1.

Bivirkninger:

- Alvorlige bivirkninger
- Alvorlige infeksjoner
- Malignitet (kreftsykdom)

Pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig på grunn av:

- Mangel på effekt
- Bivirkninger
- Andre grunner

3.4.2 Meta-analyser

For hver indikasjon er det gjennomført separate meta-analyser for hver av de tre TNF-hemmerne. Analysene har sammenlignet den anbefalte dosen (eller ekvivalent dose; tabell 3) med placebo eller andre aktive behandlinger ved bruk av data som har vært direkte tilgjengelig i primær-artiklene.

Vi har i den grad det har vært mulig, analysert på alle endepunkt som finnes i de inkluderte studiene. For alle endepunkt, som i studiene også er rapportert med verdi ved baseline eller screening (som for eksempel antall hovne ledd, DAS28, HAQ, Total Sharp-skår osv.), har vi kun gjennomført analyser på endring (absolutt eller i %) fra baseline. I de tilfeller, hvor endring fra baseline ikke er rapportert i en studie, er resultatet ikke inkludert i meta-analysene.

For hver TNF-hemmer er det gjennomført inntil syv ulike sammenligninger (hvis det er studier med tilstrekkelig med data tilgjengelig):

- (a) TNF-hemmer mot konvensjonell DMARD
- (b) TNF-hemmer +/- MTX mot placebo +/- MTX (all behandling med DMARD unntatt MTX avsluttet)
- (c) TNF-hemmer +/- MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine mot placebo +/- MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine (behandling med andre DMARDs avsluttet)
- (d) TNF-hemmer +/- 1 tradisjonell uspesifisert DMARD tillat mot placebo +/- 1 tradisjonell uspesifisert DMARD

- (e) Monoterapi: TNF-hemmer mot placebo (all behandling med DMARDs avsluttet)
- (f) TNF-hemmer mot placebo (igangværende behandling forsettes uendret)
- (g) TNF-hemmer + MTX mot MTX blant MTX naïve pasienter (med samtidig nylig påbegynt MTX)

De fleste studier inneholdt kun data som kunne brukes i en av de syv kategoriene listet ovenfor, mens noen få studier inneholdt data som kunne brukes i flere av kategoriene. For eksempel sammenlignet PREMIER studien adalimumab alene, MTX alene og kombinasjonen av adalimumab og MTX hos pasienter som ikke tidligere hadde mottatt verken adalimumab eller MTX. I forhold til adalimumab kunne det derfor trekkes ut data til sammenligningene (a) og (g). Vi har valgt i disse tilfelle kun å hente ut data til sammenligning (g) for å fokusere på tilleggseffekten av å bruke TNF-hemmer.

For kontinuerte endepunkt presenteres resultatene som 'Weighted mean difference' (WMD). For dikotome utfall presenteres resultatene som Relativ Risiko (RR).

For kontinuert endepunkt er standardavvik, hvor det var mulig, tatt direkte fra artiklene eller avledet fra 'Standard error of the Mean' (SEM) eller konfidensintervaller (CI). I de tilfeller hvor standardavvik ikke kunne fremskaffes på noen av disse måtene er det ikke gjort ytterligere forsøk på å estimere standardavviket – disse data er dermed utelatt i meta-analysene.

Resultatene fra meta-analysene blir presentert i såkalte forest plots hvor en ser på resultatene fra hver enkelt studie, i tillegg til det samlede resultatet basert på studiene som inngår i analysen. I forest plottene vil en gjenfinne de syv kategoriene av sammenligninger som ble listet opp ovenfor. For hver av disse sammenligningskategoriene presenteres det et samlet resultat (subtotal); for noen av analysene presenteres det også resultater på tvers av disse syv gruppene (total). Innen hver sammenligningsgruppe gis følgende informasjon i forest plottet:

- De studiene/artiklene som bidrar med data listes opp (inkl. resultater for de to gruppene som skal sammenlignes).
- "Test for heterogeneity" (hvis minst to studier/artikler). Test for om det kan antas at resultatene fra studiene/artiklene stemmer overens. $P \leq 0,05$ eller I^2 større enn 50-60 % angir at det er signifikant forskjell på resultatene.
- "Test for overall effect". Test for om det er forskjell på TNF-gruppen og kontrollgruppen. $P \leq 0,05$ angir statistisk signifikant forskjell.
- Resultatene for hver enkelt studie, subtotal og total presenteres grafisk og med tall i kolonnene RR(xxx) 95 % CI/WMD(xxx) 95 % CI. Hvor xxx kan være random og fixed.

I den grafiske presentasjonen (jf. siste punkt ovenfor) er resultatene for de enkelte studiene markert med en firkant. Usikkerheten på resultatene for hver enkelt studie er markert ved hjelp av horisontal linjer, som angir det intervallet den virkelige verdien med 95 % sikkerhet befinner seg innenfor. For Total og Subtotal er resultatet markert ved hjelp av en rombe, hvor lengden på romben er et uttrykk for usikkerheten som er knyttet til resultatet. Resultatene presenteres dessuten i tall [med 95 % konfidensintervall (CI)] (siste kolonne i forest plottene).

En 'fixed effects model' er brukt med mindre minst en av sammenligningskategoriene fremviser statistisk heterogenitet, i hvilke tilfeller det er brukt en 'random effects model'. Kun

resultater fra den endelige modellen presenteres. Med en 'fixed effects model' menes det en modell, hvor det antas at det ikke er forskjeller i studiene som gjør at det kan forventes ulike resultater – forskjeller i resultater antas derfor å være tilfeldige. I 'random effects model' antas det derimot at det karakteristika ved hver enkelt studie som gjør, at resultatene ikke kan antas å være like fra studie til studie – det vil si at det tas hensyn til en studie-effekt i modellen.

'Total'-analysene gjennomføres i de tilfeller hvor det observeres homogenitet mellom resultatene fra de studiene som er inkludert i analysen, og det dermed gir mening direkte å slå sammen enkelt-resultater til et samlet resultat.

4 Resultater

4.1 Litteratursøk

4.1.1 Søk etter oversiktsartikler

For RA ble det ble identifisert fire relevante systematiske oversikter. 16 primærstudier fra disse oversiktsstudiene ble inkludert i denne rapporten. Oversiktstudiene samt hvilke primærartikler som er inkludert i dem, er gjengitt i tabell 4. Rapporter fra firma eller abstracts ble ikke inkludert i denne rapporten. For psoriasisartritt og bekhtereve ble ingen relevante systematiske oversikter funnet.

Tabell 4: Identifiserte oversiktsstudier for RA benyttet i rapporten

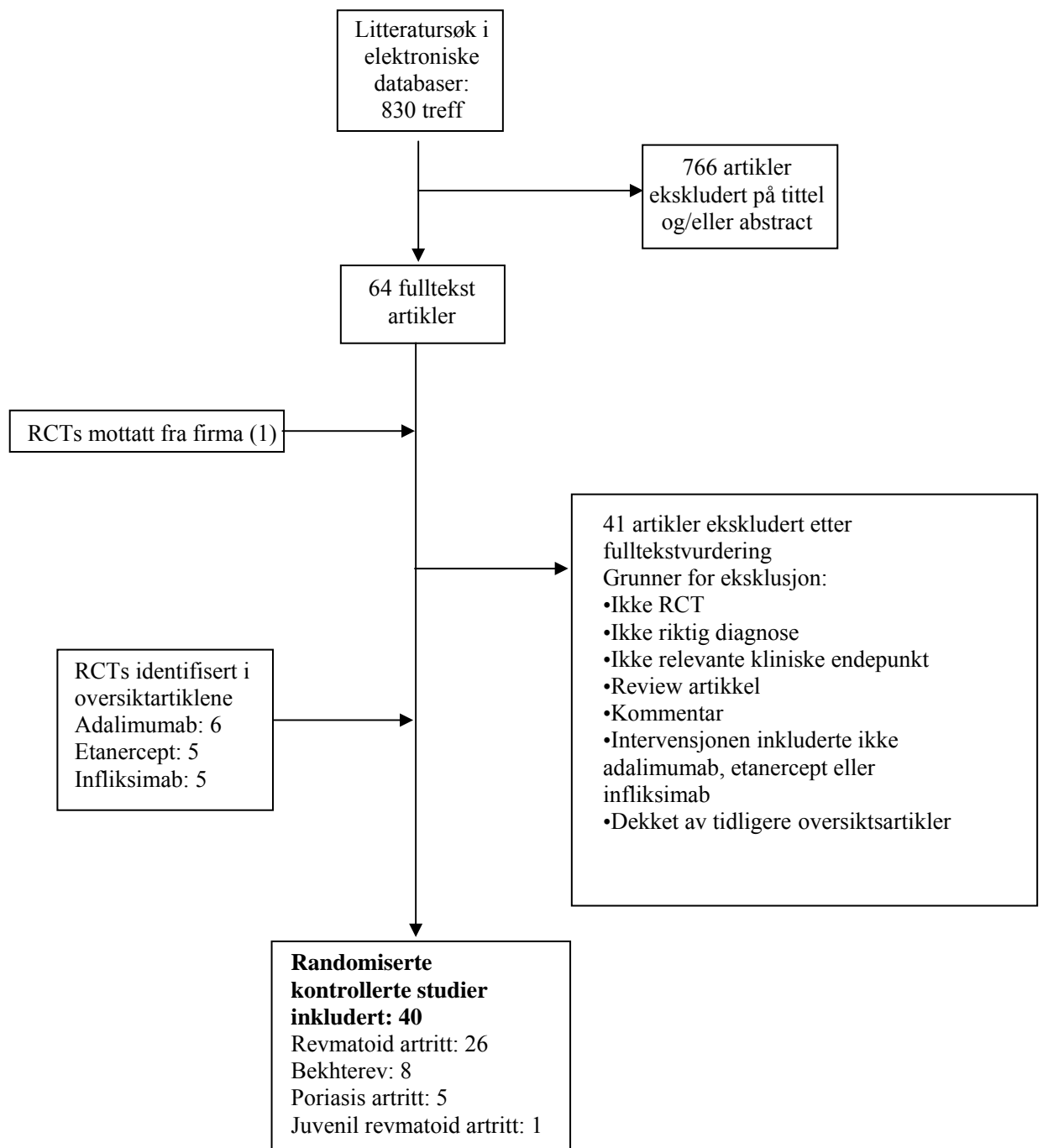
Oversiktsstudie	Referanse til studier inkludert fra de enkelte oversiktene
Blumenauer BBTB, Burls A, Cranney A, Hochberg MC, Judd MG, Tugwell P, Wells G. Influximab for the treatment of rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3.	Ref. inkludert i denne rapporten: (77-79)
Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, Tugwell P, Wells G. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3.	Ref. inkludert i denne rapporten: (80-82)
Navarro-Sarabia F, Ariza-Arazia R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3.	Ref. inkludert i denne rapporten: (83-88)
Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002; 6(21)	Ref. inkludert i denne rapporten: (77-82;89-92)

4.1.2 Søk etter primærlitteratur

Totalt 40 randomiserte, kontrollerte studier ble inkludert i denne rapporten: RA (26), bekhtereve (8), psoriasisartritt (5) og Juvenile revmatoid artritt (1).

Litteratursøket ble utført i desember 2005 og avgrenset som beskrevet i metoddelen. Resultatet av litteratursøket er vist i figur 1. Det ble funnet 830 referanser, hvorav 64 publikasjoner ble vurdert i fulltekst. Studier som ikke oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene ble ekskludert. Disse studiene er gjengitt i vedlegg 6. Kun de opprinnelige RCTene ble inkludert i denne rapporten og ikke oppfølgingsstudiene. Også studier som ikke inkluderte diagnosen RA, bekhtereve, psoriasisartritt eller juvenil RA, ble bestemt ekskludert fordi rapporten ellers ville bli for omfattende. Ni nye studier som omhandler RA ble identifisert i litteratursøket i tillegg til de som allerede var identifisert i oversiktsartiklene. En studie som ble publisert i etterkant av litteratursøket, ble gitt av firma.

Figur 1



4.2 Effekt - Revmatoid artritt

4.2.1 Adalimumab

4.2.1.1 Kort beskrivelse av de inkluderte studiene

Ni studier med til sammen 3387 pasienter ble inkludert (se tabell 5). Studien Breedveld 2006 (PREMIER) ble gitt av Abbott da denne studien ble publisert januar 2006 og ble ikke identifisert i litteratursøket. En oversikt over de inkluderte studiene med baseline data er vist i tabell 6. Mer utfyllende baselinedata og evidensstabeller er gitt i vedlegg 4 og 7.

Felles inklusjonskriterier for de fleste studiene var at pasientene skulle tilfredsstillende de diagnostiske kriteriene for RA (ACR-1987). I de fleste studiene var gjennomsnitt sykdomsvarighet rundt 10 år. Unntakene var Weismann 2003 som hadde en gjennomsnittlig sykdomsvarighet på rundt 15 år, og Breedveld 2006 hvor alle pasientene hadde hatt RA i mindre enn tre år.

I seks av studiene fikk minst en av studiearmene anbefalt dose adalimumab (tabell 3): van de Putte 2003 og 2004, Weinblatt 2003 (ARMADA), Keystone 2004, Furst 2003 (STAR) og Breedveld 2006. I studiene van de Putte 2003 og 2004 ble behandling med alle DMARDs avsluttet fire uker før studiestart. I Weinblatt 2003, Keystone 2004 og Breedveld 2006 ble alle DMARDs unntatt MTX avsluttet fire uker før studiestart, og i Furst 2003 fortsetter pasientene å bruke de standard antirevmatiske medikamentene de tok ved studiestart. Stabile doser med oral prednisolon (≤ 10 mg/dag) og NSAIDs ble tillatt.

Vurdering av studiekvaliteten basert på de tilgjengelige data er gjengitt i tabell 5. Nesten alle studiene hvor anbefalt dose adalimumab ble brukt, fikk vurderingen høy kvalitet, da de fleste kriteriene fra sjekklisten brukt for kvalitetsvurdering var oppfylt.

Tabell 5: Oversikt over inkluderte studier og over kriterier som var oppfylt, uklare eller ikke oppfylt i følge sjekklisten for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (sjekkliste 1 og 2 i vedlegg 3):

		Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			
Studie	Ref.	Ja	Uklart	Nei	Samlet kvalitetsvurdering
Den Broeder 2002	(93)	1,3,4,5,8,9,10	2,6a,6b,7	11	Middels kvalitet ²
Furst 2003	(83)	1,3,4,5,6,8,9,10,11	2,7		Høy kvalitet ¹
van de Putte 2003	(86)	1,3,4,5,6,8,9,10,11	2,7		Høy kvalitet ¹
Weinblatt 2003	(88)	1,3,4,5,6,8,9,10,11	2,7		Høy kvalitet ¹
Weisman 2003	(94)	1,2,4,5,6a,8,9,10,11	3,6b,7		Middels kvalitet ²
Keystone 2004	(84)	1,3,4,5,6,8,9,10,11	2,7		Høy kvalitet ¹
Rau 2004	(85)	1,3,4,5,6,8,9,10,11	2,7		Høy kvalitet ¹
van de Putte 2004	(87)	1,2,3,4,5,6,8,9,10,11	7		Høy kvalitet ¹
Breedveld 2006	(95)	1,3,4,5,6b,8,10,11	2,6a,7,9		Middels kvalitet ²

¹sjekkliste 1

²sjekkliste 2

Tabell 6: Beskrivelse av inkluderte RA-studier og baselinedata – adalimumab

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDS	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Den Broeder et al, 2002 The Netherlands and Germany, 3 centres Duration of follow up: From 4 weeks to 3 months	Placebo	All DMARDs discontinued 3 weeks before injection of the study drug	31	55	11,9	3,7	77,4	66,7	41,4	18,4	23,5
	Adal. iv 0.5 mg/kg (1 dose)		17	54	11	3,6	52,9	94,1	37,5	18,4	23,8
	Adal. iv 1 mg/kg (1 dose)		18	58	11,2	3,9	77,8	72,2	85,8	20,8	27,1
	Adal. iv 3 mg/kg (1 dose)		18	54	10,8	3,9	66,7	55,6	51,6	20,8	21,8
	Adal. iv 5 mg/kg (1 dose)		18	59	14,5	4,4	77,8	88,9	53,4	15,9	20,7
	Adal. iv 10 mg/kg (1 dose)		18	53	8,9	3,9	66,7	72,2	57,0	20,4	27
Furst et al, 2003. STAR. United States and Canada, 69 centres Duration of follow up: 24 weeks	Placebo sc every other week	Baseline standard antirheumatic therapy continued	318	55,8	11,5		54,4	63,8	15,0	21,3	27,6
	Adal. sc 40 mg every other week		318	55,0	9,3		50,9	62,3	15,0	20,9	27,3
van de Putte et al., 2003 Europe, 25 centres Duration of follow up: 12 weeks	Placebo s.c. weekly	All DMARDs discontinued 4 weeks before first injection of the study drug	70	50,2	9,4	3,5	77	80	63,0	20,2	30,9
	Adal. sc 20 mg weekly		72	53,7	10,4	4,1	76	76	57,0	19,6	31,7
	Adal. sc 40 mg weekly		70	52,6	10,0	3,7	70	81	56,0	18,7	31,0
	Adal. sc 80 mg weekly		72	53,2	10,1	3,7	75	78	60,0	19,6	32,5
Weinblatt et al., 2003. ARMADA United States and Canada, 35 centres Duration of follow up: 24 weeks	Placebo sc every other week + MTX (mean 16.5 mg/week)	All non-MTX DMARDs discontinued 4 weeks before first injection of the study drug	62	56,0	11,1	3,0	58,1		31,0	16,9	28,7
	Adal. sc 20 mg every other week + MTX (mean 16.9 mg/week)		69	53,5	13,1	3,0	46,4		28,0	17,6	28,5
	Adal. sc 40 mg every other week + MTX (mean 16.4 mg/week)		67	57,2	12,2	2,9	46,4		21,0	17,3	28,0
	Adal. sc 80 mg every other week + MTX (mean 17.2 mg/week)		73	55,5	12,8	3,1	46,4		28,0	17,0	30,3

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDS	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Weisman et al, 2003 United States and Canada, 6 centres Duration of follow up: 4 weeks	Placebo iv (1 dose) + MTX (17.3 mg/week)	All non-MTX DMARDs discontinued at least 3 weeks before injection of the study drug	15	51,3	15				24,0	21,4	31,5
	Adal. iv 0.25 mg/kg (1dose) + MTX (16.7 mg/week)		9	50,1	16,7			39,0	17	30,6	
	Adal. iv 0.5 mg/kg (1dose) + MTX (20.0 mg/week)		9	55,8	13,4			16,0	16,7	28,3	
	Adal. iv 1 mg/kg (1dose) + MTX (16.9 mg/week)		9	51	16,4			22,0	19	36,6	
	Adal. iv 3 mg/kg (1dose) + MTX (16.4 mg/week)		9	56,2	15			20,0	17,1	27,9	
	Adal. iv 5 mg/kg (1dose) + MTX (14.2 mg/week)		9	53,9	18,4			17,0	18,9	34,1	
Keystone et al, 2004 United States and Canada, 89 centres Duration of follow up: 52 weeks	Placebo sc weekly + MTX (mean 16.7 mg/week)	All non-MTX DMARDs discontinued at least 4 weeks before study baseline	200	56,1	10,9	2,4			18,0	19,0	28,1
	Adal. sc 40 mg every other week + placebo sc on alternate weeks + MTX (mean 16.7 mg/week)		207	56,1	11,0	2,4			18,0	19,6	27,3
	Adal. sc 20 mg weekly + MTX (mean 16.3 mg/week)		212	57,3	11,0	2,4			14,0	19,0	27,9
Rau et al, 2004. Germany and the Netherlands, 4 centres Duration of follow up: 4 weeks	Placebo sc and iv (1 dose) + MTX (mean 13.9 mg/week)	All non-MTX DMARDs discontinued 3 weeks before first injection of the study drug	18	54,1	11,5	3,5	72	94	23,0	18,8	17,6
	Adal. iv 1 mg/kg (1 dose) + MTX (mean 17.6 mg/week)		18	52,3	11,1	3,4	72	100	33,0	19,5	15,6
	Adal. sc 1 mg/kg (1 dose) + MTX (mean 15.6 mg/week)		18	53,3	10,6	3,3	83	89	30,0	21,2	15,5
van de Putte et al, 2004 Europa, Australia and Canada. 52 centres Duration of follow up: 26 weeks	Placebo s.c. weekly	All DMARDs discontinued 4 weeks before first injection of the study drug	110	53,5	11,6	3,6	67,3	83,6	57,0	19,8	35,5
	Adal. sc 20 mg every other week		106	53,1	9,3	3,7	69,8	81,1	52,4	19,6	33,9
	Adal. sc 20 mg weekly		112	54,4	11,3	3,6	67,8	75	47,2	19,8	35,3
	Adal. sc 40 mg every other week		113	52,7	10,6	3,8	68,1	82,3	52,6	20,5	33,7
	Adal. sc 40 mg weekly		103	51,8	11,9	3,8	81,6	76,7	49,3	19,3	33,8

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDs	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Breedveld et al, 2006 PREMIER North America, Europe and Australia, multicenter Duration of follow up: 2 years	Placebo + MTX (7.5-20 mg/week) weekly	4-week washout period for patients taking other DMARDs	257	52	0,8	31.5 % previously took DMARDs	35,4		40,0	22,1	32,3
	Adal. sc 40 mg every other week + Placebo weekly		274	52,1	0,7	33.2 % previously took DMARDs	36,5		41,0	21,8	31,8
	Adal. sc 40 mg every other week + MTX (7.5 - 20 mg/week) weekly		268	51,9	0,7	32.5 % previously took DMARDs	35,8		39,0	21,1	30,7

4.2.1.2 Meta-analyser på adalimumab-studiene

Kun studier som fikk anbefalt dose adalimumab, er inkludert i meta-analysene (se over). Studier som ikke fikk den anbefalte dosen adalimumab, og som dermed ikke er inkludert i analysene, er som følger: den Broeder 2002, Weisman 2003 og Rau 2004. Resultatene fra disse studiene finnes kun i evidensstabellene i vedlegg 7.

Meta-analyser ble utført på følgende endepunkt:

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ACR20, ACR50 og ACR70 (tidlig og langt kommet RA):

Adalimumab var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen (med eller uten MTX). For disse endepunktene kan man se en tendens til at effekten i adalimumabgruppen versus kontrollgruppen ble større i de studiene der all behandling med andre DMARDs ble avsluttet før studiestart sammenlignet med de studiene der igangværende behandling med andre DMARDs (inkludert MTX) var tillatt. Denne tendensen er ikke testet ved hjelp av statistiske metoder.

Endring i antall ømme og hovne ledd (langt kommet RA):

Adalimumab ga en signifikant bedring i antall ømme og hovne ledd sammenlignet med kontrollen (med eller uten MTX).

Sykdomsaktivitet uttrykt ved DAS28 (langt kommet RA):

Adalimumab ga signifikant bedring i DAS-skår sammenlignet med kontrollen (med eller uten MTX).

Fysisk funksjon uttrykt ved HAQ-skår (langt kommet RA):

Adalimumab ga en signifikant bedring i HAQ-skår sammenlignet med kontrollen (med eller uten MTX).

Radiologiske ødeleggelser i leddene uttrykt ved Total Sharp-skår (tidlig og langt kommet RA):

Det var signifikant mindre endring i Total Sharp-skår i gruppen som fikk adalimumab sammenlignet med kontrollgruppen (placebo + MTX).

Alvorlige bivirkninger (tidlig og langt kommet RA):

Det var ingen signifikant forskjell i antall alvorlige bivirkninger i gruppene med adalimumab sammenlignet med kontrollgruppene (med eller uten MTX).

Alvorlige infeksjoner (tidlig og langt kommet RA):

I undergruppen der behandling med alle DMARDs unntatt MTX ble avsluttet før studiestart, var det signifikant flere tilfeller av alvorlige infeksjoner i gruppene som fikk adalimumab sammenlignet med kontrollgruppene. I de tre andre undergruppene var det ingen forskjell på gruppene som fikk adalimumab eller placebo.

Kreftsykdom (tidlig og langt kommet RA):

Det var ingen signifikante forskjeller på gruppene som fikk adalimumab eller placebo.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt:

Det var signifikant flere pasienter i kontrollgruppen som avsluttet studien for tidlig på grunn av mangel på effekt sammenlignet med adalimumabgruppen.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger:

Det var ingen signifikante forskjeller på gruppene som fikk adalimumab eller placebo.

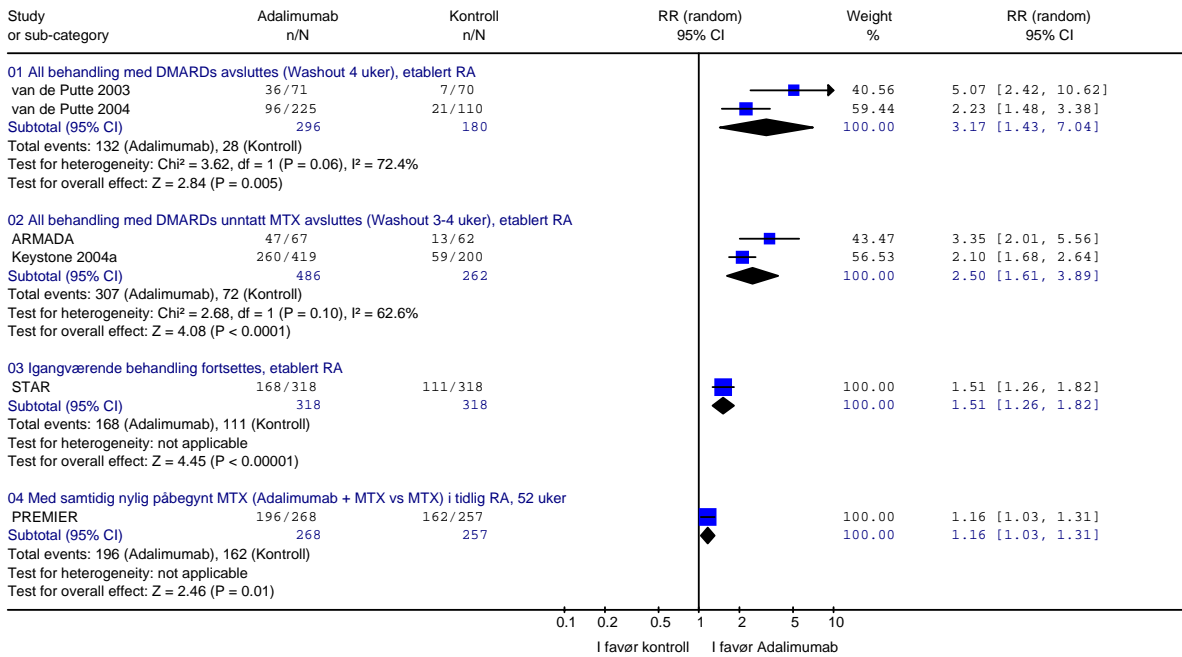
For tidlig avsluttet behandling av andre grunner:

Det var ingen signifikante forskjeller på gruppene som fikk adalimumab eller placebo.

Flere analyser finnes i vedlegg 5

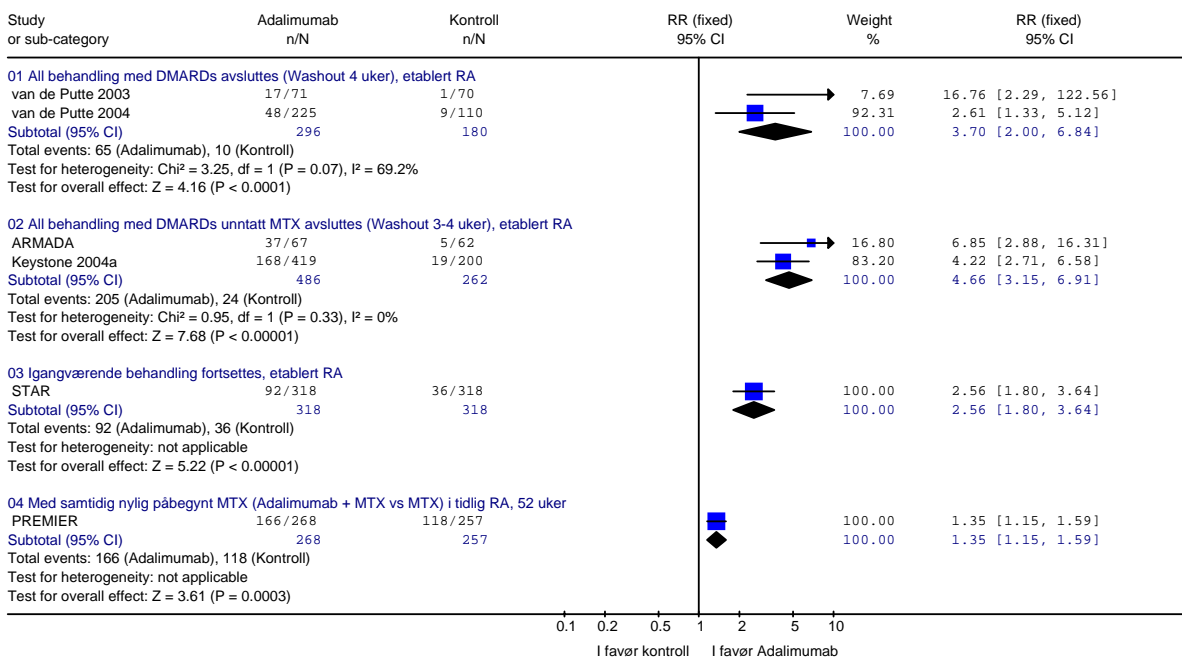
Figur 2 ACR20 (Bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 01 ACR20 respons, 12-26 uker



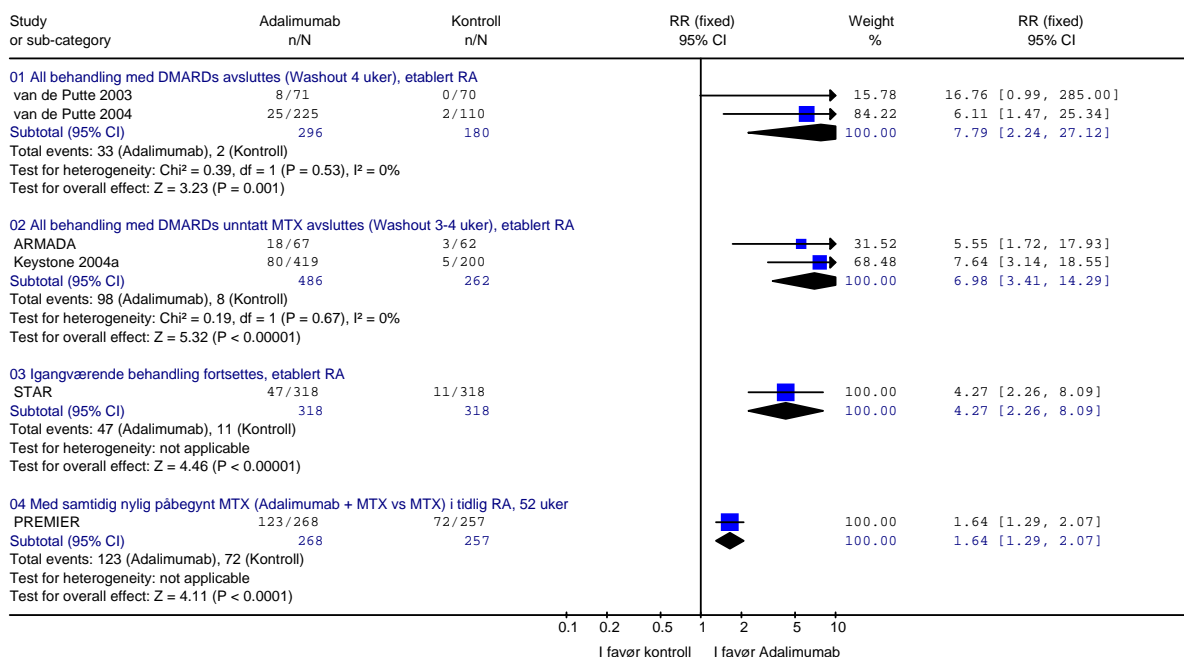
Figur 3 ACR50 (Bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 02 ACR50 respons, 12-26 uker



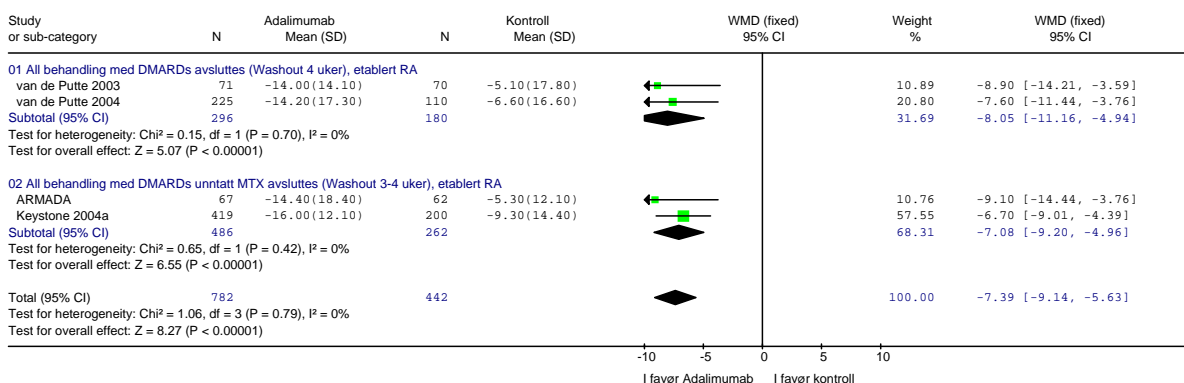
Figur 4 ACR70 (Bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 03 ACR70 respons, 12-26 uker



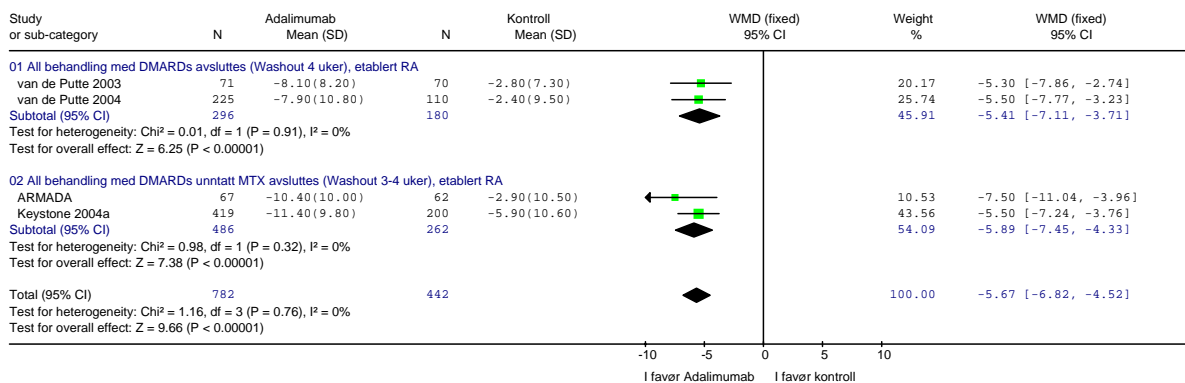
Figur 5 Endring i antall ømme ledd fra baseline

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 04 Absolutt endring i antall ømme ledd fra baseline, uke 12-26



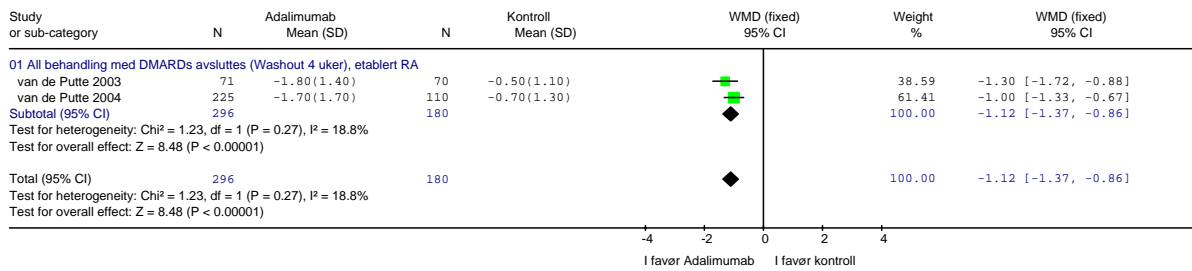
Figur 6 Endring i antall hovne ledd fra baseline

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 05 Absolutt endring i antall hovne ledd fra baseline, uke 12-26



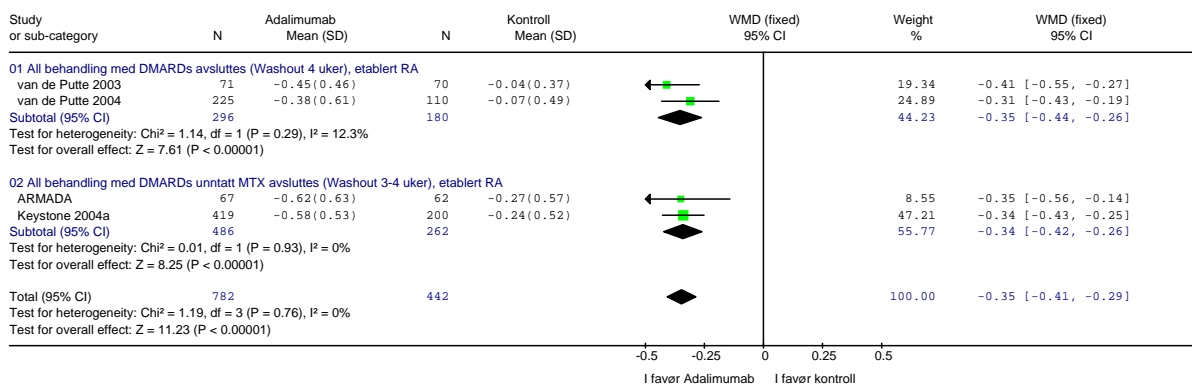
Figur 7 Endring i DAS28 (sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 06 Absolutt endring i DAS28, uke 12-26



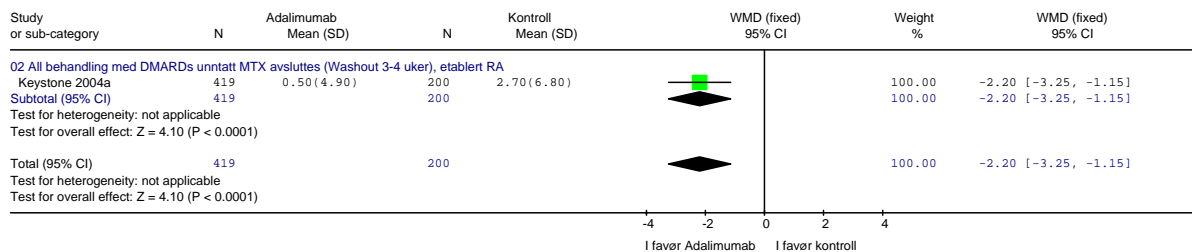
Figur 8 Endring i HAQ (fysisk funksjon)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 07 Absolutt endring i HAQ, uke 12-26



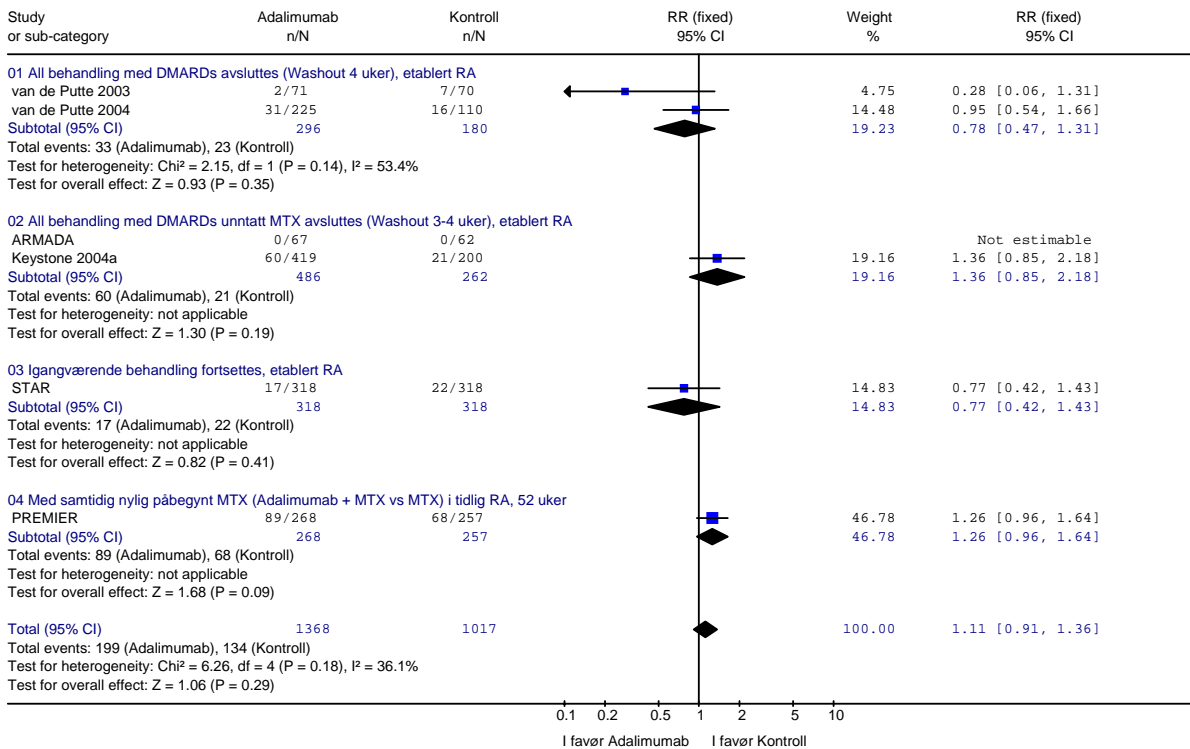
Figur 9 Endring i gjennomsnittlig Total Sharp-skår (radiologiske ødeleggelser i leddene)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 08 Absolutt endring i gjennomsnittlig Total Sharp score, uke 52



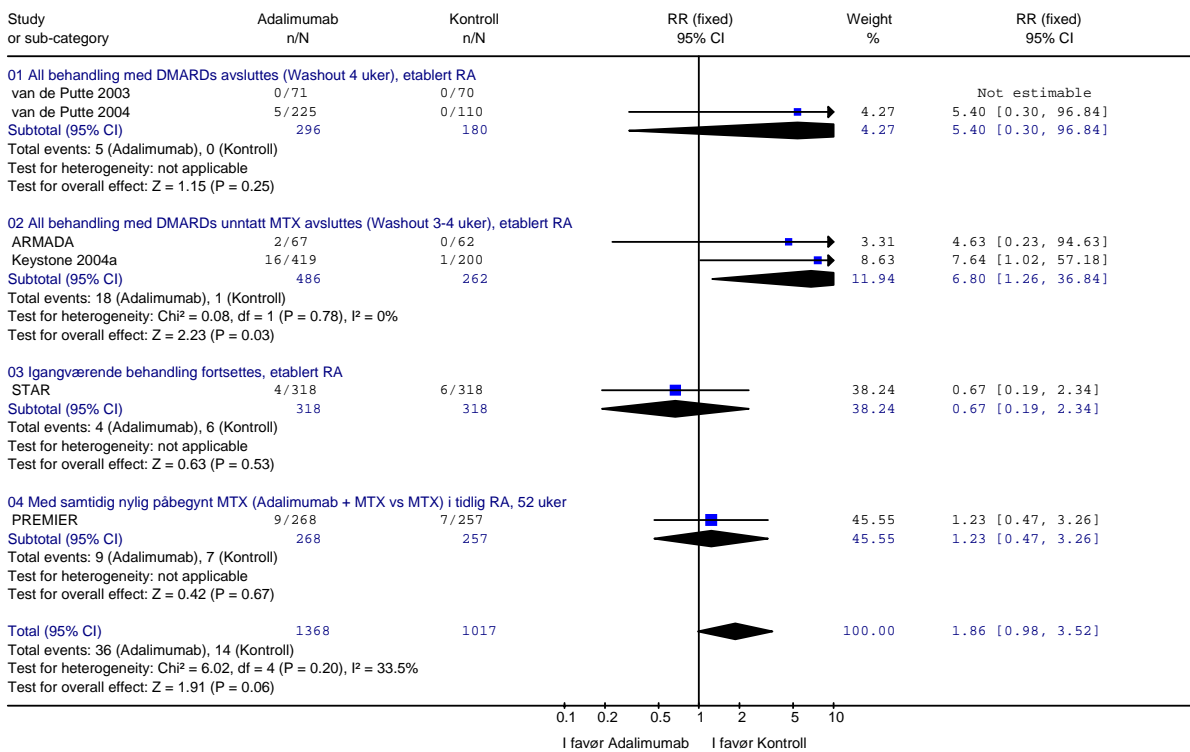
Figur 10 Alvorlige bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 14 Alvorlige bivirkninger



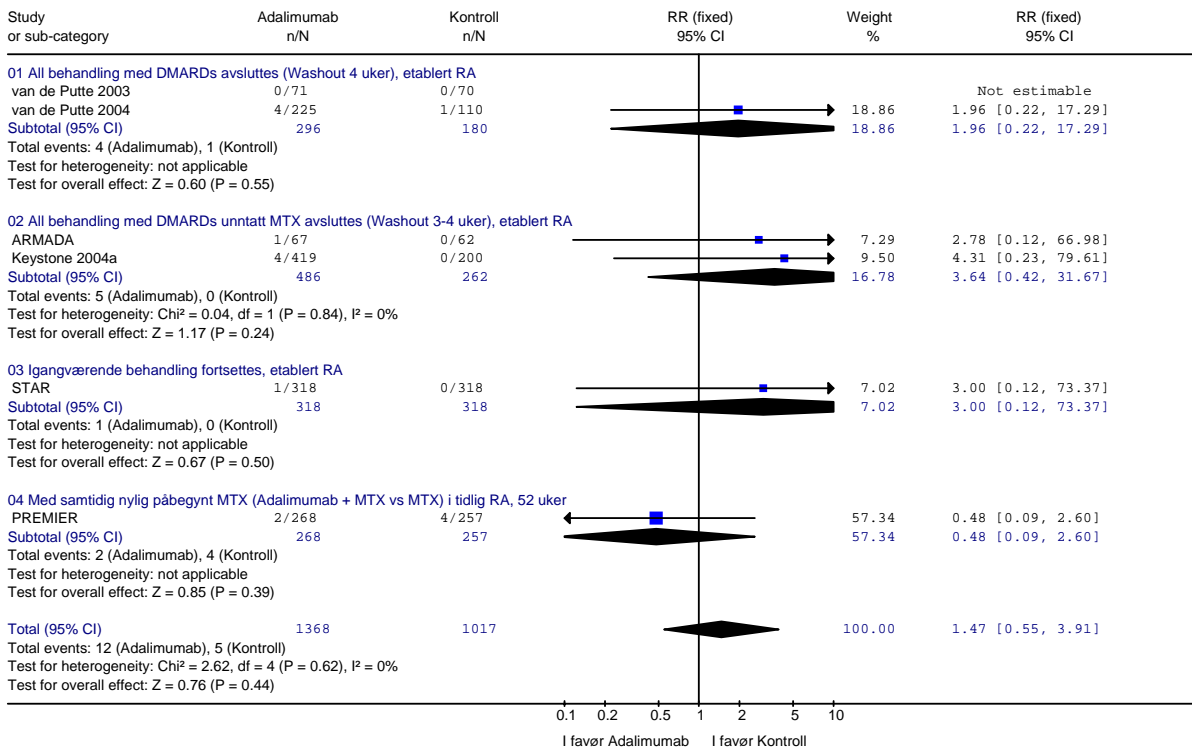
Figur 11 Alvorlige infeksjoner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 15 Alvorlige infeksjoner



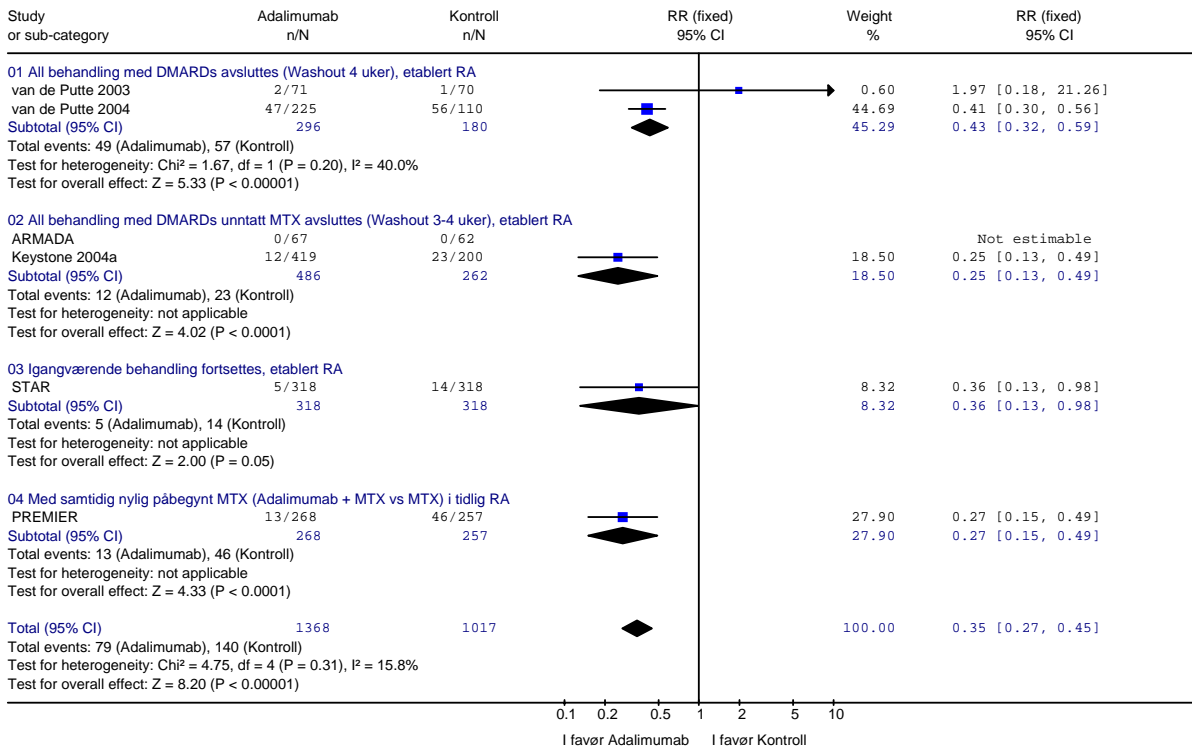
Figur 12 Malignitet (kreftsykdom)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 16 Kreftsykdom



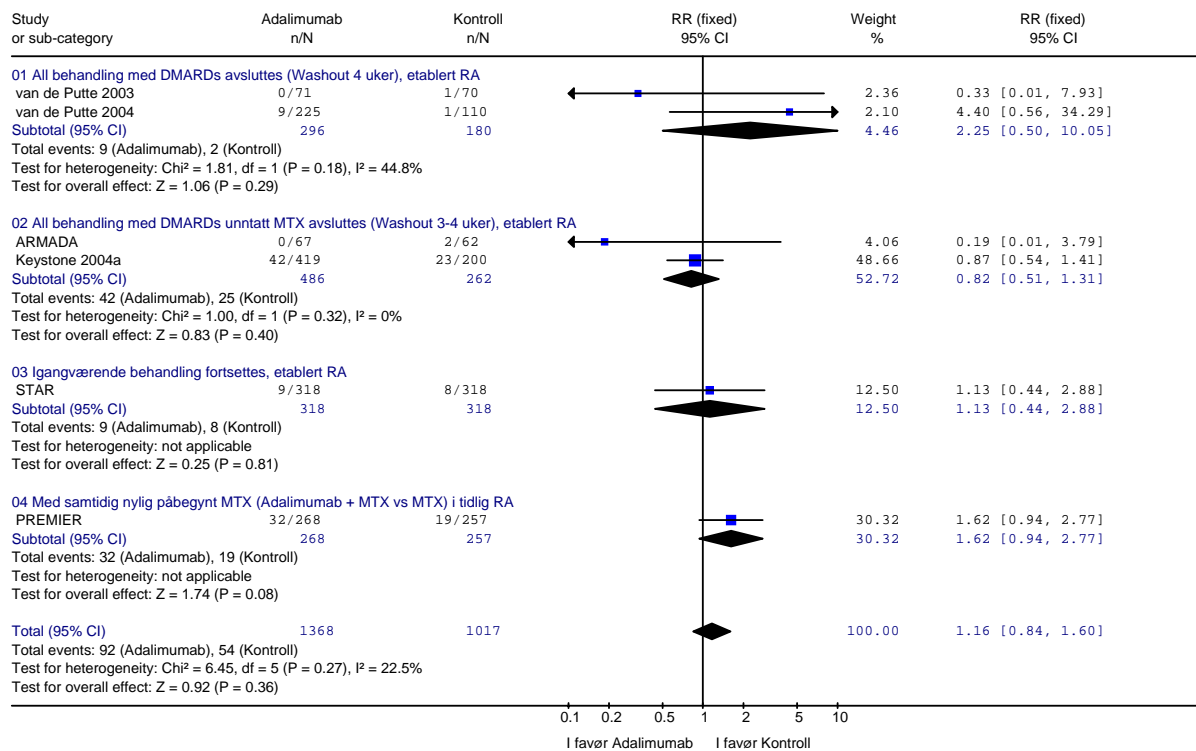
Figur 13 For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 17 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt



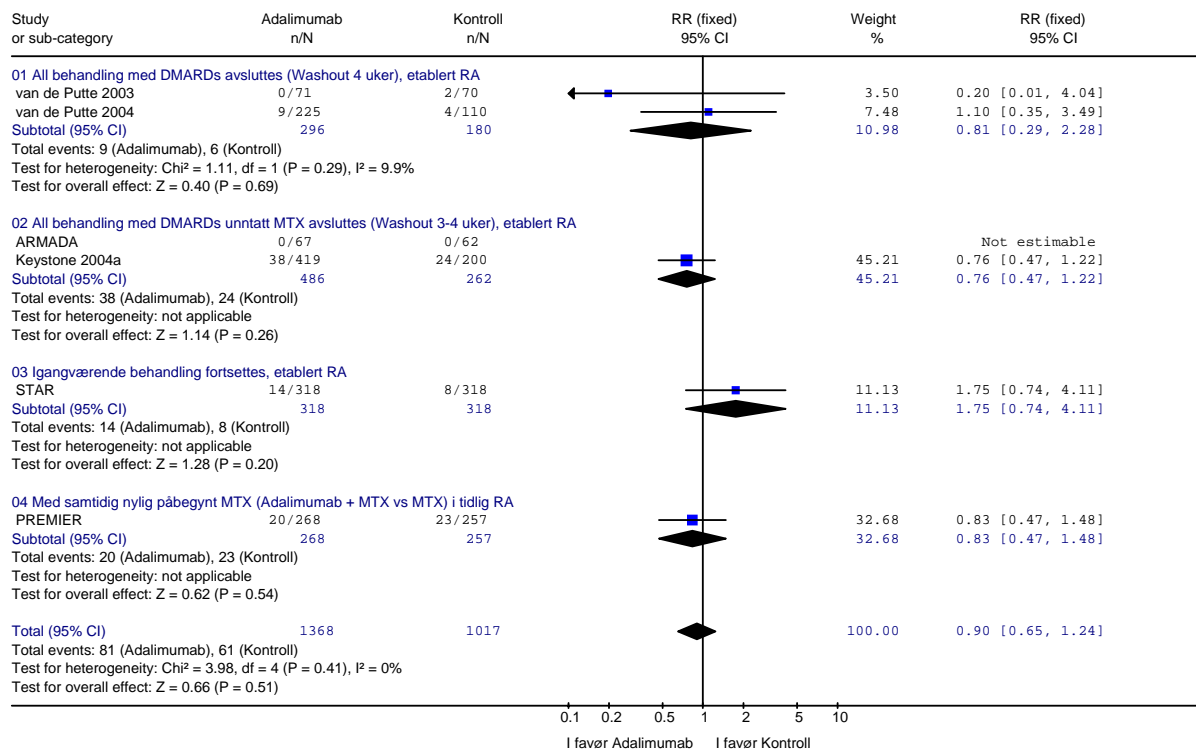
Figur 14 For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 18 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger



Figur 15 For tidlig avsluttet behandling av andre grunner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 19 Avsluttet behandling for tidlig av andre grunner



4.2.2 Etanercept

4.2.2.1 Kort beskrivelse av de inkluderte studiene

Åtte studier med til sammen 2311 voksne RA pasienter og en studie med til sammen 51 pasienter med juvenil RA ble inkludert (se tabell 7). En oversikt over alle de inkluderte studiene med baselinedata er gitt i tabell 8. Mer utfyllende baselinedata og evidensstabeller er gitt i vedleggene 4 og 7.

Felles inklusjonskriteria for alle studiene med voksne pasienter var at alle skulle tilfredsstille de diagnostiske kriteriene for RA (ACR-1987). En av studiene rekrutterte kun pasienter med tidlig RA (<3 år; Bathon et al . 2000), mens i de andre studiene var gjennomsnitt sykdomsvarighet seks år og oppover.

I seks av disse studiene får minst en av studiearmene anbefalt dose etanercept (tabell 3): Bathon 2000, Weinblatt 1999, Moreland 1999, Klareskog 2004 (TEMPO), Lan 2004 og Keystone 2004. I Bathon 2000 var alle pasientene MTX naïve og behandling med alle andre DMARDs ble avsluttet minst fire uker før studiestart. I studiene Weinblatt 1999, Lan 2004 og Keystone 2004 ble all behandling med DMARDs unntatt MTX avsluttet minst fire uker før studiestart og i Moreland 1999 ble behandling med alle DMARDs avsluttet minst fire uker før studiestart. I Klareskog 2004 skulle pasientene ikke ha vært behandlet med MTX de siste seks månedene og behandling med alle andre DMARDs ble avsluttet minst fire uker før studiestart. Stabile doser med oral prednisolone (≤ 10 mg/dag) og NSAIDs ble tillatt.

Inklusjonskriteria for studien med Juvenil RA var bl.a. at pasientene skulle være mellom fire og 17 år og ha aktiv polyartikulær juvenil RA. Gjennomsnittlig sykdomsvarighet var 5,9 år. Pasientene fikk den anbefalte dosen etanercept. Behandling med alle DMARDs unntatt MTX ble avsluttet fire uker før studiestart, og MTX ble avsluttet to uker før studiestart. Stabile doser med kortokosteroider og NSAIDs ble tillatt. Kvalitetsvurdering av de individuelle studiene basert på de tilgjengelige data er gitt i tabell 7.

Tabell 7: Oversikt over inkluderte studier og over kriterier som var oppfylt, uklare eller ikke oppfylt i følge sjekklisene for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (sjekklisene 1 og 2 i vedlegg 3):

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisene oppfylt?			Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei	
Moreland 1996	(91)	4,5,6,8,9,10,11	1,2,7	3	Middels kvalitet ¹
Moreland 1997	(92)	1,3,4,5,8,9,10	2,6,7,11		Middels kvalitet ¹
Moreland 1999	(81)	1,2,4,5,6,7,8,9,10,11		3	Høy kvalitet ¹
Weinblatt 1999	(82)	1,4,8,9,10,11	2,3,5,6,7		Middels kvalitet ¹
Bathon 2000	(80)	1,3,4,5,6,7,8,9,10,11	2		Høy kvalitet ¹
Keystone 2004	(96)	1,3,4,5,8,9,10,11	2,6a,6b,7		Middels kvalitet ²
Klareskog 2004	(97)	1,2,3,4,5,6a,6b,7,8,9,10,11			Høy kvalitet ²
Lan 2004	(98)	1,4,5,8,9,10,11	2,3,6a,6b,7		Middels kvalitet ²
Juvenil RA:					
Lovell 2000	(99)	1,3,4,5,6a,8,9,10,11	2,6b,7		Høy kvalitet ¹

¹sjekklisene 1

²sjekklisene 2

Tabell 8: Beskrivelse av inkluderte RA-studier og baseline data – etanercept

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDS	On steroids (%)	On NSAIDs (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Moreland et al 1996 USA, singlecenter Duration of follow up: 4 weeks	Placebo single iv injection followed by sc injection twice weekly	All DMARDs withdrawn at least 6 (4; MTX) weeks before the first injection of study drug.	4	54,3	19,8				22,6	36,3	52,0
	Etan. 4 mg/m2 single iv injection followed by 2 mg/m2 twice weekly		3	56,3	5,3			31,7	27,7	43,0	
	Etan. 8 mg/m2 single iv injection followed by 4 mg/m2 twice weekly		3	37,7	4,3			24,5	21,0	34,0	
	Etan. 16 mg/m2 single iv injection followed by 8 mg/m2 twice weekly		3	53,3	4,7			39,3	16,7	51,0	
	Etan. 32 mg/m2 single iv injection followed by 16 mg/m2 twice weekly		3	61,7	6,3			45,7	17,0	34,3	
Moreland et al 1997, United States and Canada, multicenter Duration of follow up: 3 months	Placebo	All DMARDs discontinued at least 4 weeks before the first injection of study drug.	44	55,0	71 % > 5y	34 % MTX	66	73	39,0	22,0	29,0
	Etan. sc 0.25mg/m2 twice weekly		46	54,0	76 % > 5y	41 % MTX	59	70	41,0	24,0	32,0
	Etan. sc 2mg/m2 twice weekly		46	52,0	80 % > 5y	30 % MTX	65	80	36,0	24,0	32,0
	Etan. sc 16mg/m2 twice weekly		44	52,0	80 % > 5y	27 % MTX	77	75	36,0	24,0	30,0
Moreland et al, 1999 United States and Canada, 13 centres Duration of follow up: 6 months	Placebo	All DMARDs discontinued at least 1 months before the study began.	80	51,0	12,0	3,0	58	84	41,0	25 (68)	35 (71)
	Etan. sc 10 mg twice weekly		76	53,0	13,0	3,4	66	67	53,0	25 (68)	34 (71)
	Etan. sc 25 mg twice weekly		78	53,0	11,0	3,3	81	67	47,0	25 (68)	33 (71)
Weinblatt et al, 1999 USA, multicenter Duration of follow up: 24 weeks	Placebo + ongoing MTX (12.5-25 mg/week; mean 18 mg/week)	All DMARDs discontinued at least 4 weeks before the study began. Sulfasalazine and hydroxychloroquine at least 2 weeks before begin of study	30	53,0	13,0	2,8	70	80	Median = 26	Median = 17 (68)	Median = 28 (71)
	Etan. sc 25 mg twice weekly + ongoing MTX (12.5-25 mg/week; mean 19 mg/week)		59	48,0	13,0	2,7	53	75	Median = 22	Median = 20 (68)	Median = 28 (71)

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDS	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Bathon et al, 2000 , ERA. United States and Canada, 69 centres Duration of follow up: First 12 months	MTX sc (starting at 7.5 mg/week and increasing til 20 mg/week by week 8; mean 19.3 mg/week) + placebo	All DMARDs discontinued at least 4 weeks before the study began	217	49,0	12 months	0,6	41	80	37,0	24,0	30,0
	Etan. sc 10 mg twice weekly + placebo		208	50,0	11 months	0,5	42	76	44,0	24,0	31,0
	Etan. sc 25 mg twice weekly + placebo		207	51,0	12 months	0,5	39	86	33,0	24,0	31,0
Keystone et al, 2004 United States and Canada, 48 centres Duration of follow up: 8 weeks	Placebo (55 % With ongoing MTX; mean 13.8 mg/week)	All DMARDS except MTX discontinued at least four weeks prior to initiation of study drug	53	54	10,8				14,0	19.2 (68)	24.6 (71)
	Etan. sc 50 mg once weekly (53% with ongoing MTX; mean 14.3 mg/week)		214	53,0	9,0				17,0	19.2 (68)	26.0 (71)
	Etan. sc 25 mg twice weekly (52% with ongoing MTX; mean 15.0 mg/week)		153	52,0	8,2				19,0	19.2 (68)	29.2 (71)
Klareskog et al, 2004 TEMPO Europe and Australia, multicenter Duration of follow up: 52 weeks	MTX (Starting at 7.5 mg escalated to 20 mg/week if any swollen/painful joint; mean 17.2 mg) + placebo sc.	No other DMARDs or corticosteroid injection allowed within four weeks of baseline visit	228	53,0	6,8	2,3	64	86	255,0	22,6	33,1
	Etan. sc 25 mg twice weekly + placebo		223	53,2	6,3	2,3	57	88	324,0	23,0	35,0
	Etan. sc 25 mg twice weekly + MTX (Starting at 7.5 mg escalated to 20 mg/week if any swollen/painful joint; mean 16.9 mg)		231	52,5	6,8	2,3	62	88	299,0	22,1	34,2
Lan et al, 2004 Taiwan, 1 center Duration of follow up: 12 weeks	Placebo + MTX (12.5 - 20 mg/week)	All DMARDS except MTX discontinued at least four weeks prior to entry	29	50,8					18,3	14.45 (28)	16.00 (28)
	Etan. sc 25 meg twice weekly + MTX (12.5 - 20 mg/week)		29	47,6					16,5	13.21 (28)	14.03 (28)
Lovell et al, 2000 United States, multicenter Duration of follow up: 4 months	Placebo sc	All DMARDs discontinued 2 weeks (MTX: 4 weeks) before receipt of eternacept (open-label study)	26	12,2	6,4		50	92	18,0	22.5 (66)	
	Etan. sc 0.4 mg/kg twice weekly		25	8,9	5,3		24	100	35,0	27.0 (66)	

4.2.2.2 Meta-analyser på etanercept-studiene

I mange av studiene med etanercept ble resultatene kun fremstilt grafisk og var derfor uegnet til å inkluderes i meta-analysene. Kun studier med voksne RA pasienter som fikk anbefalt dose etanercept, ble inkludert i meta-analysene (se over). Studiene fra Moreland 1996 og Moreland 1997 brukte ikke anbefalt dose etanercept og ble dermed ikke inkludert i meta-analysene. Resultatene fra disse studiene finnes i evidenstabellene i vedlegg 7. Resultatene fra Lovell 2000 som omhandler juvenil RA er kort kommentert under.

Meta-analysene ble utført på følgende endepunkt:

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ACR20, ACR50 og ACR70 (tidlig og langtkommet RA):

Etanercept var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen (med eller uten MTX). En kan i likhet med resultatene fra adalimumab se en tendens til at effekten i etanerceptgruppen versus kontrollgruppen ble større i de studiene der all behandling med andre DMARDs ble avsluttet før studiestart sammenlignet med de studiene der igangværende behandling med andre DMARDs (inkludert MTX) var tillatt.

Radiologiske ødeleggelser i leddene uttrykt ved total Sharp-skår (langtkommet RA):

Det var signifikant mindre endring i total Sharp-skår i gruppen som fikk etanercept sammenlignet med kontrollgruppen (placebo + MTX).

Alvorlige bivirkninger (langtkommet RA):

Det var ingen signifikant forskjell i antall alvorlige bivirkninger i gruppene med etanercept sammenlignet med kontrollgruppene.

Alvorlige infeksjoner (langtkommet RA):

Det var ingen signifikant forskjell i antall alvorlige infeksjoner i gruppene med etanercept sammenlignet med kontrollgruppene.

Kreftsykdom (tidlig og langtkommet RA):

Det var ingen signifikante forskjeller i gruppene som fikk etanercept eller placebo.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt (tidlig og langtkommet RA):

Totalt sett var det signifikant flere pasienter i kontrollgruppen som avsluttet behandlingen for tidlig sammenlignet med etanerceptgruppen. I Bathon 2000 (etanercept vs. MTX) er det dog ingen signifikant forskjell i forekomsten av pasienter som avslutter behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger (tidlig og langtkommet RA):

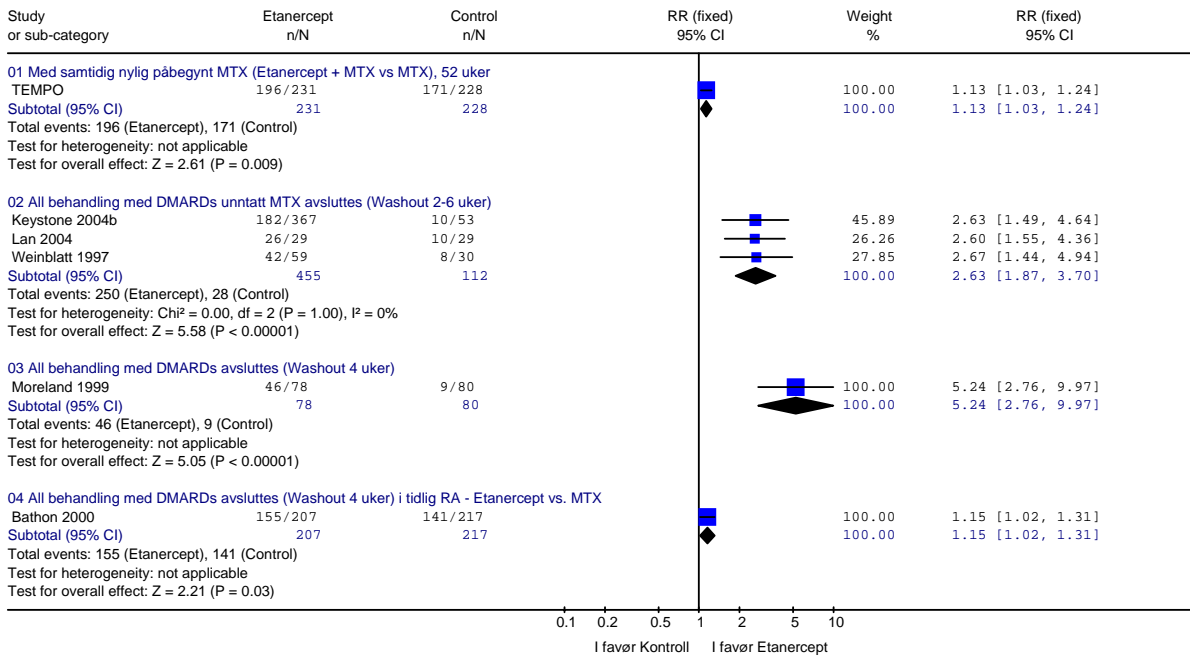
Det var ingen signifikante forskjeller på gruppene som fikk etanercept eller placebo. I Bathon 2000 (Etanercept vs. MTX) var det dog signifikant færre som avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger i Etanercept-gruppen enn i MTX-gruppen.

For tidlig avsluttet behandling av andre grunner:

Det er en indikasjon på at det var flere pasienter i kontrollgruppene enn i etanerceptgruppene som avsluttet behandlingen for tidlig (grensesignifikant).

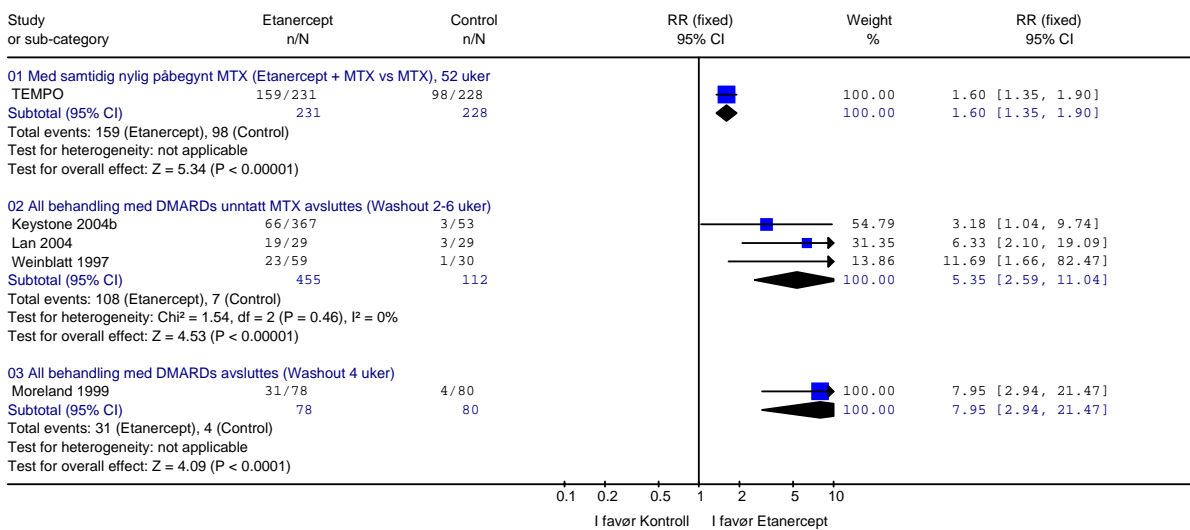
Figur 16 ACR20 RR (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 01 ACR20 respons



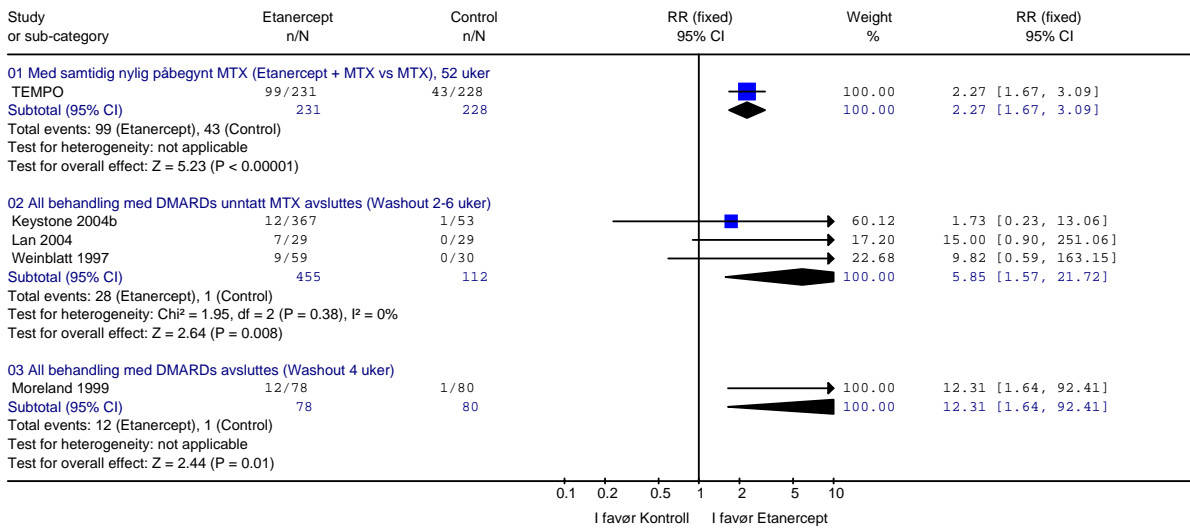
Figur 17 ACR 50 RR (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 02 ACR50 respons



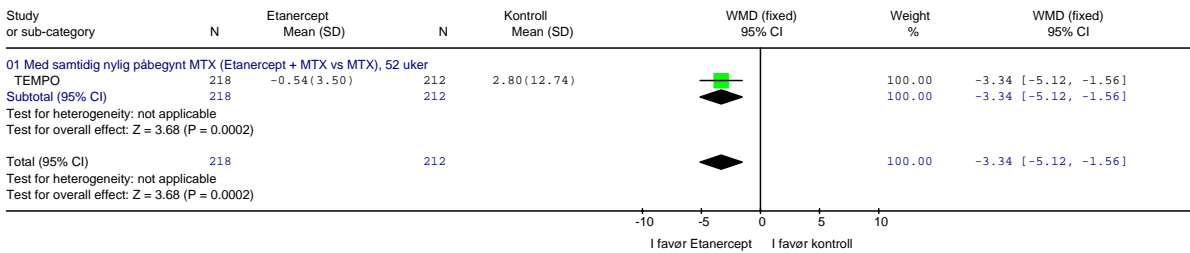
Figur 18 ACR70 RR (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 03 ACR70 respons



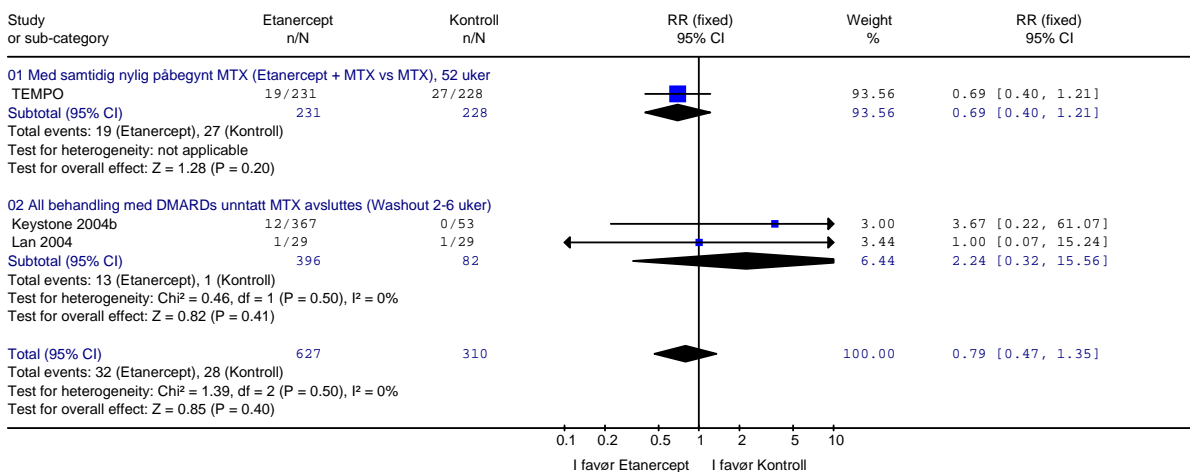
Figur 19 Absolutt endring i gjennomsnittlig Total Sharp-skår (radiologiske ødeleggelser i leddene)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 08 Absolutt endring i gjennomsnittlig Total Sharp score, uke 52



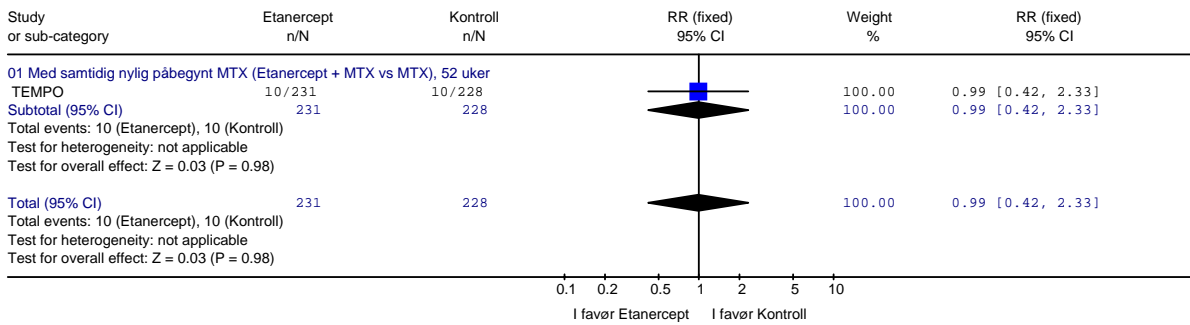
Figur 20 Alvorlige bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 14 Alvorlige bivirkninger



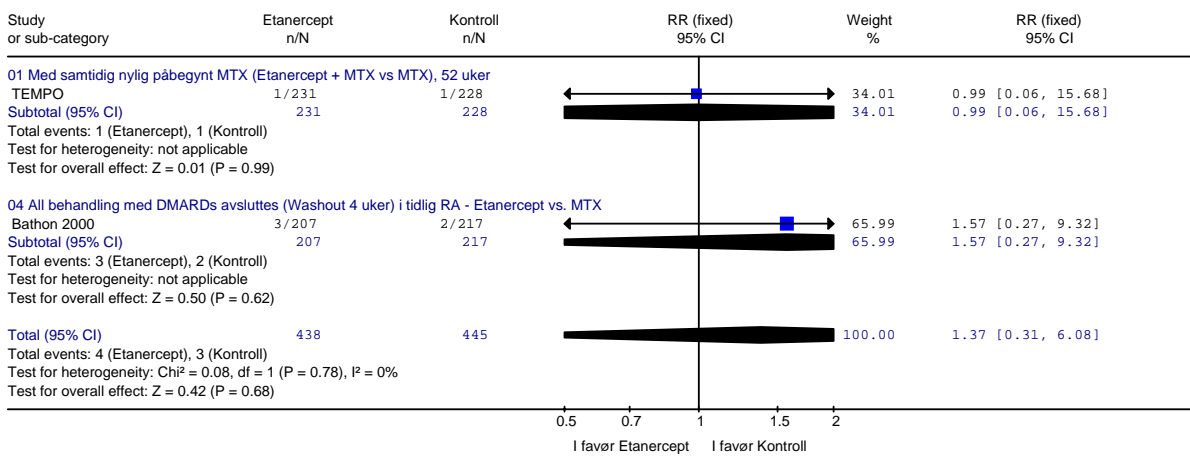
Figur 21 Alvorlige infeksjoner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 15 Alvorlige infeksjoner



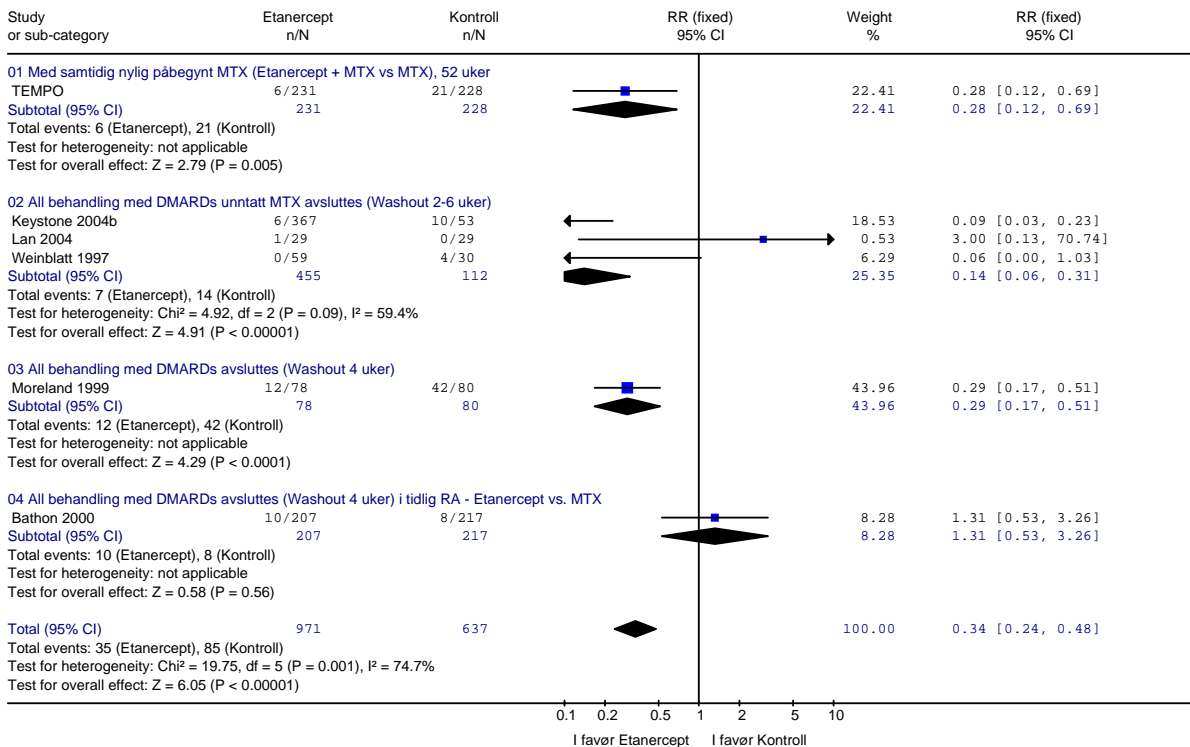
Figur 22 Malignitet (kreftsykdom)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 16 Kreftsykdom



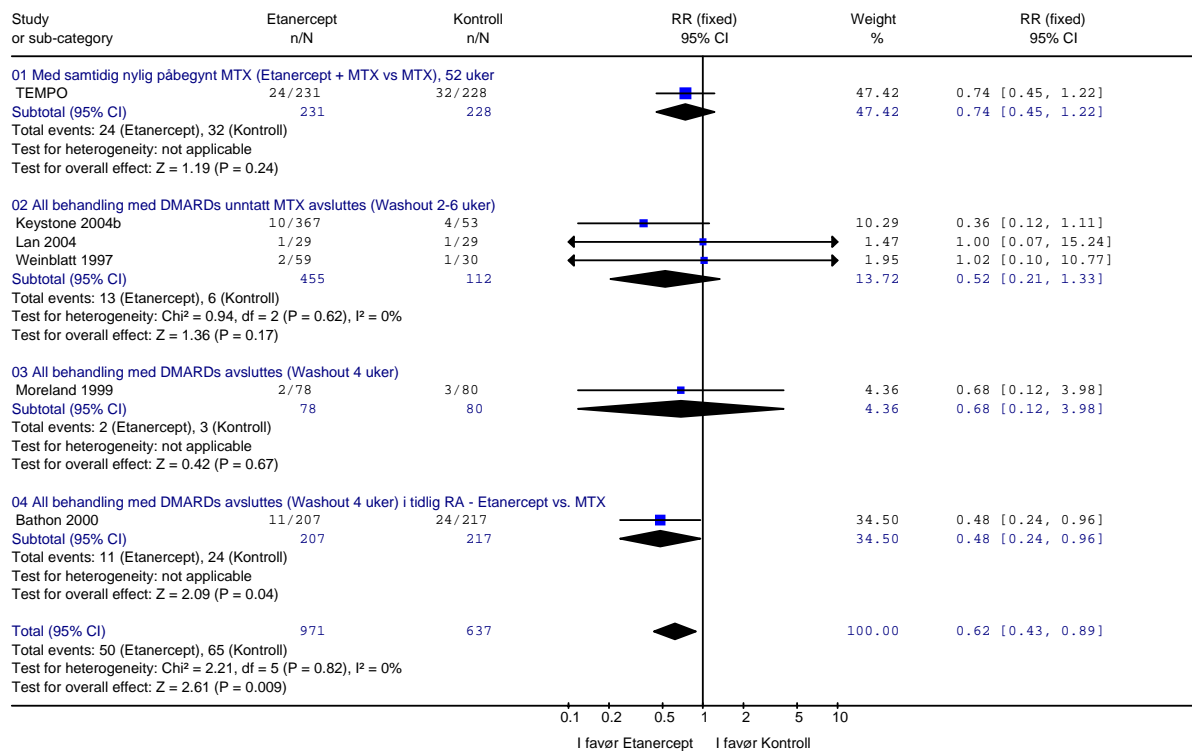
Figur 23 For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 17 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt



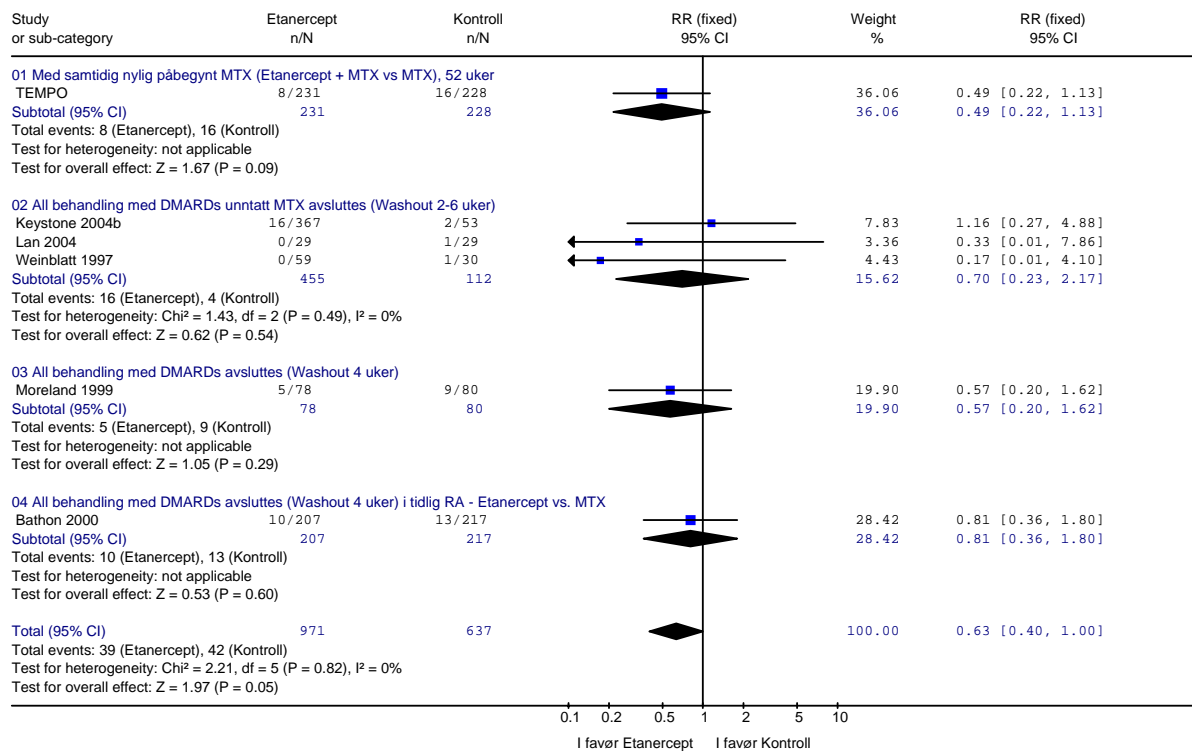
Figur 24 For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 18 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger



Figur 25 For tidlig avsluttet behandling av andre grunner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 19 Avsluttet behandling for tidlig av andre grunner



Juvenil RA (Lovell 2000):

Primære endepunkt i denne studien var antall pasienter med sykdomsoppbluss. Resultatene fra denne studien viste at signifikant flere pasienter i kontrollgruppen fikk sykdomsoppbluss sammenlignet med behandlingsgruppen (81 % vs. 28 %). I den dobbel-blinde fasen av studien var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene i antall bivirkninger.

4.2.3 Infliksimab

4.2.3.1 Kort beskrivelse av de inkluderte studiene

Ni studier med til sammen 1805 pasienter ble inkludert (se tabell 9). Oversikt over baselinedata på alle de inkluderte studiene er gitt i tabell 10. Mer utfyllende baselinedata og evidensstabeller er gitt i vedleggene 4 og 7.

Felles inklusjonskriteria for alle studiene med infliksimab var at de skulle tilfredsstille de diagnostiske kriteriene for RA (ACR-1987). Tre av studiene inkluderte kun pasienter med tidlig RA (St Clair 2004 (ASPIRE), Taylor 2004 og Quinn 2005).

I fem av studiene får minst en av studiearmene anbefalt dose infliksimab (tabell 3). I St Clair 2004 og Quinn 2005 var pasientene MTX naïve. I St Clair 2004 ble all annen DMARD avsluttet fire uker før studiestart, mens i Quinn 2005 hadde pasientene ikke hatt tidligere behandling med noen DMARDs. I Maini 1999 og Lipsky 2000 (ATTRACT studiene) og i Maini 1998 ble all behandling med annen DMARDs enn MTX avsluttet fire uker før studiestart.

Kvalitetsvurdering av de individuelle studiene basert på de tilgjengelige data er gitt i tabell 9.

Tabell 9: Oversikt over inkluderte studier og over kriterier som var oppfylt, uklare eller ikke oppfylt i følge sjekklisten for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (sjekkliste 1 og 2 i vedlegg 3):

		Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			
Studie	Ref.	Ja	Uklart	Nei	Samlet kvalitetsvurdering
Elliot 1994	(89)	1,3,4,5,6,8,9,10,11	2,7		Høy kvalitet ¹
Maini 1998	(79)	1,4,5,6b,9,10,11	2,6a,7,8	3	Middels kvalitet ²
Maini 1999	(78)	1,2,3,4,5,6a,6b,7,8,10,11	10		Høy kvalitet ²
Kavanaugh 2000	(90)	1,2,4,5,8,9,10,11	6,7	3	Middels kvalitet ¹
Lipsky 2000	(77)	1,3,4,5,6,7,8,9,10,11	2		Høy kvalitet ¹
Durez 2004	(100)	1,3,6b,8,9,10,11	2,7	4,5,6a	Middels kvalitet ²
St Clair 2004	(101)	1,2,3,4,5,6,9,10,11	7	8	Høy kvalitet ¹
Taylor 2004	(102)	1,3,4,5,6a,6b,7,8,9,10,11	2		Høy kvalitet ²
Quinn 2005	(103)	1,3,4,5,6a,6b,8,9,10,11	2,7		Høy kvalitet ²

¹sjekkliste 1

²sjekkliste 2

Tabell 10: Beskrivelse av inkluderte RA-studier og baseline data - infliksimab

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDS	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Elliot et al, 1994 Europe, 4 centers Duration of follow up: 4 weeks	Placebo single iv infusion	All DMARDs discontinued at least 4 weeks before entry	24	48,1	9,0	3,7			62,0	23.4 (0-58)	27.8 (0-60)
	Inflix. single iv infusion 1 mg/kg		25	56,2	7,5	2,8			67,0	21.4 (0-58)	29.1 (0-60)
	Inflix. single iv infusion 10 mg/kg		24	50,6	7,3	3,1			64,0	21.8 (0-58)	28.1 (0-60)
Maini et al, 1998 Europe, 6 centers Duration of follow up: 26 weeks	Placebo iv + MTX (7.5 mg/week)	DMARDs other than MTX were withdrawn at least 4 weeks before screening for trial eligibility. MTX reduced to 7.5 mg/kg 4 weeks before screening	14	48,8	7,6	Median = 2.0	50		Median = 51	Median = 17	Median = 28
	Inflix. iv 1 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) + MTX (7.5 mg/week)		14	53,6	14,3	Median = 2.0	42,9		Median = 32	Median = 16	Median = 17
	Inflix. iv 1 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) without MTX		15	48,7	7,6	Median = 3.0	66,7		Median = 53	Median = 20	Median = 33
	Inflix. iv 3 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) + MTX (7.5 mg/week)		15	58,9	12,1	Median = 2.0	60		Median = 42	Median = 16	Median = 21
	Inflix. iv 3 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) without MTX		14	47,0	7,8	Median = 2.5	50		Median = 18	Median = 17	Median = 31
	Inflix. iv 10 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) + MTX (7.5 mg/week)		14	50,4	11,1	Median = 2.0	28,6		Median = 35	Median = 20	Median = 26
	Inflix. iv 10 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) without MTX		15	56,3	9,7	Median = 2.0	60		Median = 45	Median = 19	Median = 23
Maini et al, 1999 Lipsky et al, 2000 ATTRACT North America and Europe, 34 centers Duration of follow up: 54 weeks	Placebo + MTX (median 15 mg/week; mean 16 mg/week)	Not used DMARDs other than MTX in the 4 weeks before screening	88	51;Median = 51	11;Median = 8.9	2,5	64	72	40;Median = 30	21;Median = 19	31;Median = 24
	Inflix. iv 3 mg/kg every 8 weeks+ MTX (median 15 mg/week; mean 16 mg/week)		86	54;Median = 56	10;Median = 8.4	2,8	63	79	39;Median = 31	22;Median = 19	32;Median = 32
	Inflix. iv 3 mg/kg every 4 weeks+ MTX (median 15 mg/week; mean 16 mg/week)		86	52;Median = 51	9;Median = 7.2	2,6	53	76	35;Median = 20	21;Median = 20	31;Median = 31
	Inflix. iv 10 mg/kg every 8 weeks+ MTX (median 15 mg/week; ; mean 16 mg/week)		87	54;Median = 55	11;Median = 9.0	2,5	57	77	33;Median = 25	23;Median = 20	32;Median = 30
	Inflix. iv 10 mg/kg every 4 weeks+ MTX (median 15 mg/week; mean 17 mg/week)		81	52;Median = 52	12;Median = 8.7	2,5	65	68	42;Median = 24	24;Median = 23	34;Median = 35

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDS	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Kavanaugh et al, 2000 United States, 3 centres Duration of follow up: 12 weeks	Placebo single iv infusion + MTX 10 mg/week	Treatment with non-MTX DMARD not allowed within 4 months of screening	7	44,6	4,9		29	57	13,0	17,0	33,0
	Inflix. single iv infusion 5 mg/kg + MTX 10 mg/week		7	47,0	7,4		71	100	8,0	21,0	33,0
	Inflix. single iv infusion 10 mg/kg + MTX 10 mg/week		7	53,0	7,5		71	86	34,0	25,0	29,0
	Inflix. single iv infusion 20 mg/kg + MTX 10 mg/week		7	37,4	4,9		86	71	41,0	20,0	29,0
Durez et al., 2004, Belgium, 2 centers, open-label Duration of follow up: 14 weeks	Methylprednisolone iv single dose 1 g + MTX 10-15 mg/week	No other DMARD than MTX permitted during the study	15	median = 56	Median = 12	3,0			Median = 19	Median = 22	median = 24
	Inflix. iv 3 mg/kg weeks 0, 2 and 6 + MTX 10-15 mg/week		12	Median = 48	Median = 10	3,0			Median = 13	Median = 16	Median = 20
St Clair et al, 2004 ASPIRE North America, Europe and Israel, Multicenter Duration of follow up: 54 weeks	Placebo (weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46) + MTX (starting at 7.5 mg/week gradually increased to 20 mg/week by week 8)	No other than MTX permitted during the study. Washout period = 4 weeks.	382	50,0	0,9	65 % DMARD naïve	38	82	26,0	22,0	34,0
	Inflix. iv 3 mg in weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46 + MTX (as above)		359	51,0	0,8	71 % DMARD naïve	37	85	29,0	21,0	32,0
	Inflix. iv 6 mg in weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46 + MTX (as above)		363	50,0	0,9	68 % DMARD naïve	39	82	30,0	22,0	33,0
Taylor et al, 2004 UK, single center Duration of follow up: 54 weeks	Placebo iv (weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46) + MTX (starting at 12.5 to 17.5 mg/week increased to 25 mg/week if needed)	?	12	51,4	1,6				250,0	8,8	13,8
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46) + MTX (starting at 12.5 to 17.5 mg/week increased to 25 mg/week if needed)		12	55,2	1,3				127,0	9,5	19,1

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDS	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Quinn et al, 2005 UK, single center Duration of follow up: 54 weeks	Placebo (weeks 0, 2, 6 then every 8 weeks until week 46) + MTX (7.5 mg once a week increased to 15 mg/week per week by week 14 and to 25 mg/week if needed)	No previous treatment with DMARDs allowed	10	53,1	6 months	0,0	0		37,0		
	Inflix. 3 mg/kg (weeks 0, 2, 6 then every 8 weeks until week 46+ MTX (7.5 mg once a week increased to 15 mg/week per week by week 14 and to 25 mg/week if needed)			10	51,3	7.4 months	0,0	0		47,0	

4.2.3.2 Meta-analyser på infliksimab-studiene

Kun studier som fikk anbefalt dose infliksimab ble inkludert i meta-analysene (se over). I studien Maini 1998 fikk pasientene anbefalt dose infliksimab, men ble ikke inkludert i meta-analysene på effektdelen, fordi mange av resultatene kun ble fremstilt grafisk og de brukte en lavere dose MTX enn i de andre studiene (7,5 mg/uke). I studiene Elliot 1994, Kavanaugh 2000, Durez 2004 og Taylor 2004 fikk pasientene ikke anbefalt dose infliksimab eller behandlings- og kontrollgruppene ble ikke likt behandlet og disse ble derfor ikke inkludert i analysene.

Meta-analyser ble utført på følgende endepunkt:

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ACR20, ACR50 og ACR70 (tidlig og langtkommet RA)

I studien Quinn et al var det ingen signifikant forskjell på gruppen som fikk infliksimab og kontrollgruppen i oppnådd ACR20, ACR50 eller ACR70. Dette var en liten studie med gjennomsnitt sykdomsvarighet på 6,7 måneder. I de andre studiene var det signifikant bedre effekt i infliksimabgruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

Endring i antall ømme og hovne ledd (langtkommet RA):

Infliksimab ga en signifikant bedring i antall ømme og hovne ledd sammenlignet med kontrollen.

Absolutt endring i total Sharp-skår (tidlig og langtkommet RA):

Det var signifikant mindre endring i total Sharp-skår i gruppen som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen.

Alvorlige bivirkninger (tidlig og langtkommet RA):

Det var ingen signifikant forskjell i antall alvorlige bivirkninger i gruppene med infliksimab sammenlignet med kontrollgruppene.

Alvorlige infeksjoner (tidlig og langtkommet RA):

I studien St. Clair et. Al. var det signifikant flere alvorlige infeksjoner i gruppen med infliksimab og MTX enn i kontrollgruppen (MTX). I de andre studiene var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i antall alvorlige infeksjoner.

Kreftsykdom:

Ikke rapportert

For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt:

Det var signifikant flere pasienter i kontrollgruppen som avsluttet behandlingen for tidlig sammenlignet med infliksimabgruppen.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger:

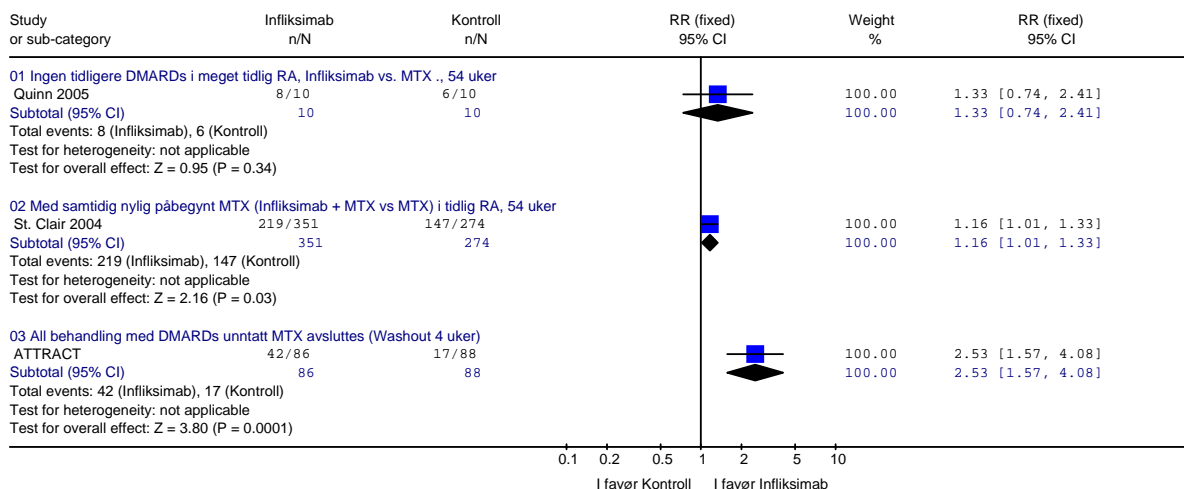
I studien St. Clair et. al. var det signifikant flere pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig i gruppen med infliksimab og MTX enn i kontrollgruppen (MTX). I de to andre studiene var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene i antall pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig.

For tidlig avsluttet behandling av andre grunner:

Det var ingen signifikante forskjeller på infliksimab- og kontrollgruppene.

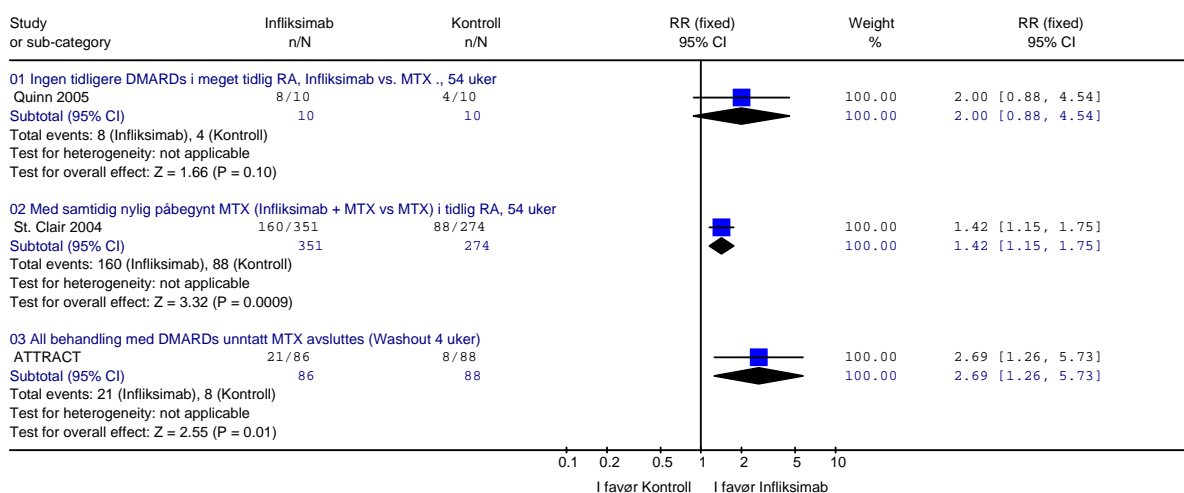
Figur 26 ACR20 RR (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 01 ACR20 respons



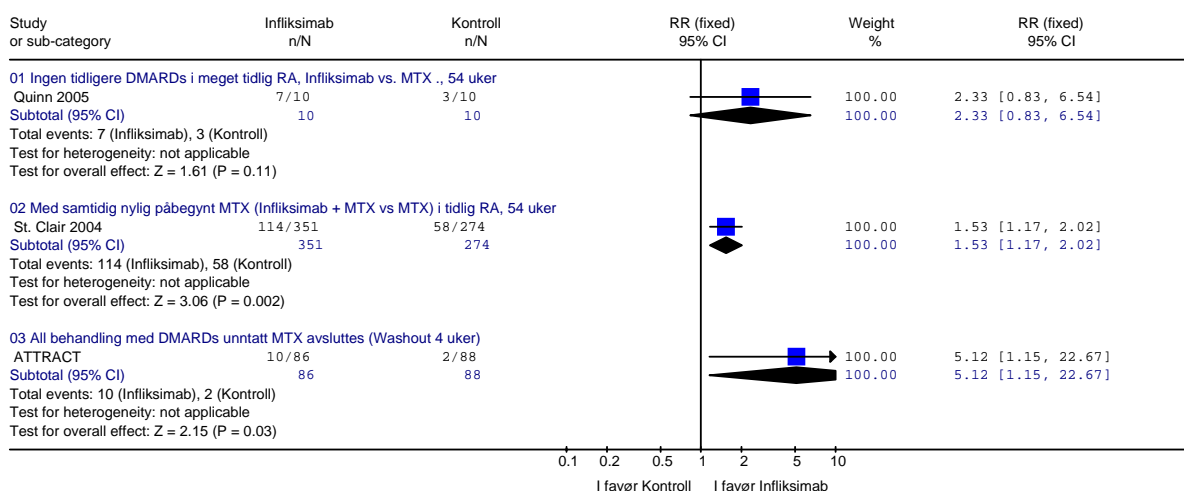
Figur 27 ACR50 RR (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 02 ACR50 respons



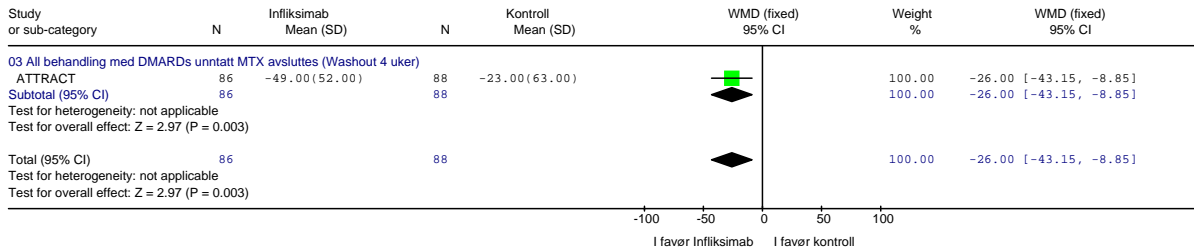
Figur 28 ACR70 RR (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 03 ACR70 respons



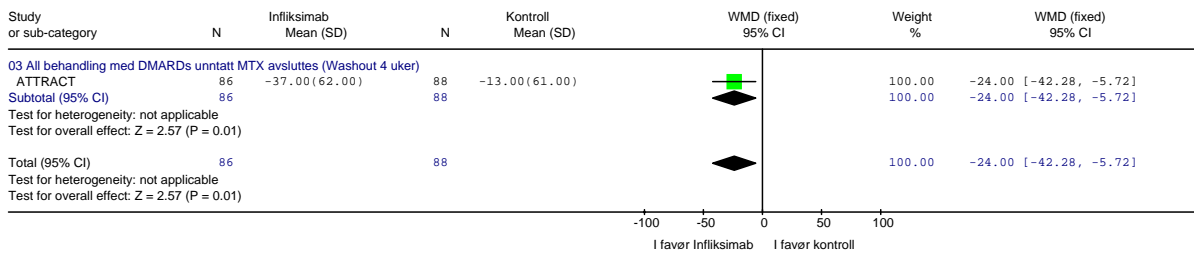
Figur 29 Endring i antall ømme ledd fra baseline

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 04 Absolutt endring i antall ømme ledd fra baseline



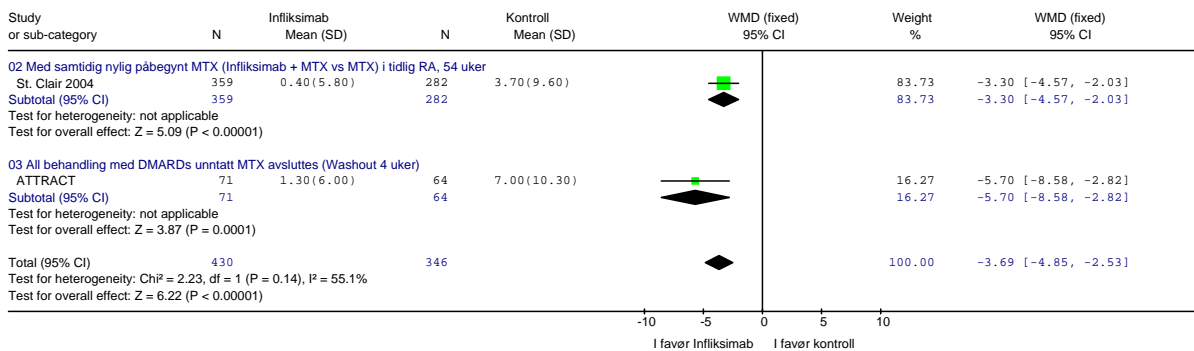
Figur 30 Endring i antall hovne ledd fra baseline

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 05 Absolutt endring i antall hovne ledd fra baseline



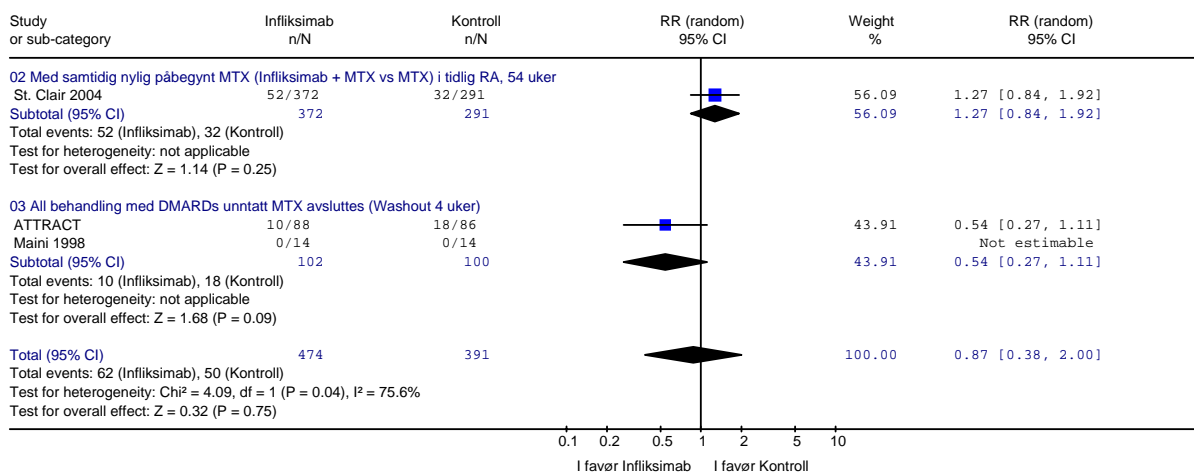
Figur 31 Endring i gjennomsnittlig Total Sharp-skår (radiologiske ødeleggelser i leddene)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 08 Absolutt endring i gjennomsnittlig Total Sharp score



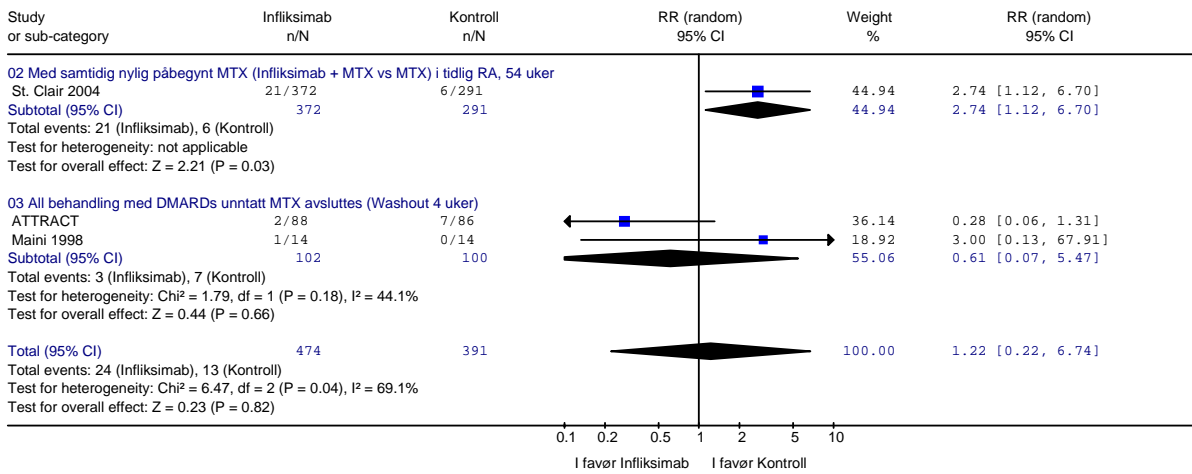
Figur 32 Alvorlige bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 14 Alvorlige bivirkninger



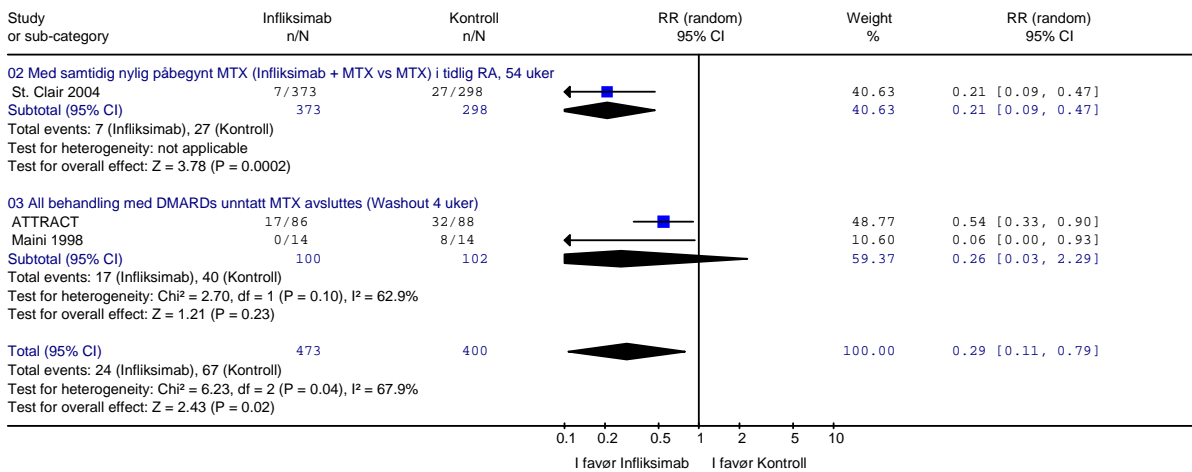
Figur 33 Alvorlige infeksjoner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 15 Alvorlige infeksjoner



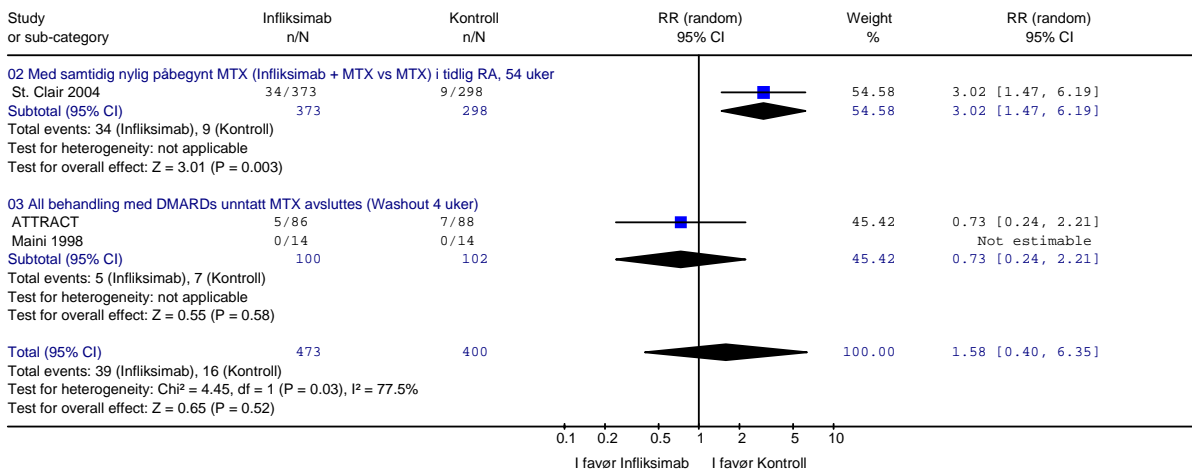
Figur 34 For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 17 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt



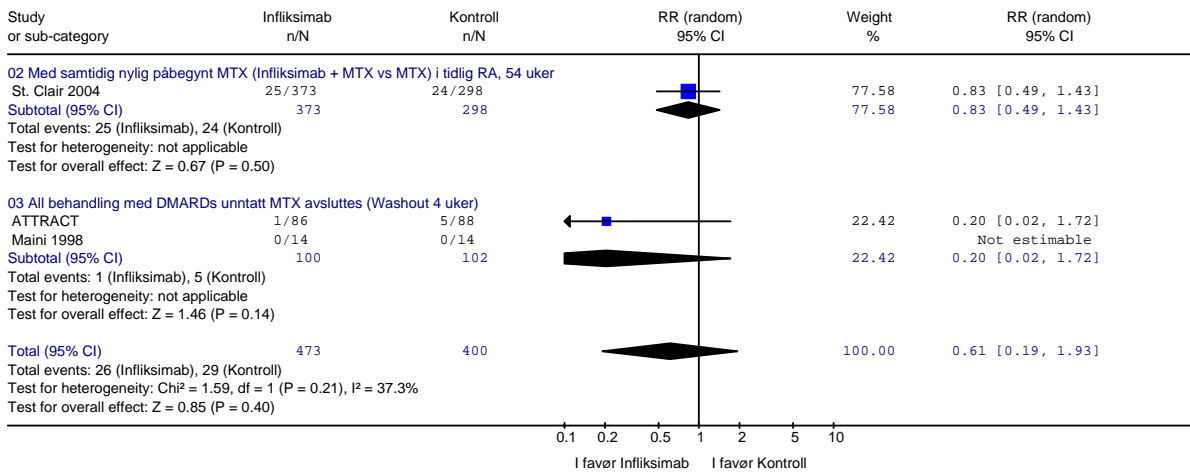
Figur 35 For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 18 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger



Figur 36 For tidlig avsluttet behandling av andre grunner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 19 Avsluttet behandling for tidlig av andre grunner



4.3 Effekt – bekhtereiv (ankyloserende spondylitt)

4.3.1 Etanercept

4.3.1.1 Kort beskrivelse av de inkluderte studiene

Fire studier med til sammen 431 pasienter ble inkludert (se tabell 11). En oversikt over de inkluderte studiene med baselinedata er gitt i tabell 12. Mer utfyllende baselinedata og evidensstabeller er gitt i vedlegg 4 og 7.

Felles inklusjonskriteria for alle studiene var at alle pasientene skulle tilfredsstillende de diagnostiske kriteriene for ankyloserende spondylitt (modifiserte New York kriterier for AS). Gjennomsnitt sykdomsvarighet var mellom 10 og 15 år på alle studiene.

I alle studiene fikk pasientene anbefalt dose etanercept (tabell 3). I studien Brandt 2003 ble alle DMARDs avsluttet minst fire uker før studiestart. I Gorman 2002 fikk pasientene fortsette å bruke stabile doser av de medikamentene de hadde fått foreskrevet for bekhtereiv. I Davis 2003 og Calin 2004 fikk pasientene kun fortsette å ta stabile doser av følgende medikamenter: hydroksyklorokin, sulfasalazin eller MTX.

Vurdering av studie kvaliteten basert på de tilgjengelige data er gjengitt i tabell 11.

Tabell 11: Oversikt over inkluderte studier og kriterier som var oppfylt, uklare eller ikke oppfylt i følge sjekklisten for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (sjekkliste 2 i vedlegg 3):

Studie	Ref.	Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			Samlet kvalitetsvurdering
		Ja	Uklart	Nei	
Gorman 2002	(104)	1,2,4,5,6a,8,9,10,11	6b,7	3	Høy kvalitet
Brandt 2003	(105)	1,3,4,5,6a,6b,8,9,10,11	2,7		Høy kvalitet
Davis 2003	(106)	1,2,3,4,5,6a,6b,7,8,9,10,11			Høy kvalitet
Calin 2004	(107)	1,4,5,8,9,10,11	2,6a,6b,7		Middels kvalitet

Tabell 12: Beskrivelse av inkluderte studier om bekhtereiv og baseline data – etanercept

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	On DMARDS (%)	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-68)
Gorman et al, 2002 United States, 1 center, Duration of follow up: 4 months	Placebo	Patient continued to take drugs already prescribed for AS (stable dose for 4 weeks before randomization and throughout the study).	20	Median = 39	Median = 12	35,0	10	95	15	
	Etan. sc 25 mg twice weekly		20	Median = 38	Median = 15	40,0	25	80	20	
Brandt et al, 2003 Germany, multicenter, Duration of follow up (placebo controlled phase): 6 weeks	Placebo	All DMARDs withdrawn at least 4 weeks before screening	16	32	11,4					1,7
	Etan. sc 25 mg twice weekly		14	39,8	14,9					0,9
Davis et al, 2003 United States, Canada and Europe, 28 centers, Duration of follow up: 24 weeks	Placebo	Patients were allowed to continue receiving hydroxychloroquine, sulfasalazine or MTX during the study (stable dose). Excluded if recieved other DMARDs within 4 weeks of baseline.	139	41,9	10,5	31 (within 6 months of screening visit)	14	92	20	
	Etan. sc 25 mg twice weekly		138	42,1	10,1	32 (within 6 months of screening visit)	13	91	19	
Calin et al, 2004 Europe, 14 centers, Duration of follow up: 12 weeks	Placebo	Patients were allowed to continue receiving hydroxychloroquine, sulfasalazine or MTX during the study (stable dose). Excluded if recieved other DMARDs within 4 weeks of baseline.	39	40,7	9,7	41,0	15	85	Median = 97	
	Etan. sc 25 mg twice weekly		45	45,3	15,0	36,0	16	89	Median = 154	

4.3.1.2 Meta-analyser på etanercept-studiene

Meta-analyser ble utført på følgende endepunkt:

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved 20 % og 50 % forbedring i BASDAI:

Etanercept var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved 70 % forbedring i BASDAI:

Det var ingen signifikant forskjell mellom etanerceptgruppen og kontrollgruppen.

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ASAS20:

Etanercept var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen.

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ASAS50:

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, men analysene indikerer en bedre effekt i etanerceptgruppen.

Delvis remisjon av Ankyloserende spondylitt:

Delvis remisjon av AS ble nevnt som et endepunkt i Brandt 2003, men ble ikke oppnådd av noen av pasientene. I Davis 2003 var det signifikant flere pasienter i etanerceptgruppen som gikk i delvis remisjon sammenlignet med kontrollgruppen.

Bruk av NSAIDs ble redusert med 50 % i løpet av studien:

Det var signifikant flere i etanerceptgruppen som kunne redusere bruk av NSAIDs med 50% sammenlignet med kontrollgruppen.

Bruk av NSAIDs ble avsluttet i løpet av studien:

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i antall pasienter som avsluttet bruk av NSAIDs i løpet av studien.

Alvorlige bivirkninger:

Det var ingen signifikant forskjell i antall alvorlige bivirkninger i gruppene med etanercept sammenlignet med kontrollgruppene. I studiene Brandt 2003 og Gorman 2002 ble det rapportert null tilfeller av alvorlige bivirkninger i både etanerceptgruppene og i kontrollgruppene.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av manglende effekt:

Totalt sett var det signifikant flere i kontrollgruppen som avsluttet behandlingen pga. manglende effekt sammenlignet med etanerceptgruppen. Resultatene fra studiene på tvers av de ulike gruppene var homogene og kunne derfor slås sammen. I Brandt 2003 var det ingen pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger:

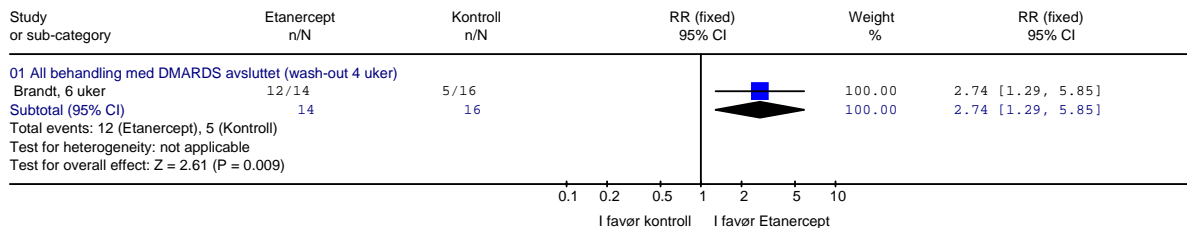
Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, men analysene indikerer at det var flere pasienter i etanerceptgruppen som avsluttet behandlingen for tidlig på grunn av bivirkninger sammenlignet med kontrollgruppen.

For tidlig avsluttet behandling av andre grunner:

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

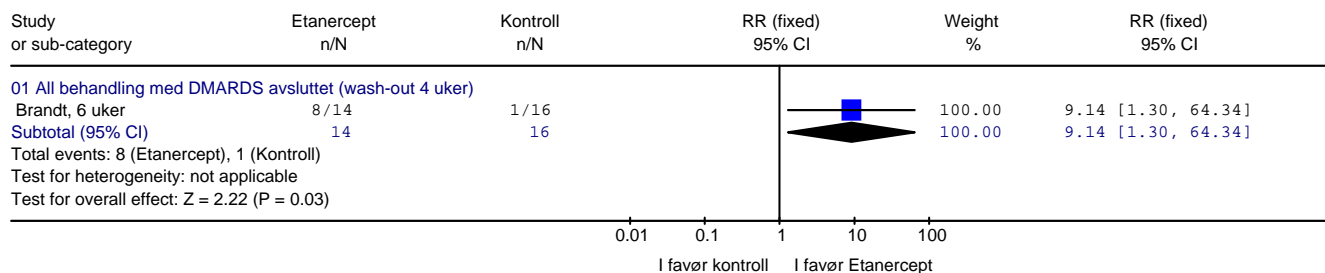
Figur 37 20 % forbedring i BASDAI (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 01 20 % forbedring i BASDAI



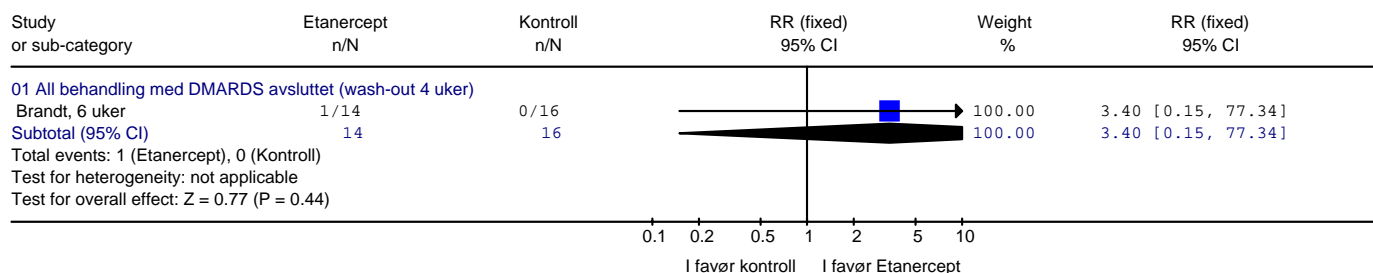
Figur 38 50 % forbedring i BASDAI (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 02 50 % forbedring i BASDAI



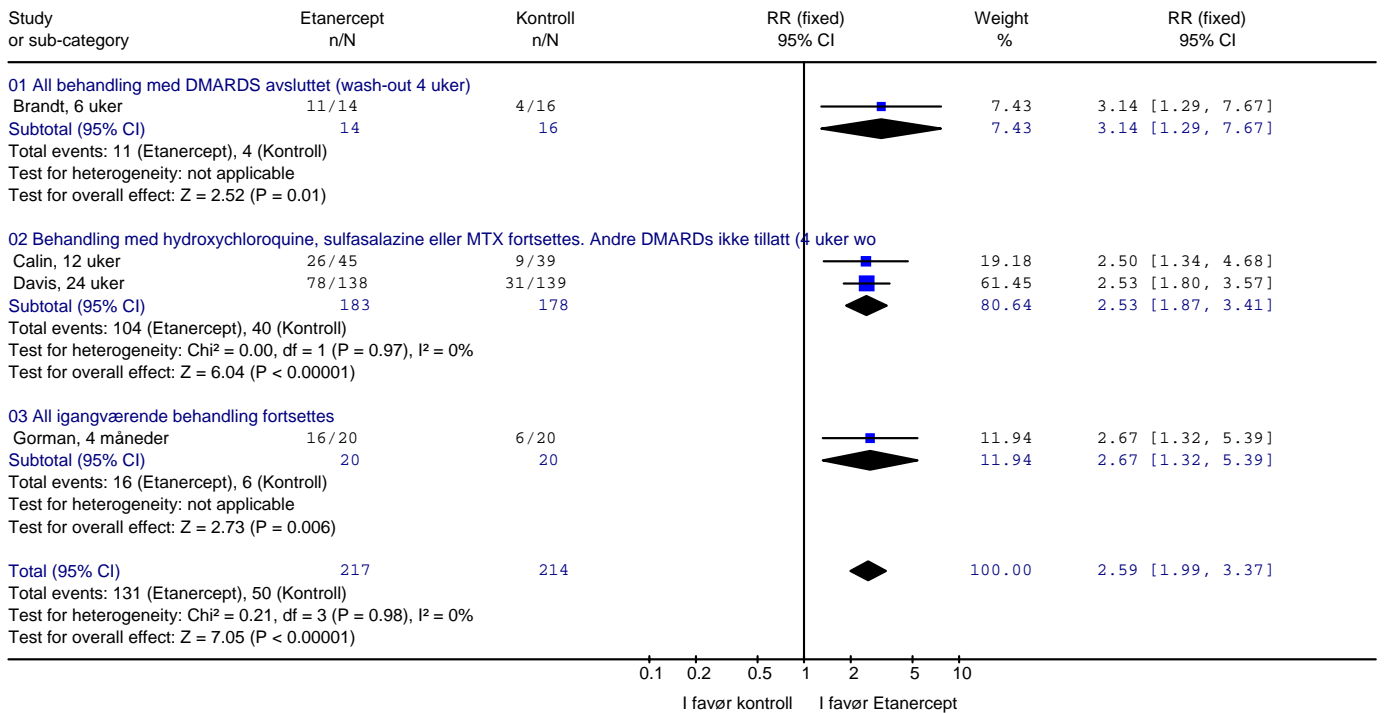
Figur 39 70 % forbedring i BASDAI (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 03 70 % forbedring i BASDAI



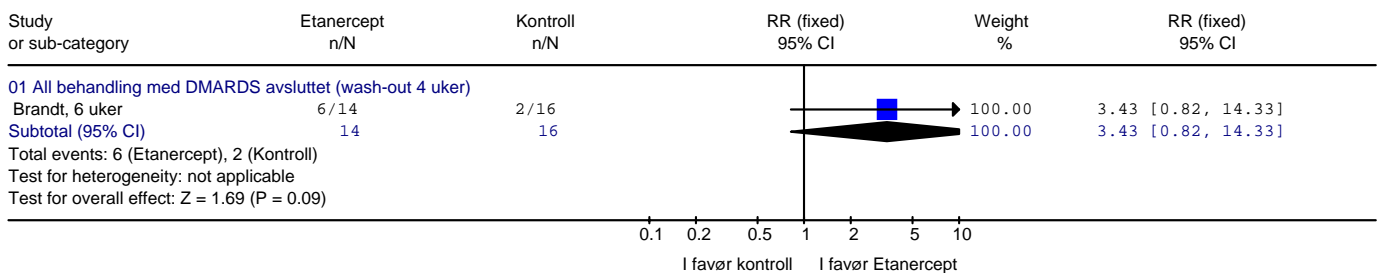
Figur 40 ASAS20 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 04 20 % forbedring - ASAS Working Group criteria



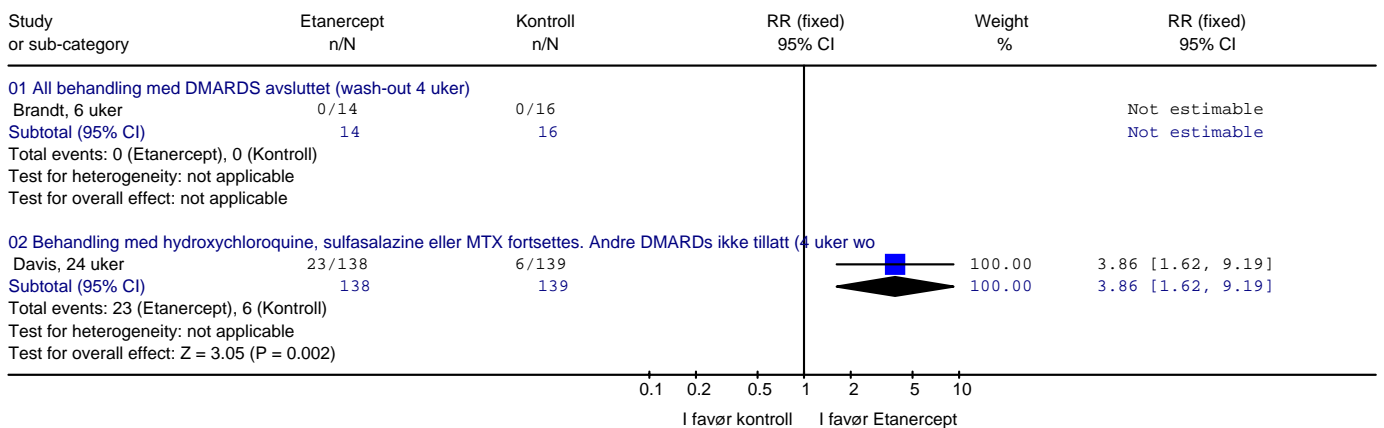
Figur 41 ASAS50 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 05 50 % forbedring - ASAS Working Group criteria



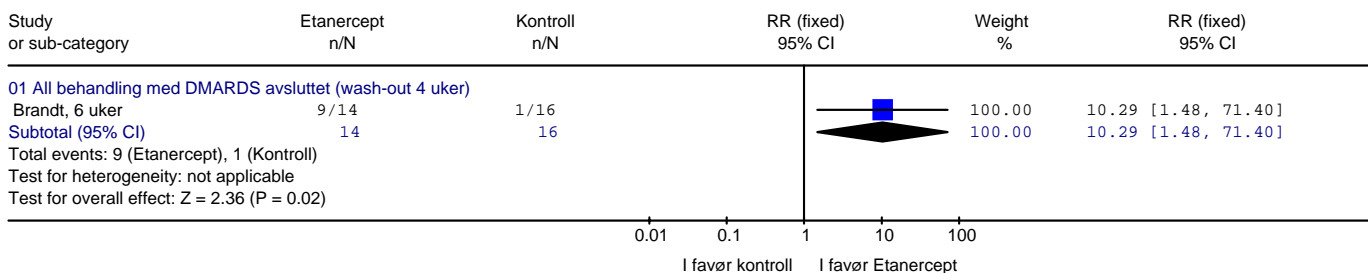
Figur 42 Delvis remisjon av Ankyloserende spondylitt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 06 Delvis remisjon av Ankylosing Spondylitis



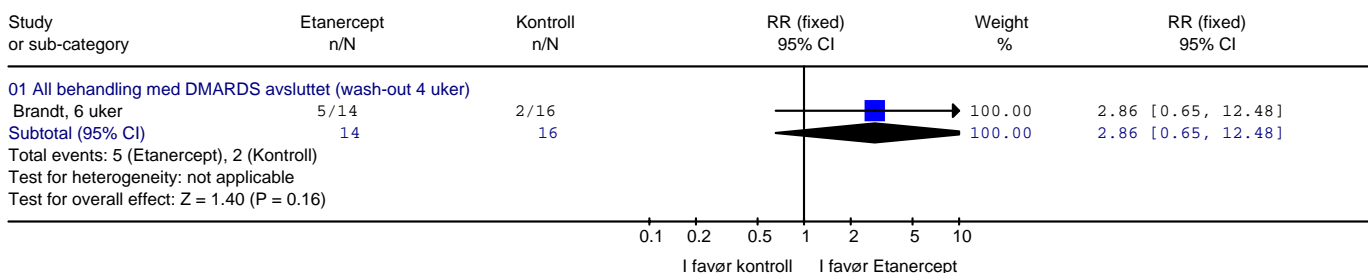
Figur 43 50 % reduksjon i bruk av NSAIDs

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 07 Bruk av NSAIDs kunne reduseres med 50 % i løpet av studien



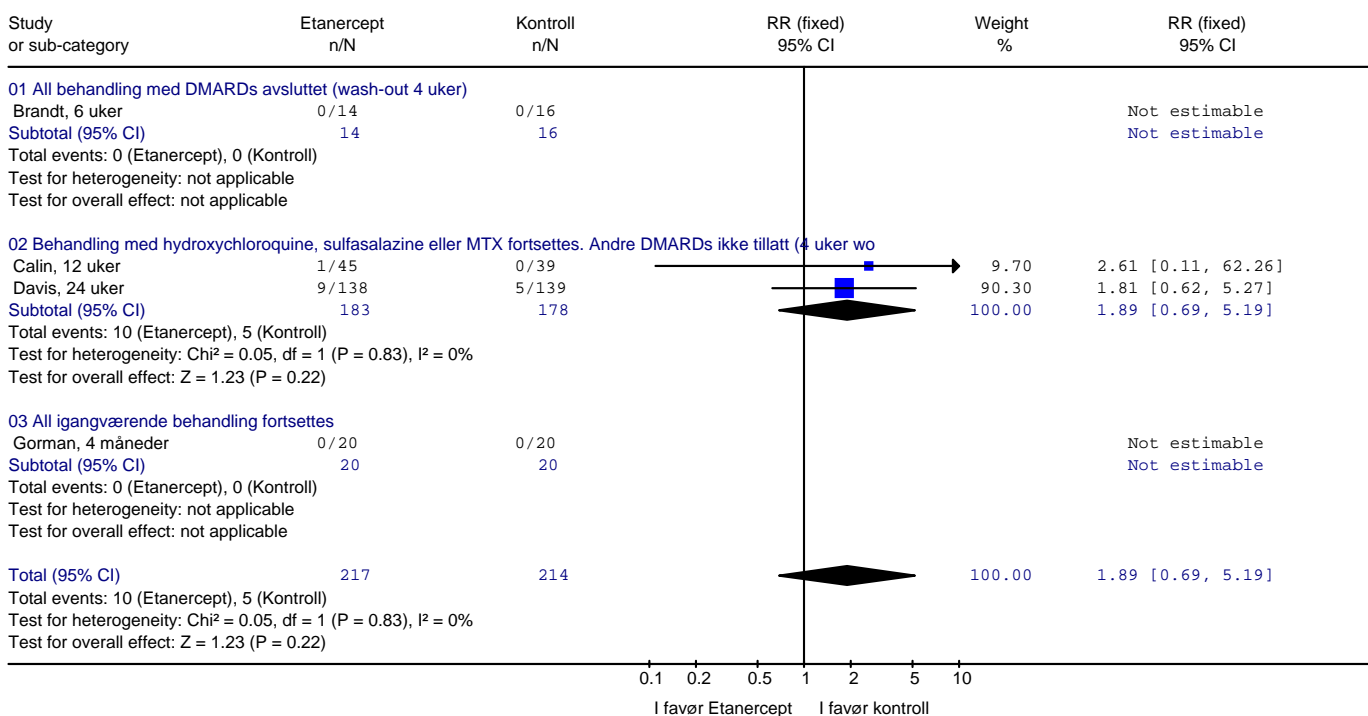
Figur 44 Bruk av NSAIDs avsluttes

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 08 Bruk av NSAIDs kunne avsluttes løpet av studien



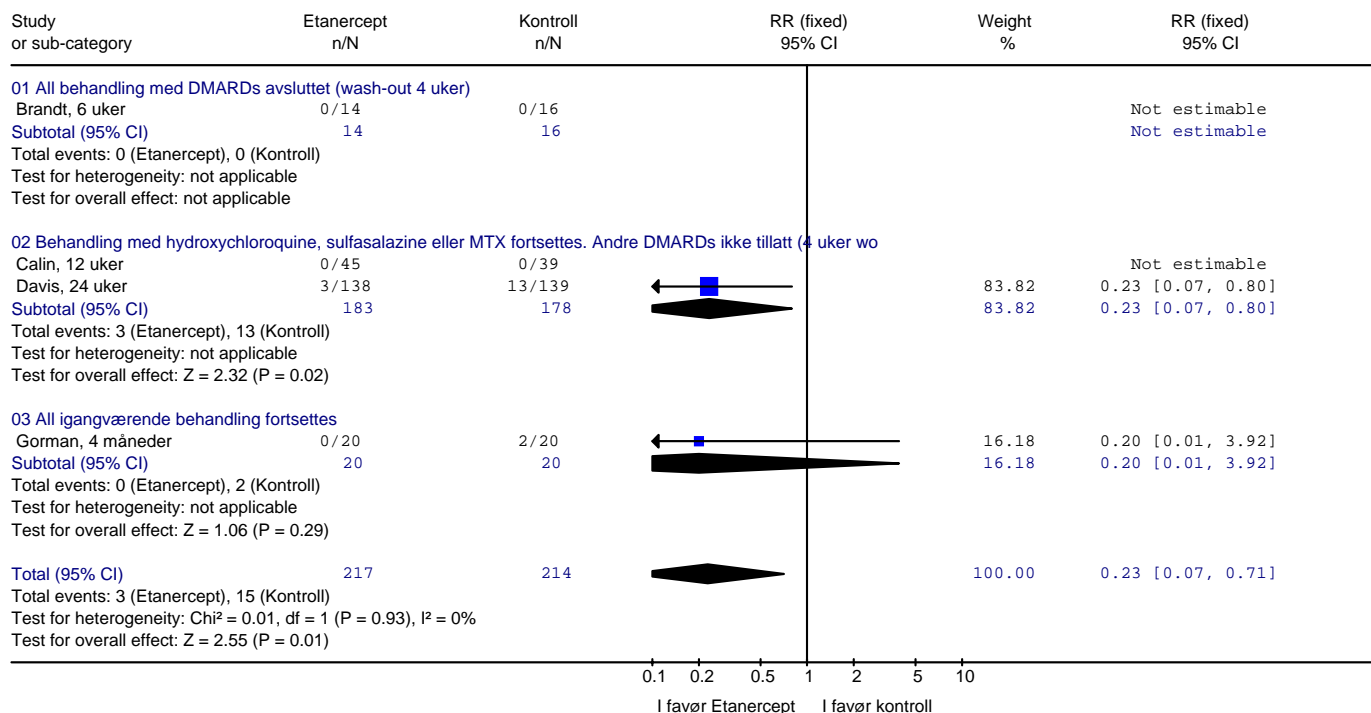
Figur 45 Alvorlige bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 09 Alvorlige bivirkninger



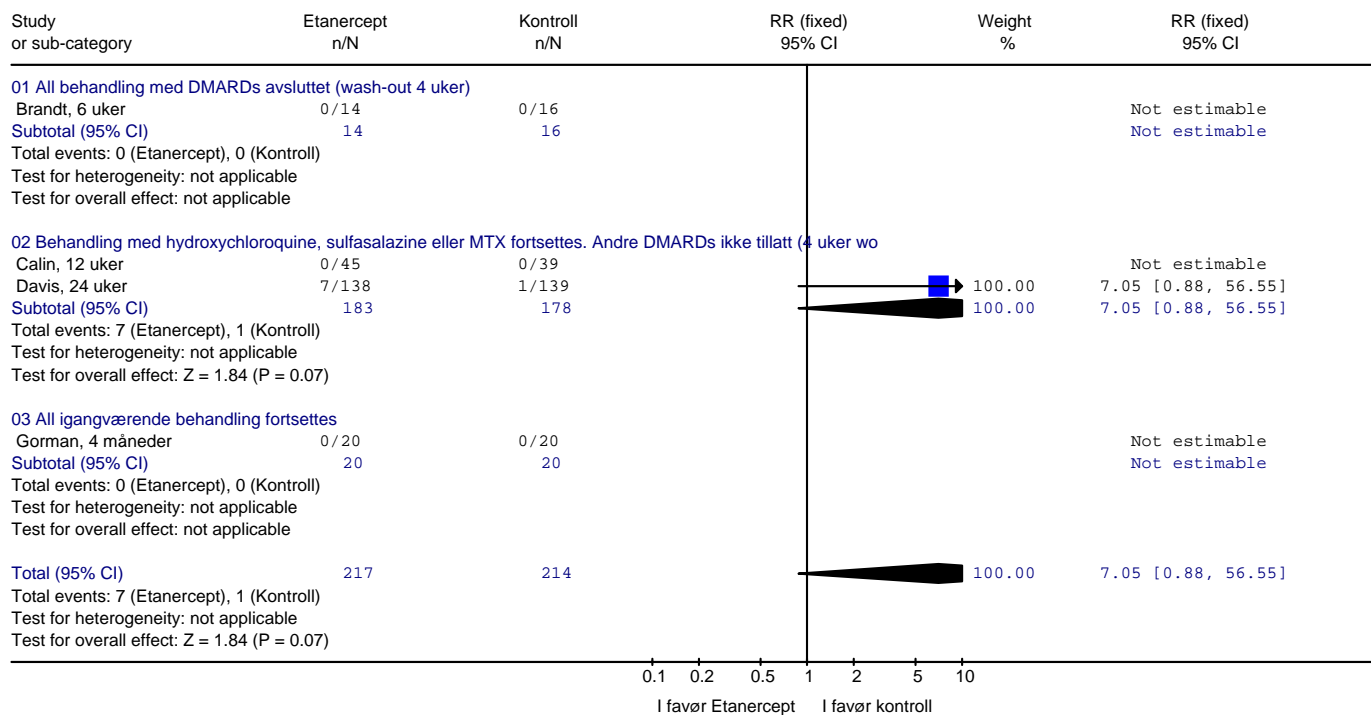
Figur 46 For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 10 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt



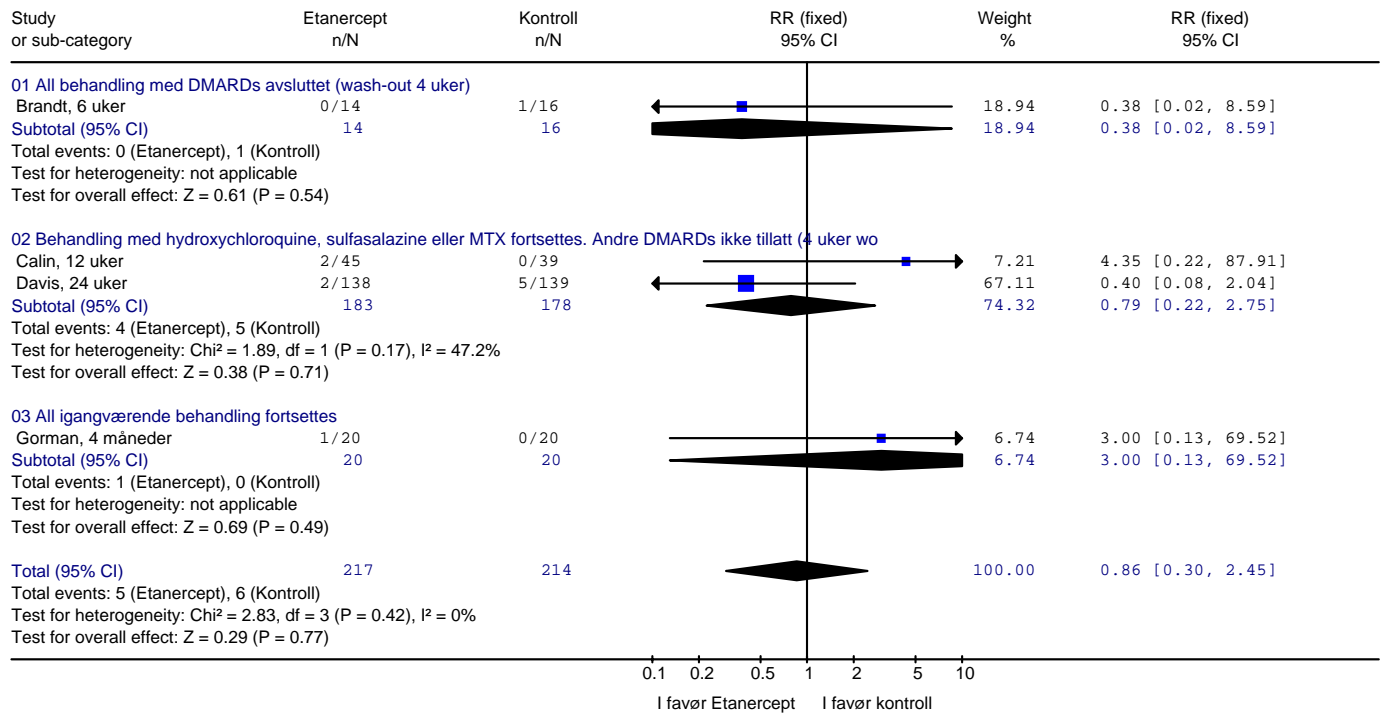
Figur 47 For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 11 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger



Figur 48 For tidlig avsluttet behandling av andre grunner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 08 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 12 Avsluttet behandling for tidlig av andre grunner



4.3.2 Infliksimab

4.3.2.1 Kort beskrivelse av de inkluderte studiene

Fire studier med til sammen 430 pasienter ble inkludert (se tabell 13). En oversikt over baseline data fra disse studiene er gitt i tabell 14. Mer utfyllende baselinedata og evиденstabeller er gitt i vedlegg 4 og 7.

Felles inklusjonskriteria for studiene Braun 2002, Marzo-Ortega 2005 og van der Heijde 2005 var at pasientene skulle oppfylle de modifiserte New York kriterier for AS. I van den Bosch 2002 skulle pasientene oppfylle de diagnostiske kriteriene definert som "European Spondylarthropathy Study Group criteria for SpA". I denne studien oppfylte 12 av 20 pasienter i kontrollgruppen og ni av 20 pasienter i infliksimabgruppen de modifiserte New York kriterier for AS.

Alle pasientene fikk anbefalt dose infliksimab de første seks ukene (tabell 3). I Braun 2002 og van den Bosch 2002 ble alle DMARDs avsluttet minst fire uker før studiestart. I van der Heijde 2005 ble behandling med sulfasalazin eller MTX avsluttet minst to uker før studiestart og i Marzo-Ortega 2005 ble alle DMARDs unntatt MTX avsluttet minst fire uker før studiestart.

Vurdering av studie kvaliteten basert på de tilgjengelige data er gjengitt i tabell 13.

Tabell 13: Oversikt over inkluderte studier og kriterier som var oppfylt, uklare eller ikke oppfylt i følge sjekklisten for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (sjekkliste 2, vedlegg 3):

		Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			
Studie	Ref.	Ja	Uklart	Nei	Samlet kvalitetsvurdering
Braun 2002	(108)	1,2,4,5,6a,6b,8,9,10,11	7	3	Høy kvalitet
van den Bosch 2002	(109)	1,2,3,4,5,6a,6b,7,8,10,11		9	Høy kvalitet
Marzo-Ortega 2005	(110)	1,2,3,4,5,6a,6b,8,9,10,11	7		Høy kvalitet
Van der Heijde 2005	(111)	1,3,4,5,8,9,10,11	2,6a,6b,7		Middels kvalitet

Tabell 14: Beskrivelse av inkluderte studier om bekhtereiv og baseline data – etanercept

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean disease duration(years)	No of previous DMARDs used	On DMARDs (%)	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-68)	No. of tender joints (0-68)
Braun et al, 2002 Germany, multicenter, Duration of follow up: 12 weeks	Placebo	DMARDs withdrawn at least 4 weeks before screening	35	39,0	14,9					Median = 18	5 % trimmed mean: 1.3	5 % trimmed mean: 0.9
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2 and 6)		34	40,6	16,4				Median = 24			
Van den Bosch et al, 2002 Belgium, 1 center, Duration of follow up: 12 weeks	Placebo	DMARDs were discontinued at least 4 weeks prior to baseline	20 (12 fulfilled modified New York criteria for AS)	Median = 47.5	Median = 8	Median = 1		0	90	Median = 16.3	Median = 6 (0-66)	Median = 6
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2 and 6)		20 (9 fulfilled modified New York criteria for AS)	Median = 46	Median = 6.5	Median = 1	15	95	Median = 19.2	Median = 9 (0-66)	Median = 10	
Marzo-Ortega et al, 2005 UK, single center, Duration of follow-up: 30 weeks	Placebo + MTX (starting at 7.5 mg eventually increased to 10 mg a week)	Other DMARDs stopped at least four weeks before the baseline visit	14	39	Median = 10		21	25	86	Median = 30		
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 14, and 22) + MTX (starting at 7.5 mg eventually increased to 10 mg a week)		28	41	Median = 8		36	18	89	Median = 30.5		
van der Heijde et al, 2005 ASSERT United States, Canada and Europe, 33 centers Duration of follow up: 24 weeks	Placebo	Not permitted to receive sulfasalazine or MTX with 2 week prior to screening, other DMARDs within 6 months	78	Median = 41	Median = 13.2					Median = 17		
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 12 and 18)		201	Median = 40	Median = 7.7					Median = 15		

4.3.2.2 Meta-analyser på infliksimab studiene

Meta-analyser ble utført på følgende endepunkt:

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved 50 % forbedring i BASDAI:

Infliksimab var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen

Bedring i fysisk funksjon uttrykt ved forbedring med minst to poeng BASFI:

Infliksimab var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ASA20 og ASAS40:

Infliksimab var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen

Delvis remisjon av ankyloserende spondylitt:

Det var signifikant flere pasienter i infliksimabgruppen som gikk i delvis remisjon sammenlignet med kontrollgruppen.

Bruk av NSAIDs ble redusert med 50%:

Det var signifikant flere pasienter i infliksimabgruppen som kunne redusere bruk av NSAIDs med 50 % sammenlignet med kontrollgruppen.

Bruk av NSAIDs ble avsluttet i løpet av studien:

Det var signifikant flere pasienter i infliksimabgruppen som avsluttet bruk av NSAIDs sammenlignet med kontrollgruppen.

Alvorlige bivirkninger:

Det var ingen signifikante forskjeller i antall alvorlige bivirkninger i gruppene med infliksimab sammenlignet med kontrollgruppene.

Alvorlige infeksjoner:

Det var ingen signifikante forskjeller i antall alvorlige infeksjoner i gruppene med infliksimab sammenlignet med kontrollgruppene.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt:

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger:

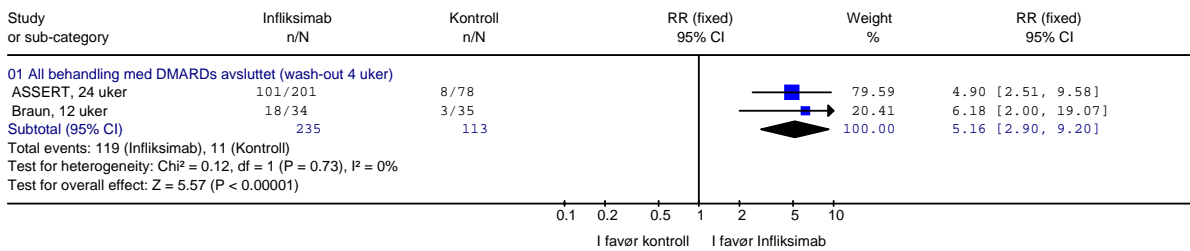
Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

For tidlig avsluttet behandling av andre grunner:

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

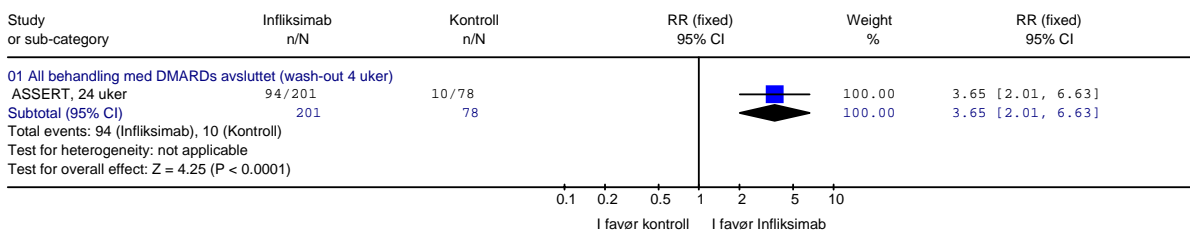
Figur 49 50 % forbedring i BASDAI (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 01 50 % forbedring i BASDAI



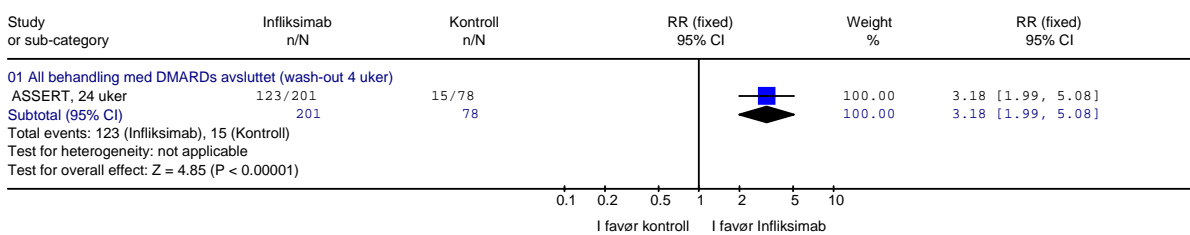
Figur 50 Forbedring med minst to poeng BASFI (bedring i fysisk funksjon)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 02 Forbedring ≥ 2 i BASFI



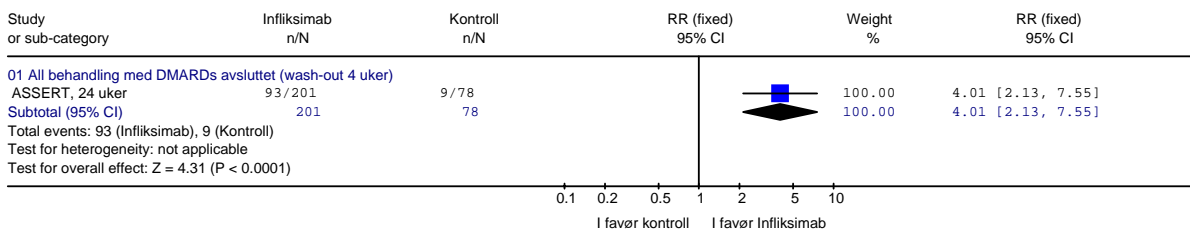
Figur 51 ASAS20 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 03 20 % forbedring - ASAS Working Group criteria



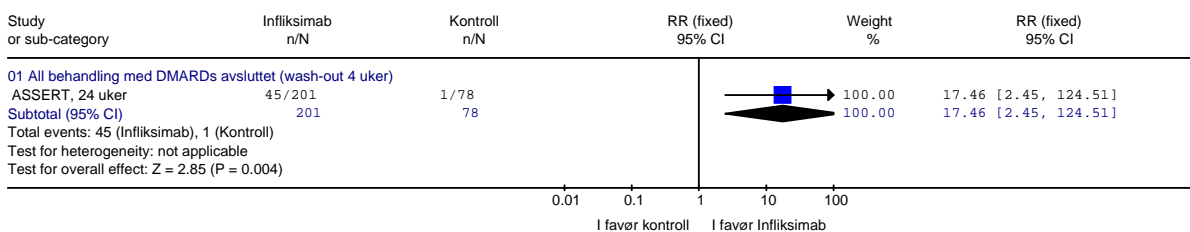
Figur 52 ASAS40 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 04 40 % forbedring - ASAS Working Group criteria



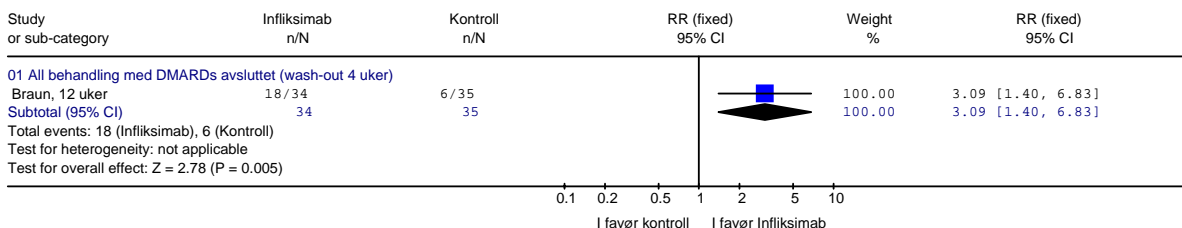
Figur 53 Delvis remisjon av AS

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 07 Delvis remisjon av Ankylosing Spondylitis



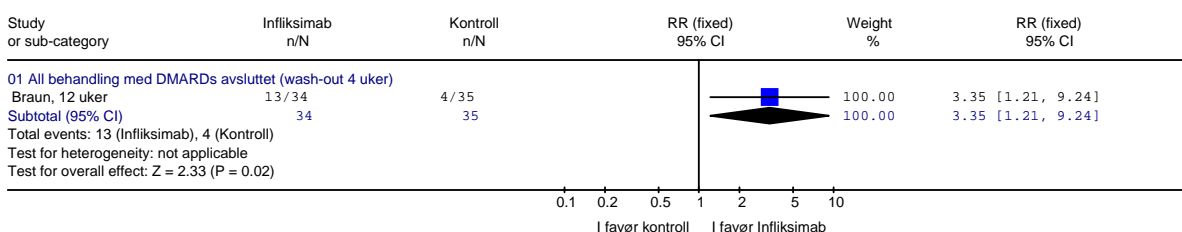
Figur 54 50 % reduksjon i bruk av NSAIDs

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 08 Bruk av NSAIDs kunne reduseres med 50 % i løpet av studien



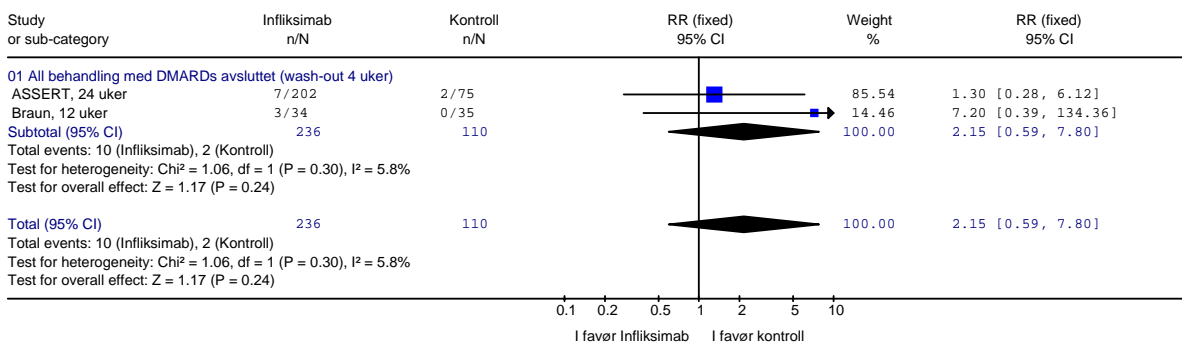
Figur 55 Bruk av NSAIDs avsluttes

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 09 Bruk av NSAIDs kunne avsluttes i løpet av studien



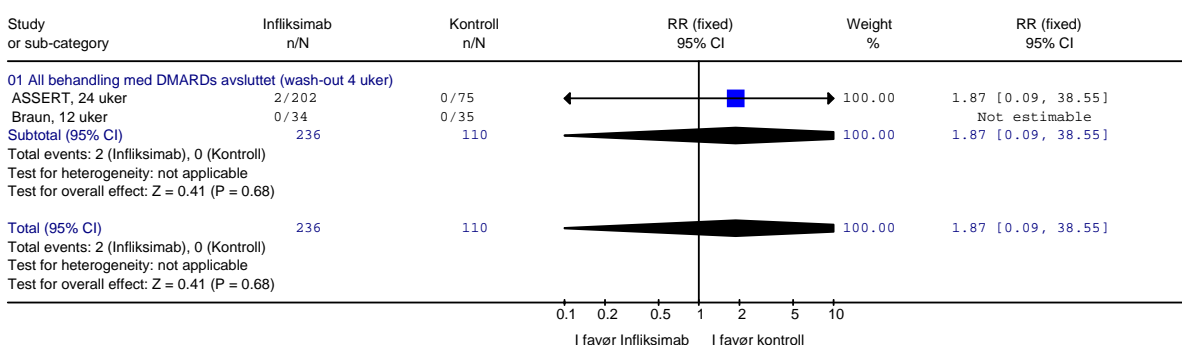
Figur 56 Alvorlige bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 10 Alvorlige bivirkninger



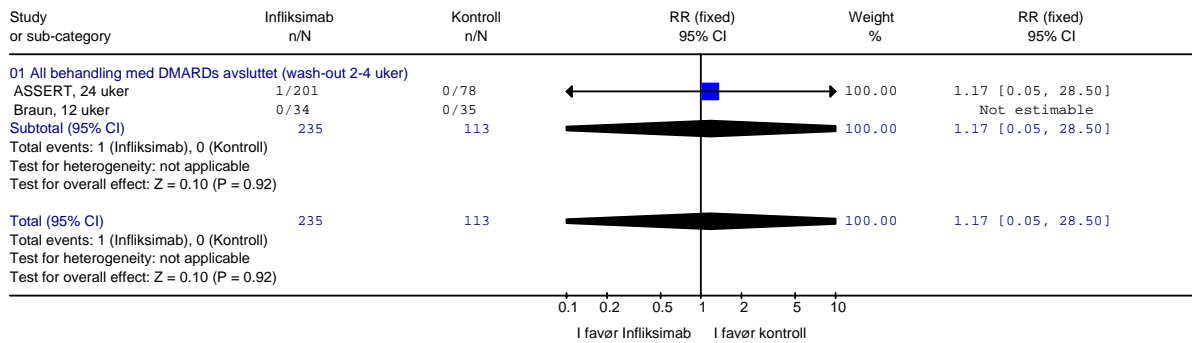
Figur 57 Alvorlige infeksjoner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 11 Alvorlige infeksjoner



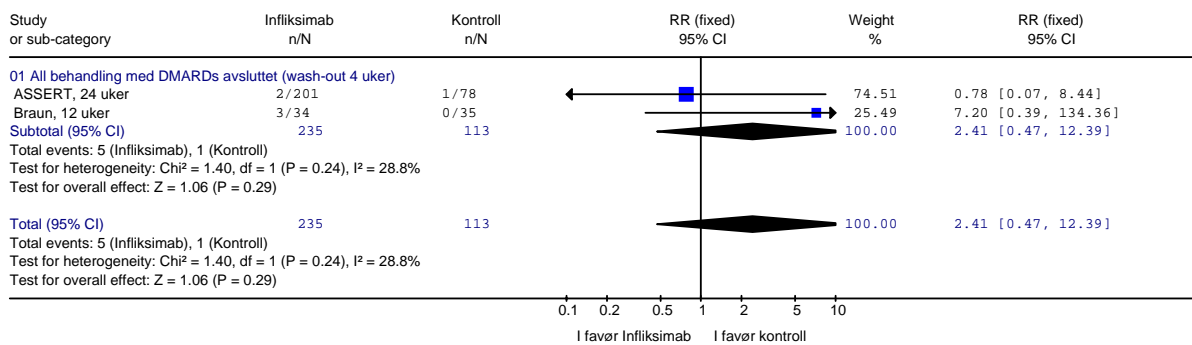
Figur 58 For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 12 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt



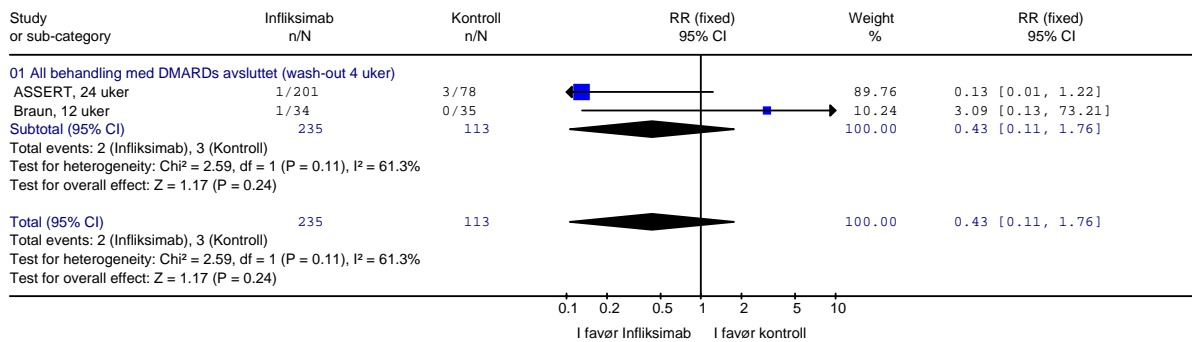
Figur 59 For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 13 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger



Figur 60 For tidlig avsluttet behandling av andre grunner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 07 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 6. uke) - Ankylosing Spondylitis
 Outcome: 14 Avsluttet behandling for tidlig av andre grunner



4.4 Effekt – psoriasisartritt

4.4.1 Adalimumab

4.4.1.1 Kort beskrivelse av den inkluderte studien

Kun en studie med til sammen 313 pasienter ble inkludert (se tabell 15). Baselinedata fra studien er gitt i tabell 16. Mer utfyllende baselinedata og evidenstabeller er gitt i vedlegg 4 og 7.

Kriterier for inklusjon i studien var bl.a. aktiv psoriasisartritt (definert som minst tre hovne og tre ømme ledd) i tillegg til at pasienten skulle enten ha aktive psoriasis hudflekker eller tidligere ha hatt psoriasis. Gjennomsnitt varighet av psoriasisartritt i begge gruppene var bortimot 10 år. Pasientene hadde hatt psoriasis i gjennomsnittlig 17 år.

Alle pasientene i behandlingsgruppen fikk anbefalt dose adalimumab (tabell 3). Behandling med alle DMARDs unntatt MTX ble avsluttet minst fire uker før studiestart. Ved vurdering av studiekvaliteten fikk studien vurderingen høy kvalitet da de fleste kriteriene på sjekklisten var oppfylt (tabell 15).

Tabell 15: Oversikt over inkludert studie og kriterier som var oppfylt, uklare eller ikke oppfylt ifølge sjekklisten for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (sjekkliste 2, vedlegg 3):

		Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			
Studie	Ref.	Ja	Uklart	Nei	Samlet kvalitetsvurdering
Mease 2005	(76)	1,3,4,5,6b,7,8,9,10,11	2,6a		Høy kvalitet

Tabell 16: Beskrivelse av inkluderte studie om psoriasisartritt og baseline data – adalimumab

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean duration PsA (years)	Mean duration Psoriasis (years)	Body Surface area \geq 3 % skin involvement	Mean no. of previous DMARDS	On MTX (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-76)	No. of tender joints (0-78)
Mease et al, 2005 Europa, United States and Canada, 50 centers, Duration of follow up: 24 weeks	Placebo	DMARDs other than MTX within 4 weeks of the baseline visit not allowed	162	49,2	9,2	17,1 (n=161)	43,2 %	1,5	50,0	14,0	14,3	25,8
	Adalimumab sc 40 mg every other week		151	48,6	9,8	17,2	46,4 %	1,5	51,0	14,0	14,3	23,9

4.4.1.2 Oppsummering av resultatene fra adalimumab studien

Følgende endepunkt er rapportert i studien Mease 2005:

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ACR20, ACR50 og ACR70:

Adalimumab var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen.

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved Psoriasisartritt respons kriterier (PsARC):

Adalimumab var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen.

Bedring i grad av psoriasis med 50%, 75% og 90% uttrykt ved henholdsvis PASI50, PASI75 og PASI90 respons:

Det var signifikant flere pasienter i adalimumab gruppen som oppnådde PASI50, PASI75 og PASI90 responser sammenlignet med kontrollgruppen.

Fysisk funksjon uttrykt ved HAQ-skår:

Adalimumab ga en signifikant bedring i HAQ-skår sammenlignet med kontrollen.

Livskvalitet målt ved SF-36 (fysisk komponent)

Adalimumab ga en signifikant bedring i SF-36 sammenlignet med kontrollen.

Livskvalitet målt ved SF-36 (mental komponent):

Det var ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene.

Alvorlige bivirkninger:

Det var ingen signifikant forskjell i antall alvorlige infeksjoner i gruppen med adalimumab sammenlignet med kontrollgruppen.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av mange på effekt:

Det var ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene i antall pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig på grunn av mangel på effekt.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger:

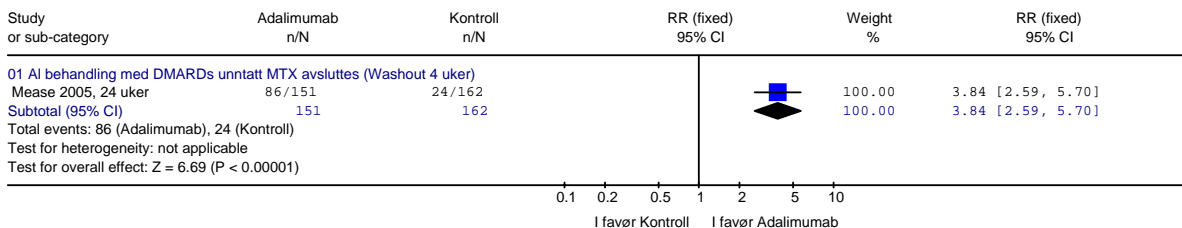
Det var ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene i antall pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig på grunn av bivirkninger.

For tidlig avsluttet behandling av andre grunner:

Det var ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene i antall pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig av andre grunner.

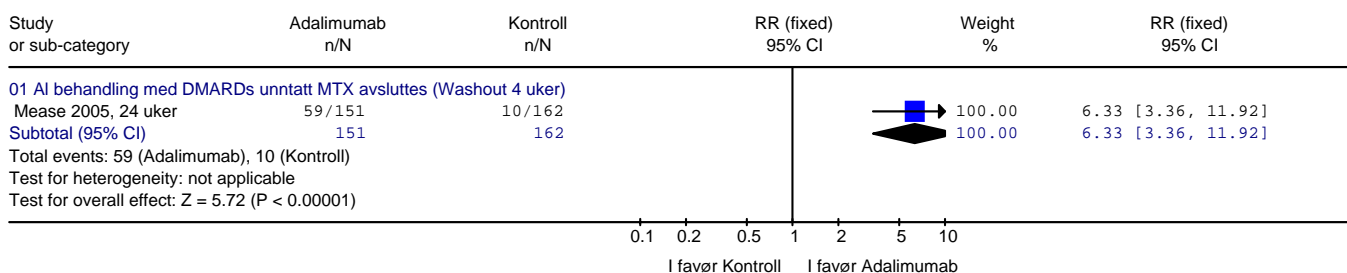
Figur 61 ACR20 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 01 ACR20 respons



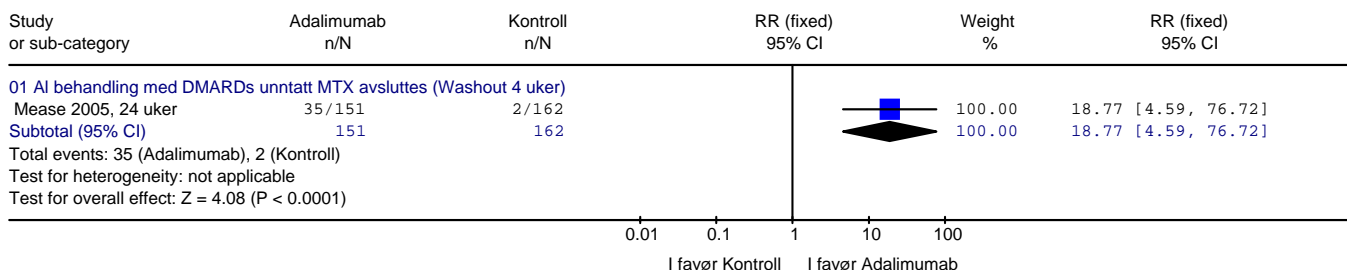
Figur 62 ACR50 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 02 ACR50 respons



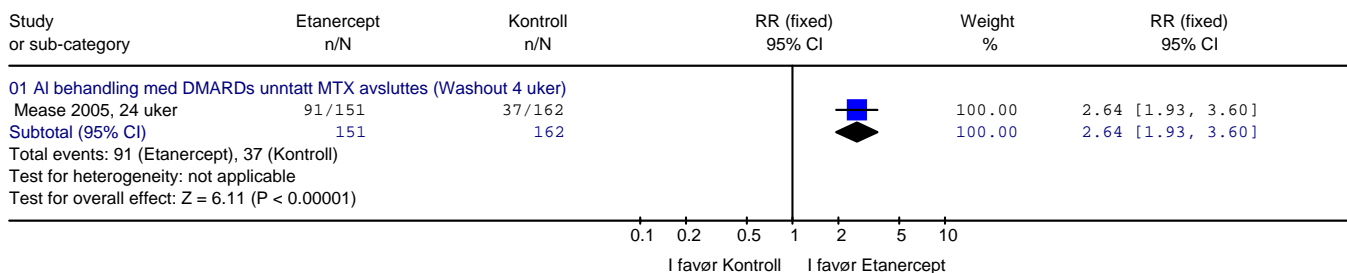
Figur 63 ACR70 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 03 ACR70 respons



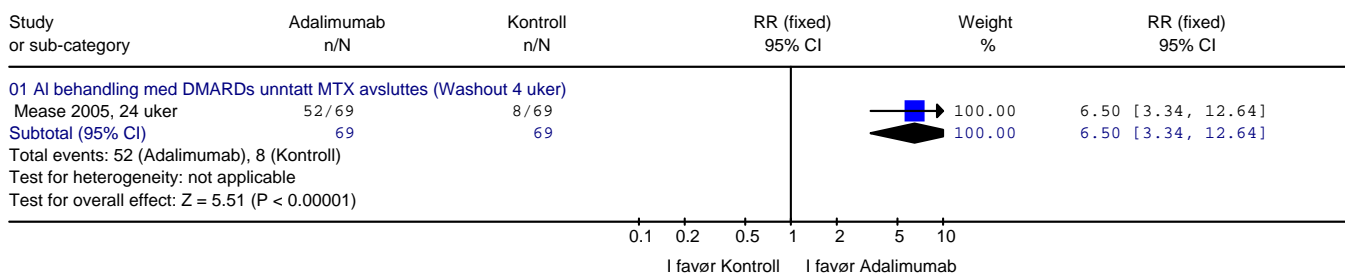
Figur 64 Psoriasisartritt respons kriterier (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 04 Psoriatic Arthritis Response Criteria



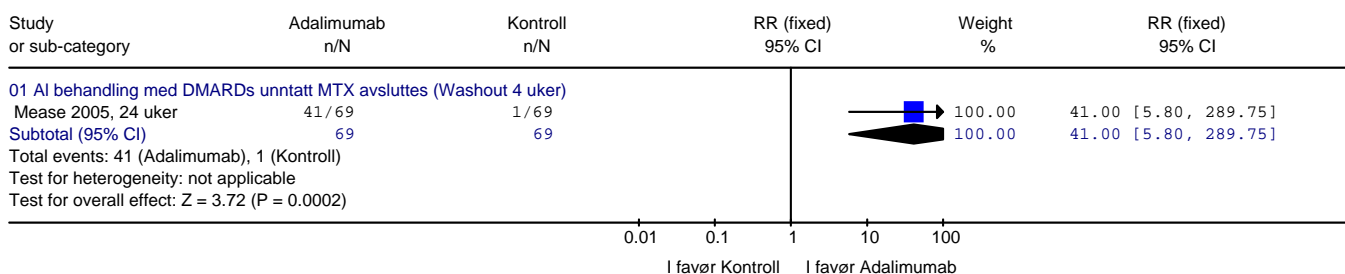
Figur 65 PASI 50 respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 05 PASI50 respons



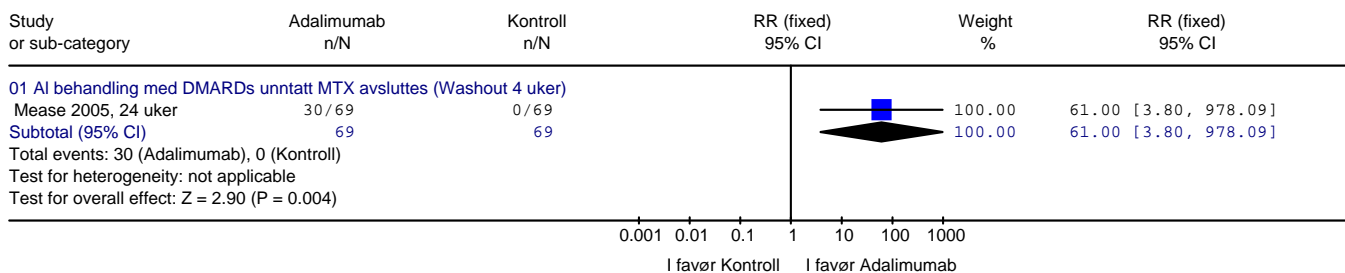
Figur 66 PASI 75 respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 06 PASI75 respons



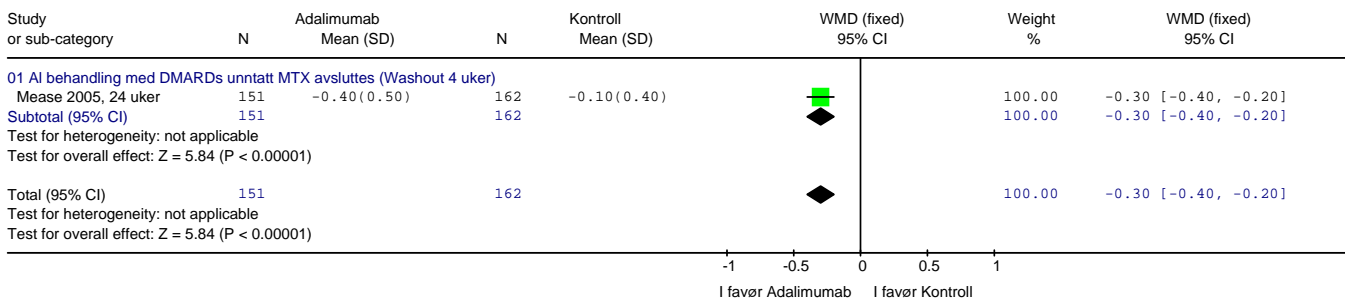
Figur 67 PASI 90 respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 07 PASI90 respons



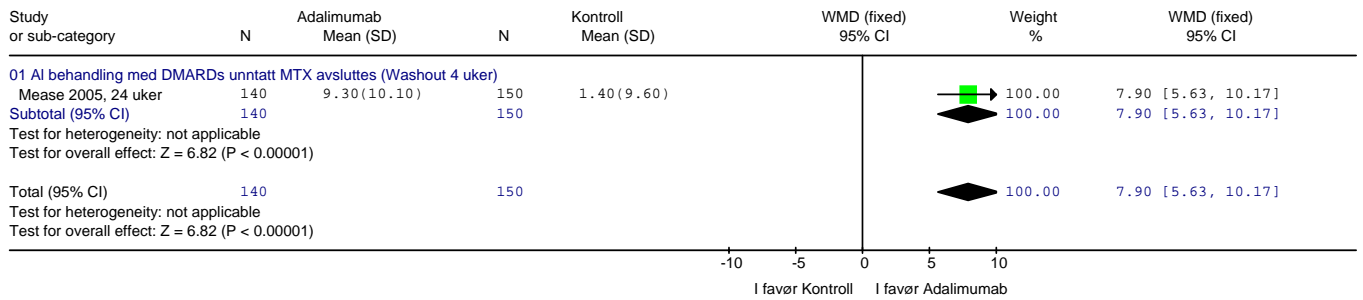
Figur 68 Endring i HAQ (fysisk funksjon)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 09 Absolutt endring i HAQ fra baseline



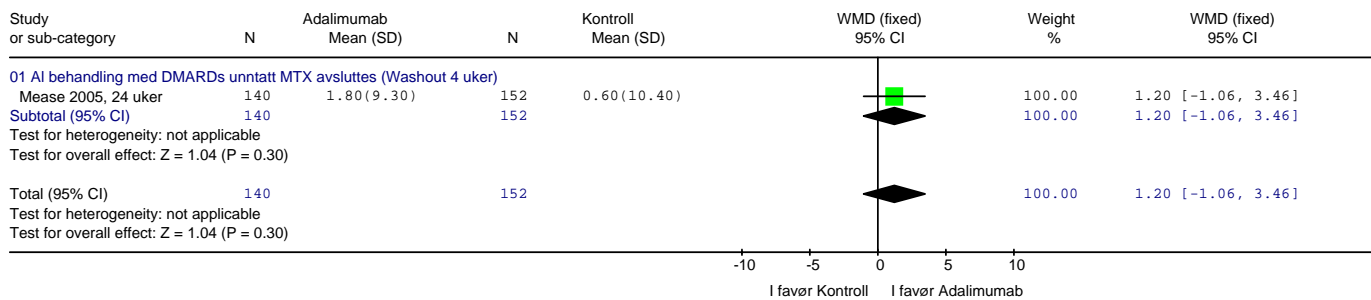
Figur 69 SF-36 (fysisk komponent)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 10 Absolutt endring i SF-36, fysisk komponent fra baseline



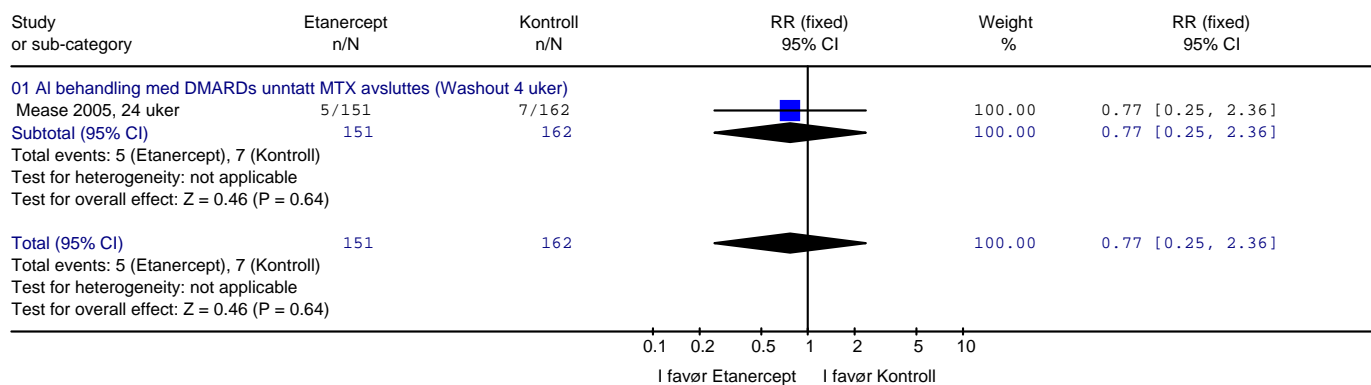
Figur 70 SF-36 (mental komponent)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 11 Absolutt endring i SF-36, mental komponent fra baseline



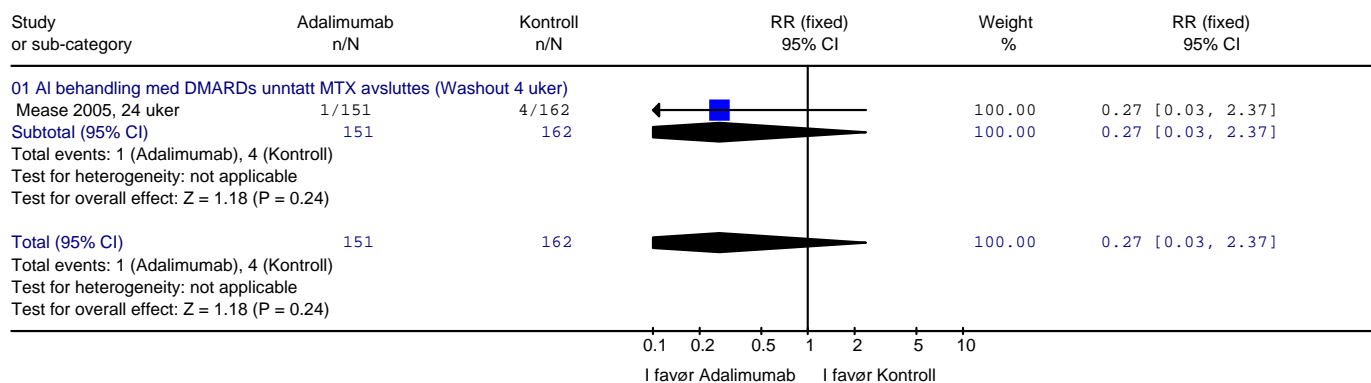
Figur 71 Alvorlige bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 12 Alvorlige bivirkninger



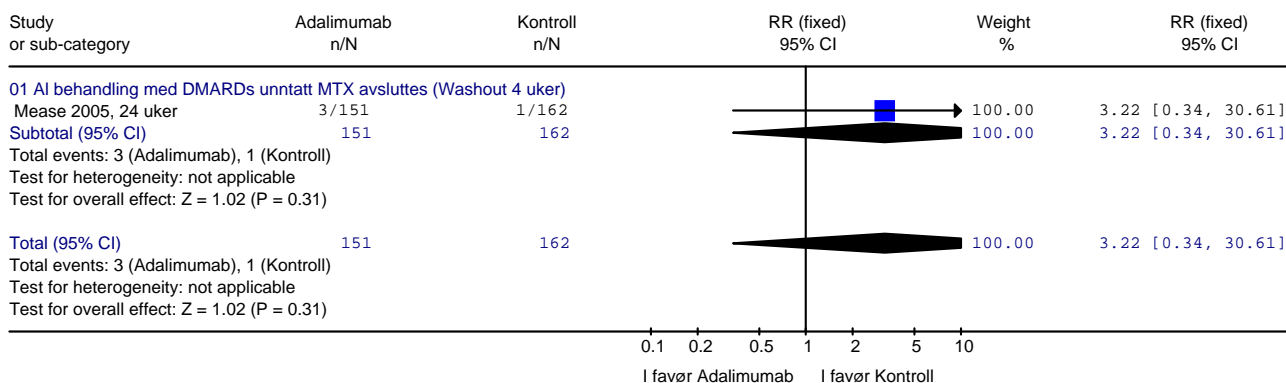
Figur 72 For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 15 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt



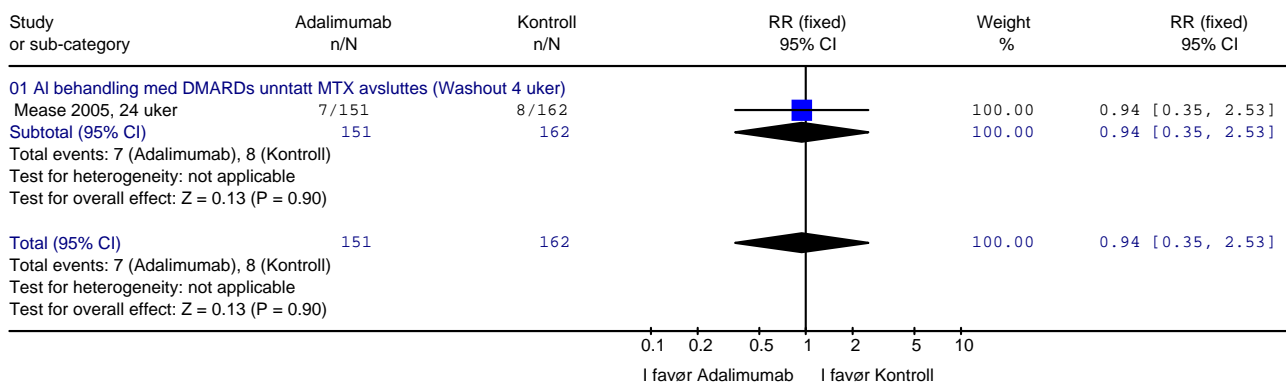
Figur 73 For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 16 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger



Figur 74 For tidlig avsluttet behandling av andre grunner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 17 Avsluttet behandling for tidlig av andre grunner



4.4.2 Etanercept

4.4.2.1 Kort beskrivelse av de inkluderte studiene

To studier med til sammen 265 pasienter ble inkludert (se tabell 17). En oversikt over baselinedata fra de to studiene er gitt i tabell 18. Mer utfyllende baselinedata og evidensstabeller er gitt i vedlegg 4 og 7.

Felles inklusjonskriteria for begge studiene var bl.a. at pasientene skulle ha aktiv psoriasisartritt (med minst tre hovne og tre ømme ledd ved baseline). Varighet av psoriasisartritt i begge studier var omtrent ni år (i gjennomsnitt ni år i Mease 2004 og median ni år i Mease 2000). Varighet av psoriasis var omtrent ti år lenger.

Pasientene i behandlingsgruppene i begge studiene fikk anbefalt dose etanercept (tabell 3). Alle DMARDs unntatt MTX ble avsluttet to uker før studiestart (Mease 2000) eller fire uker før studiestart (Mease 2004). Kvalitetsvurdering av studiene er gitt i tabell 17.

Tabell 17: Oversikt over inkluderte studier og over kriterier som var oppfylt, uklare eller ikke oppfylt ifølge sjekklisten for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (sjekkliste 2, vedlegg 3):

		Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			
Studie	Ref.	Ja	Uklart	Nei	Samlet kvalitetsvurdering
Mease 2000	(112)	1,2,4,5,6a,8,9,10,11	6b,7	3	Middels kvalitet
Mease 2004	(113)	1,2,4,5,6a,6b,,7,8,9,10,	11	3	Høy kvalitet

Tabell 18: Beskrivelse av inkluderte studie om psoriasisartritt og baseline data – etanercept

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean duration PsA (years)	Mean duration Psoriasis (years)	Mean Psoriasis Body surface Area (%)	Mean no. of previous DMARDS	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	On MTX (%)
Mease et al, 2000 United States, 1 center, Duration of follow up: 12 weeks	Placebo	All DMARDs except MTX discontinued at least 2 weeks before the first dose of the study drug	30	Median = 43.5	Median = 9.5	Median = 17.5		Median = 2.0	40	77	47
	Etanercept 25 mg twice weekly		30	Median = 46.0	Median = 9.0	Median = 19.0		Median = 1.5	20	67	47
Mease et al, 2004 United States, 17 centers, Duration of follow up (controlled phase): 24 weeks	Placebo	All DMARDs except MTX discontinued at least 4 weeks before the study start	104	47,3	9,2	19,7	10,2		15	83	41 (mean weekly dose: 15.4 mg)
	Etanercept 25 mg sc twice weekly		101	47,6	9,0	18,3	10,9		19	88	42 (mean weekly dose: 16.3 mg)

4.4.2.2 Meta-analyser på etanercept studiene

Meta-analyser ble utført på følgende endepunkt:

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ACR20 og ACR50:

Etanercept var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen.

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ACR70:

Det var ingen signifikant forskjell mellom etanerceptgruppen og kontrollgruppen.

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved psoriasisartritt responskriterier (PsARC):

Etanercept var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen.

Bedring i grad av psoriasis med 50% og 75% uttrykt ved henholdsvis PASI50 og PASI75 respons:

Det var signifikant flere pasienter i etanercept gruppen som oppnådde PASI50 og PASI75 responser sammenlignet med kontrollgruppen.

Alvorlige bivirkninger:

Det var ingen signifikante forskjeller i antall alvorlige bivirkninger i gruppene med etanercept sammenlignet med kontrollgruppene.

Alvorlige infeksjoner:

Det var ingen signifikante forskjeller i antall alvorlige infeksjoner i gruppene med etanercept sammenlignet med kontrollgruppene.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av mange på effekt:

Det var signifikant flere pasienter i kontrollgruppen som avsluttet behandlingen for tidlig på grunn av mangel på effekt.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger:

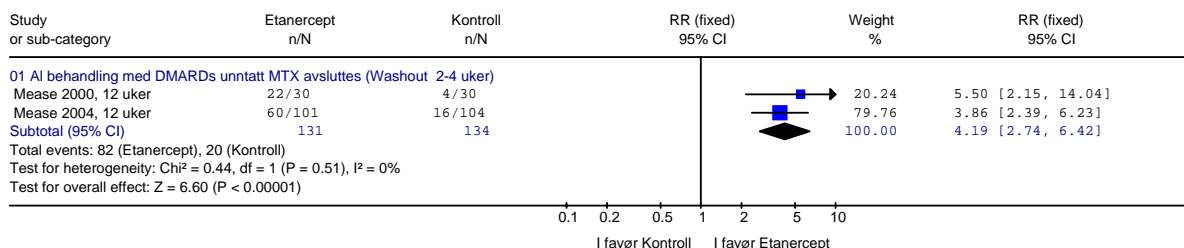
Det var ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene i antall pasienter som avsluttet behandlingen for tidlig på grunn av bivirkninger.

For tidlig avsluttet behandling av andre grunner:

Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene, men analysene indikerer at det var flere pasienter i kontrollgruppen som avsluttet behandlingen for tidlig sammenlignet med etanerceptgruppen.

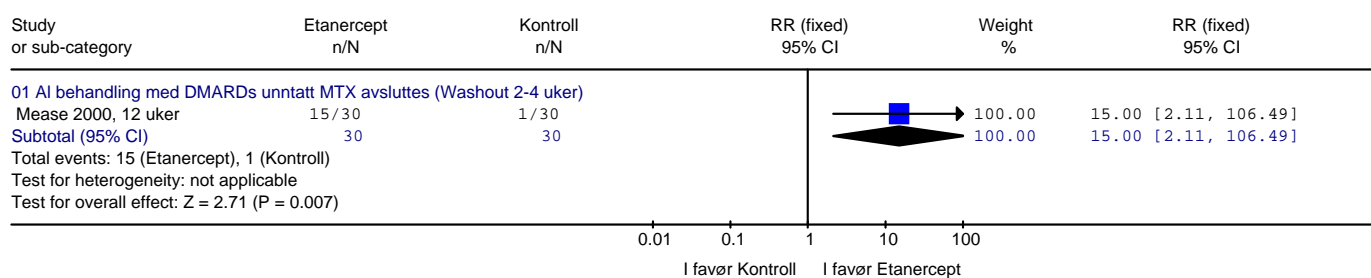
Figur 75 ACR20 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 01 ACR20 respons



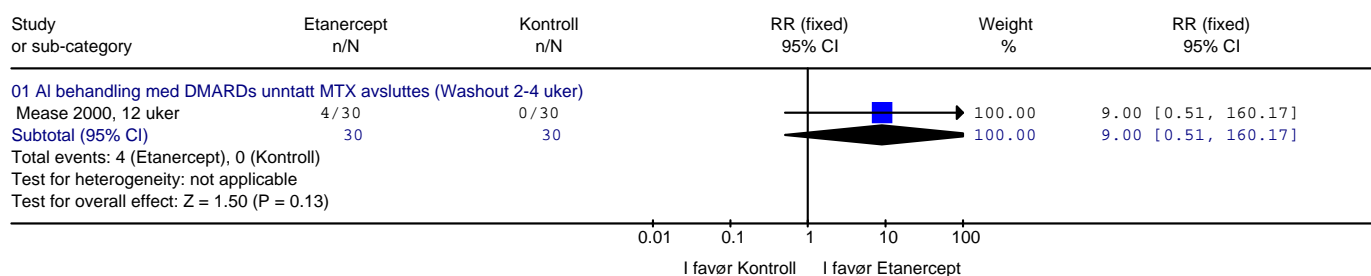
Figur 76 ACR50 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 02 ACR50 respons



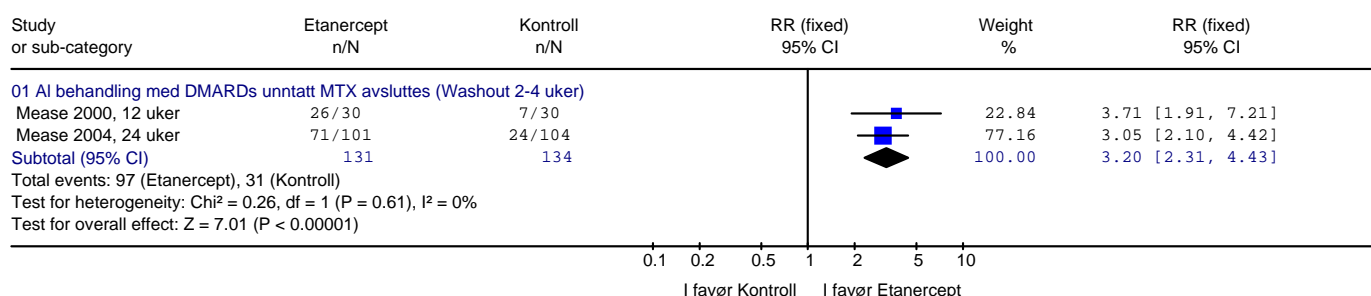
Figur 77 ACR70 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 03 ACR70 respons



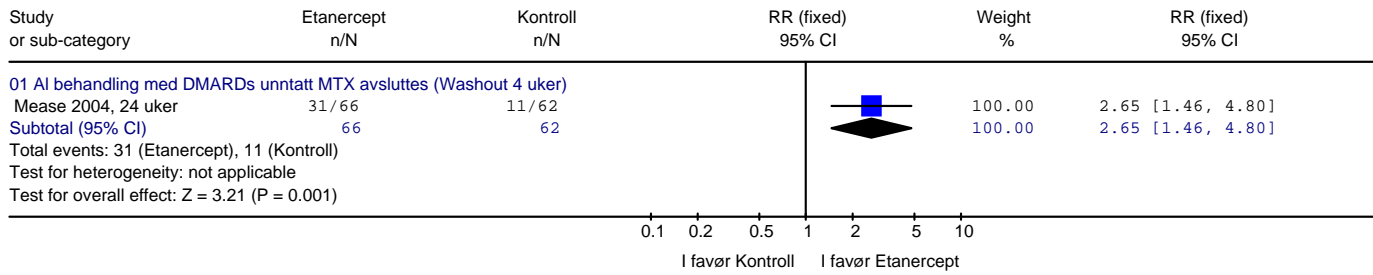
Figur 78 Psoriasisartritt responskriterier (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 04 Psoriatic Arthritis Response Criteria



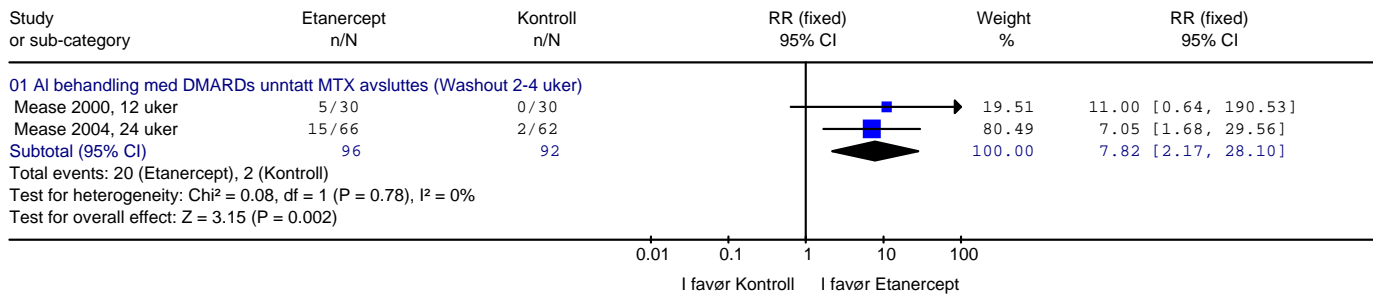
Figur 79 PASI 50 respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 10 % av pasienter med 50 % forbedring fra Baseline - PASI respons



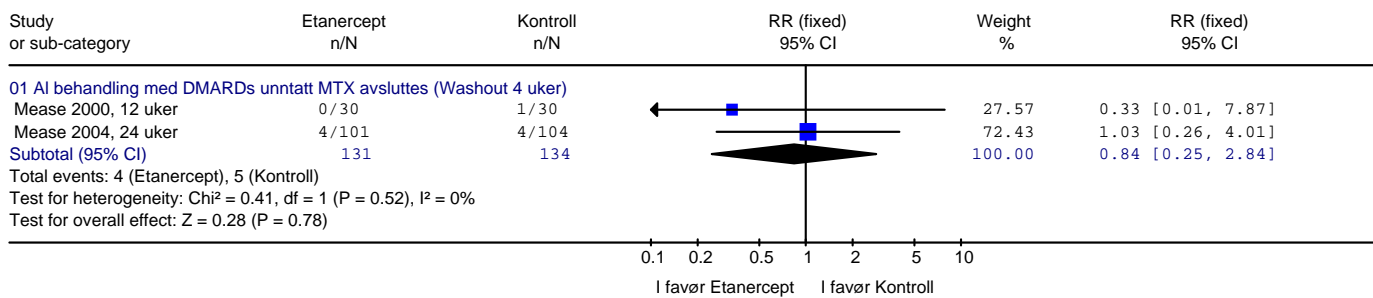
Figur 80 PASI 75 respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 11 % av pasienter med 75 % forbedring fra Baseline - PASI respons



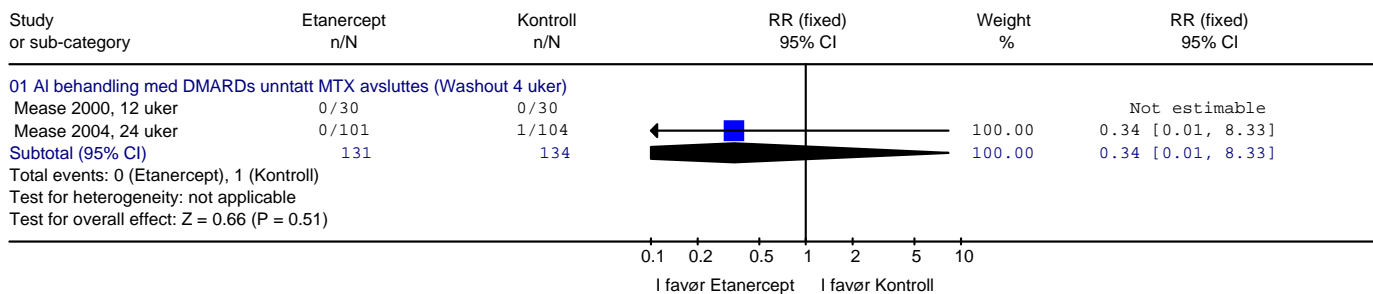
Figur 81 Alvorlige bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 13 Alvorlige bivirkninger



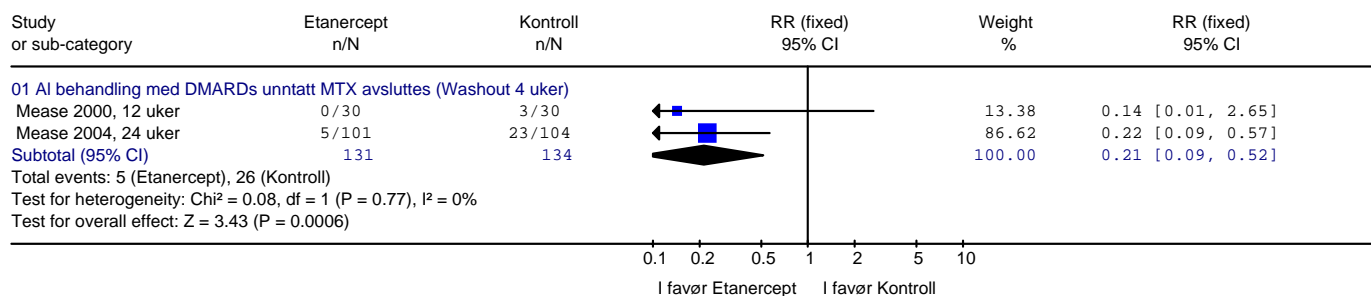
Figur 82 Alvorlige infeksjoner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 14 Alvorlige infeksjoner



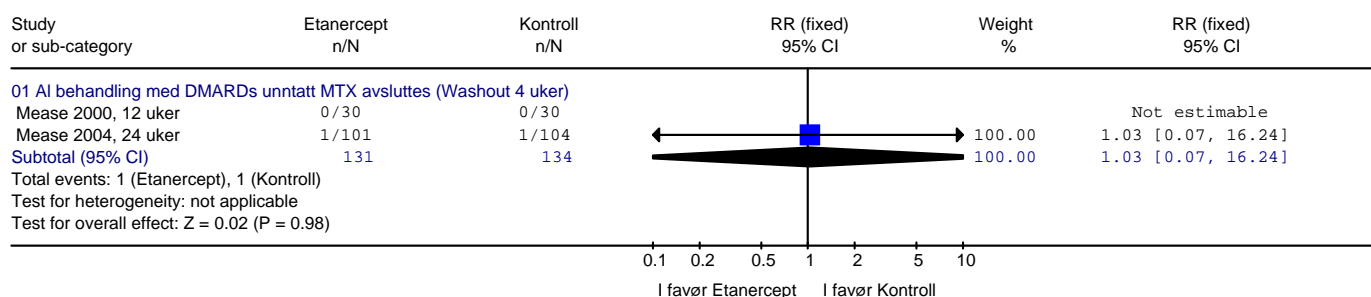
Figur 83 For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 16 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt



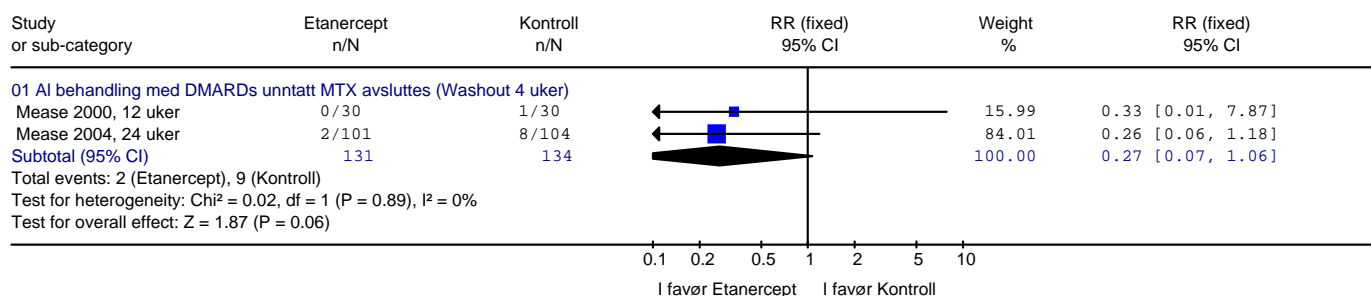
Figur 84 For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 17 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger



Figur 85 For tidlig avsluttet behandling av andre grunner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 18 Avsluttet behandling for tidlig av andre grunner



4.4.3 Infliksimab

4.4.3.1 Kort beskrivelse av de inkluderte studiene

To studier med til sammen 304 pasienter ble inkludert (se tabell 19). Tabell 20 gir en oversikt over baseline data fra de to studiene. Mer utfyllende baselinedata og evidenstabeller er gitt i vedlegg 4 og 7.

Et felles inklusjonskriterium for begge studiene var at pasientene skulle ha aktiv psoriasisartritt (med bl.a. minst fem hovne og fem ømme ledd ved baseline). Gjennomsnittlig varighet av psoriasisartritt var mellom åtte og 12 år. Gjennomsnittlig varighet av psoriasis var 18 år i Antoni 2005 (IMPACT), og ikke rapportert i studien Antoni 2005 (IMPACT 2).

I begge studiene fikk pasientene anbefalt dose infliksimab (tabell 3). I IMPACT studien ble samtidig behandling med en av følgende DMARDs tillatt under studien: MTX, leflunomid, sulfasalazin, hydroksyklorokin, intramuskulært gull, penicillamin eller azatioprin. I studien IMPACT 2 ble behandling med alle DMARDs unntatt MTX avsluttet minst fire uker før studiestart. Ved vurdering av studiekvaliteten fikk IMPACT-studien vurderingen høy kvalitet og IMPACT 2-studien vurdering middels kvalitet (tabell 19).

Tabell 19: Oversikt over inkluderte studier og kriterier som var oppfylt, uklare eller ikke oppfylt i følge sjekklisten for kvalitetsvurdering av randomiserte, kontrollerte studier (sjekkliste 2, vedlegg 3):

		Er følgende punkter fra sjekklisten oppfylt?			
Studie	Ref.	Ja	Uklart	Nei	Samlet kvalitetsvurdering
Antoni 2005 (IMPACT)	(114)	1,2,3,4,5,6a,7,8,9,10,11	6b		Høy kvalitet
Antoni 2005 (IMPACT 2)	(115)	1,2,3,4,5,6a,7,9,10,11	6b	8	Middels kvalitet

Tabell 20: Beskrivelse av inkluderte studie om psoriasisartritt og baseline data – infliksimab

Study description	Interventions	DMARD Status	No. of patients	Mean age (years)	Mean duration PsA (years)	Mean duration psoriasis (years)	On MTX (%)	On steroids (%)	On NSAIDS (%)	CRP (mg/l)	No. of swollen joints (0-66)	No. of tender joints (0-68)
Antoni et al, 2005 IMPACT United States, Canada and Europe, 9 centers Duration of follow up: 16 weeks followed by 34 weeks crossover trial	Placebo	Concomitant therapy with 1 of the following DMARDs allowed: MTX, leflunomide, salsasalazine.	52	45,2	11,0	19,4				31,1	14,7	20,4
	Infliximab iv 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6 and after that every 8. week)	hydroxychloroquine, intramuscular gold, penicillamine or azathioprine	52	45,7	11,7	16,9				21,7	14,6	23,7
Antoni et al, 2005 IMPACT 2 United States, Canada and Europe, 36 centers Duration of follow up: 24 weeks	Placebo	The use of DMARDs other than MTX was prohibited within 4 weeks of the first infusion, and thue use of DMARDs other than MTX during the study was not allowed.	100	46,5	7,5		45	10	73	23,0	14,4	25,1
	Infliximab iv 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 14 and 22)		100	47,1	8,4		47	15	71	19,0	13,9	24,6

4.4.3.2 Meta-analyser på infliksimab studiene

Meta-analyser ble utført på følgende endepunkt:

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ACR20, ACR50 og ACR70:

Infliksimab var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen.

Bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved psoriasisartritt responskriterier (PsARC):

Infliksimab var signifikant mer effektiv sammenlignet med kontrollen.

Bedring i grad av psoriasis med 50% og 75% uttrykt ved henholdsvis PASI50 og PASI75 responser:

Det var signifikant flere pasienter i infliksimabgruppen som oppnådde PASI50 og PASI75 responser sammenlignet med kontrollgruppen.

Bedring i grad av psoriasis med 90% uttrykt ved PASI90 respons:

Totalt sett var det signifikant flere pasienter i infliksimabgruppen som oppnådde en PASI90 respons sammenlignet med kontrollgruppen. Resultatene fra de to studiene var homogene og kunne derfor slås sammen.

Endring i antall hovne og ømme ledd:

Infliksimab ga en signifikant bedring i antall ømme og hovne ledd sammenlignet med kontrollen.

Fysisk funksjon uttrykt ved HAQ-skår:

Infliksimab ga en signifikant bedring i HAQ-skår sammenlignet med kontrollen.

Sykdomsaktivitet uttrykt ved DAS28:

Infliksimab ga signifikant bedring i DAS-skår sammenlignet med kontrollen.

Livskvalitet målt ved SF-36 (fysisk komponent)

Infliksimab ga en signifikant bedring i SF-36 sammenlignet med kontrollen.

Livskvalitet målt ved SF-36 (mental komponent):

Infliksimab ga en signifikant bedring i SF-36 sammenlignet med kontrollen.

Alvorlige bivirkninger:

Det var ingen signifikant forskjell i antall alvorlige bivirkninger i gruppene med infliksimab sammenlignet med kontrollgruppene.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt:

Det var ingen signifikante forskjeller på gruppene som fikk infliksimab eller placebo.

For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger:

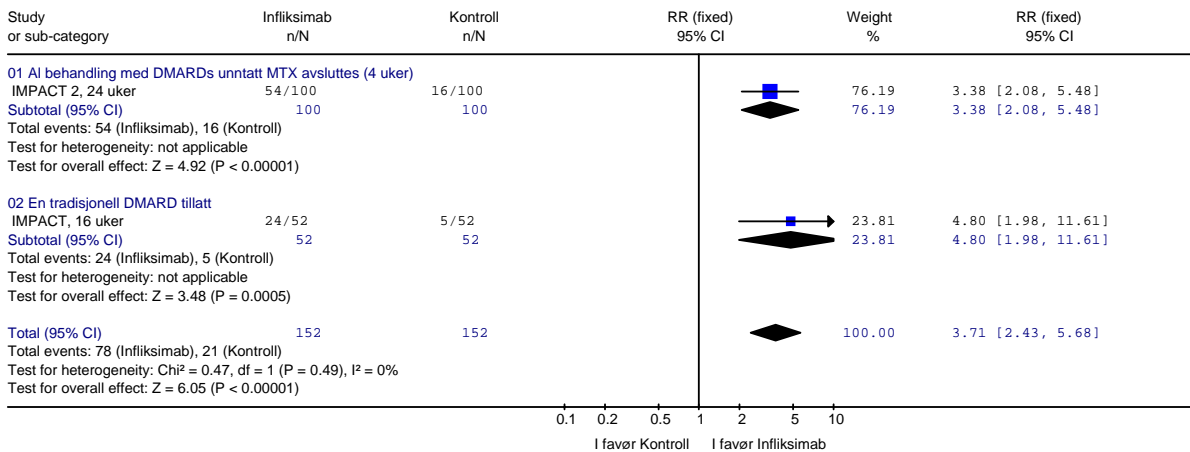
Det var ingen signifikante forskjeller på gruppene som fikk infliksimab eller placebo.

For tidlig avsluttet behandling av andre grunner:

Det var ingen signifikante forskjeller på gruppene som fikk infliksimab eller placebo.

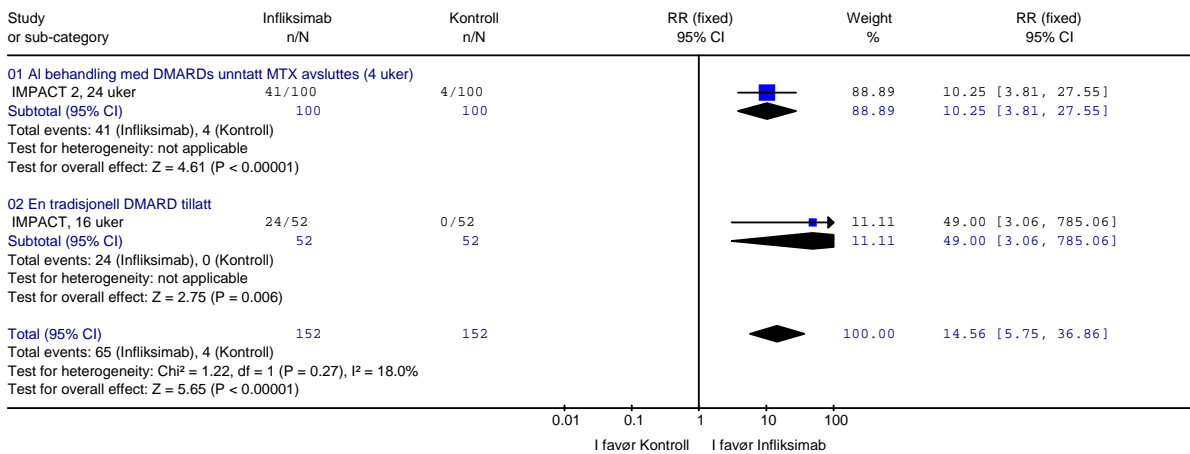
Figur 86 ACR20 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 01 ACR20 respons



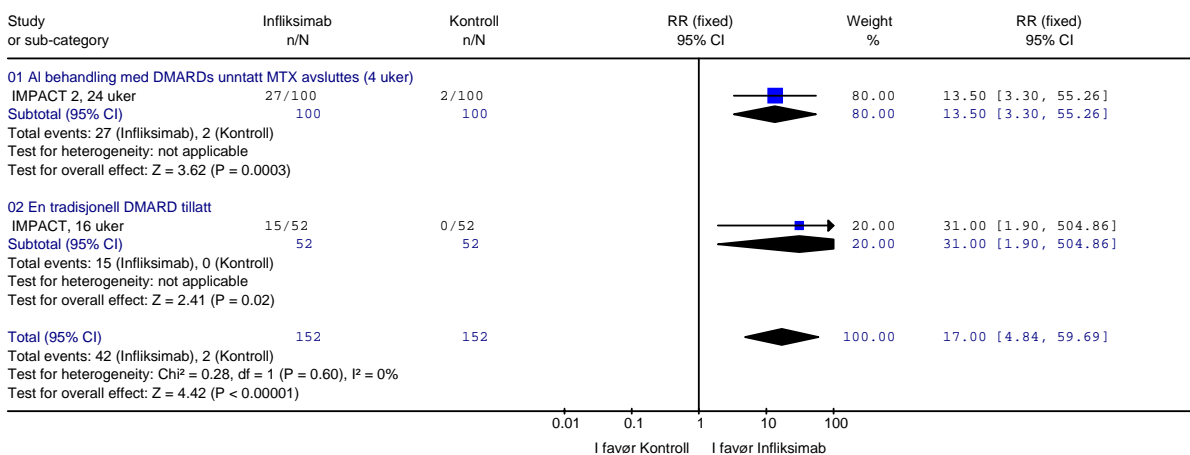
Figur 87 ACR50 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 02 ACR50 respons



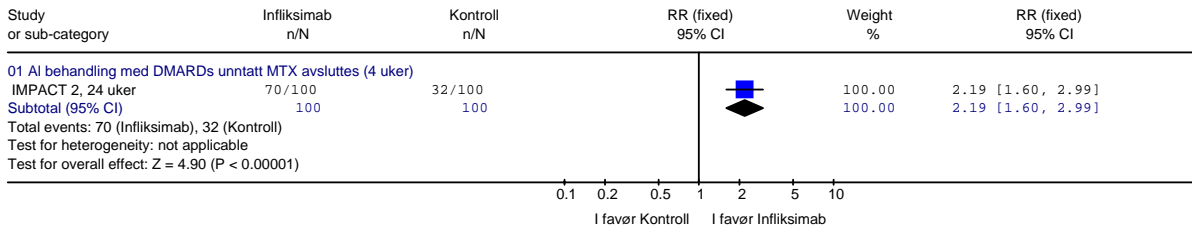
Figur 88 ACR70 (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 03 ACR70 respons



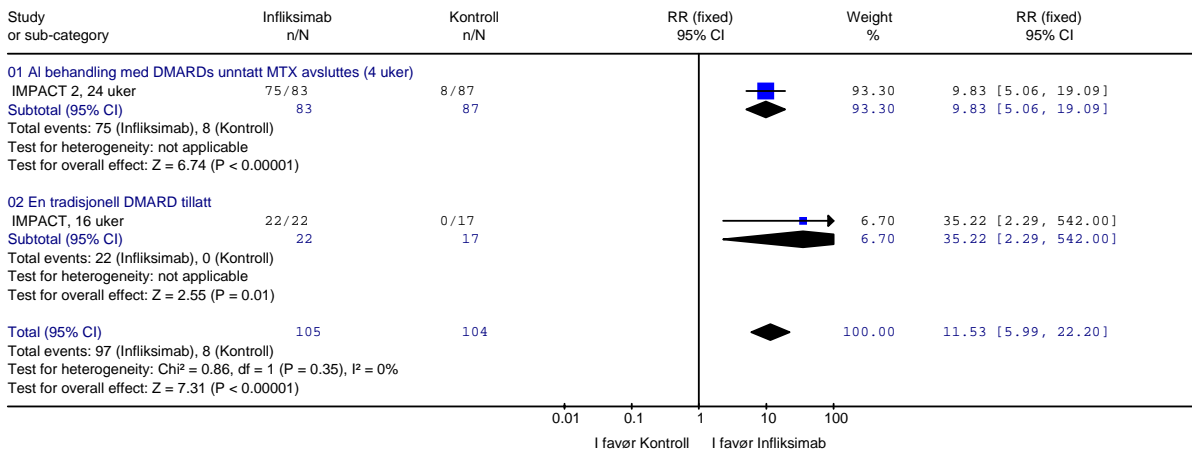
Figur 89 Psoriasisartritt respons kriteria (bedring i sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 04 Psoriatic Arthritis Response Criteria



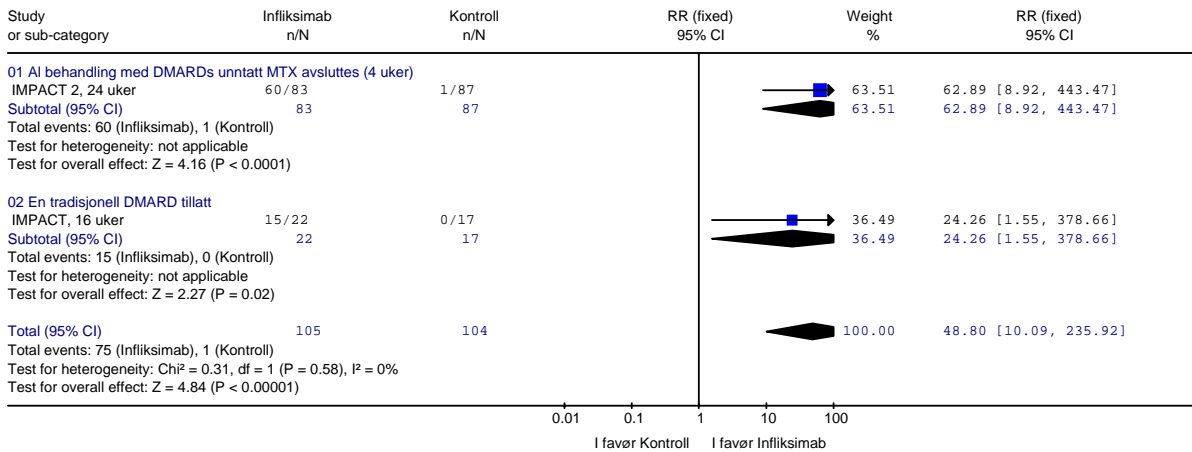
Figur 90 PASI 50 respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 05 PASI50 respons



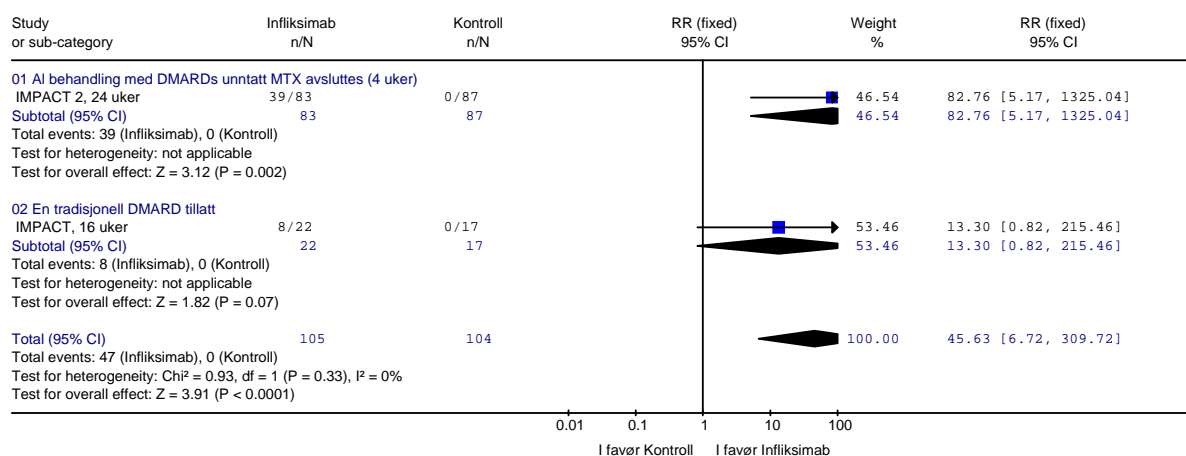
Figur 91 PASI 75 respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 06 PASI75 respons



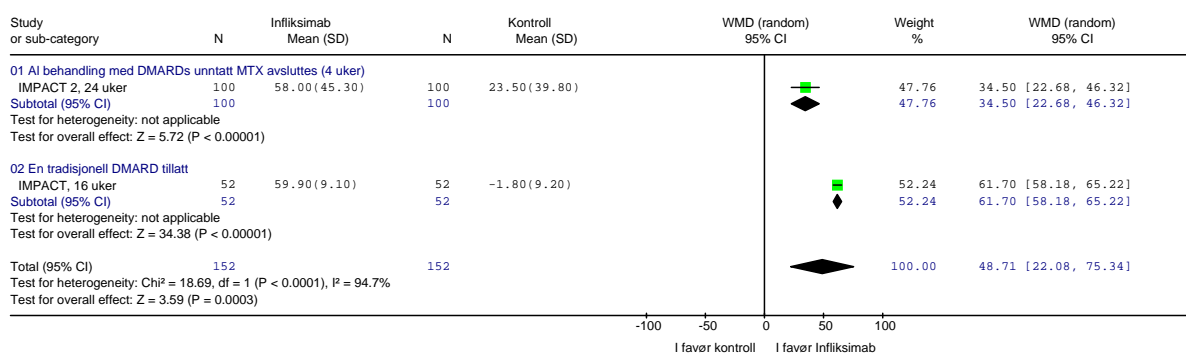
Figur 92 PASI 90 respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 07 PASI90 respons



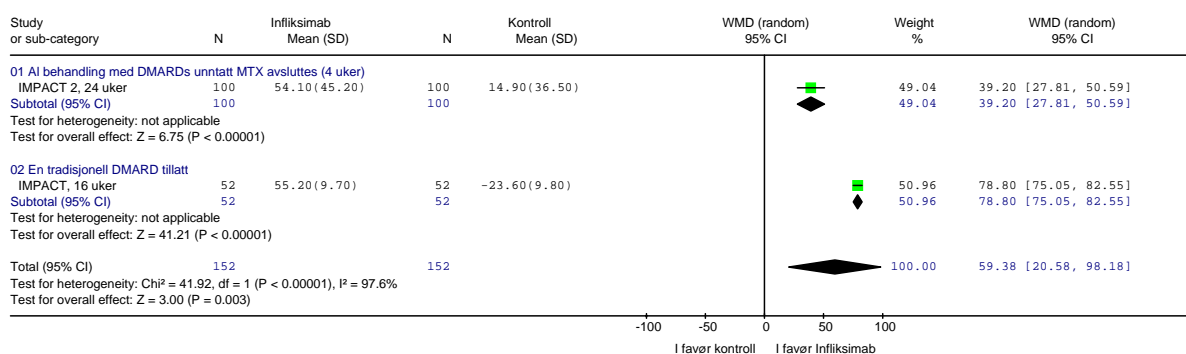
Figur 93 Endring i antall hovne ledd fra baseline

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 17 Prosent forbedring i antall hovne ledd fra baseline



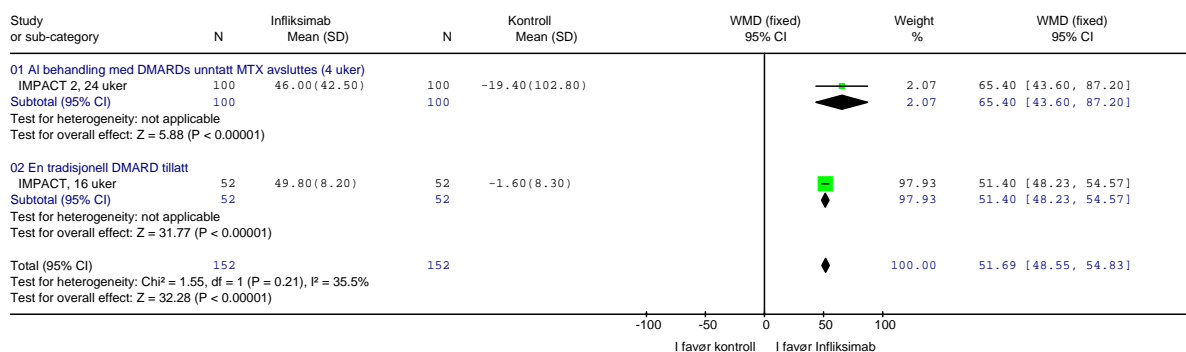
Figur 94 Endring i antall ømme ledd fra baseline

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 18 Prosent forbedring i antall ømme ledd fra baseline



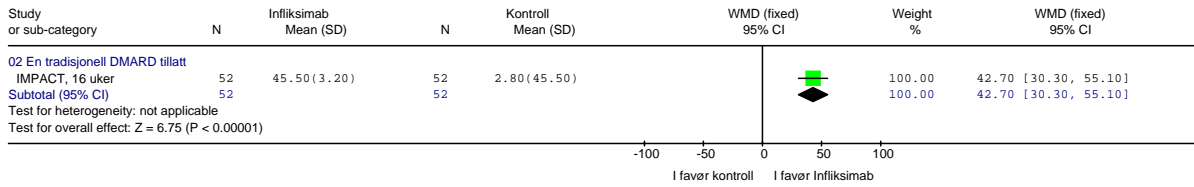
Figur 95 Endring i HAQ (fysisk funksjon)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 19 Prosent forbedring i HAQ fra baseline



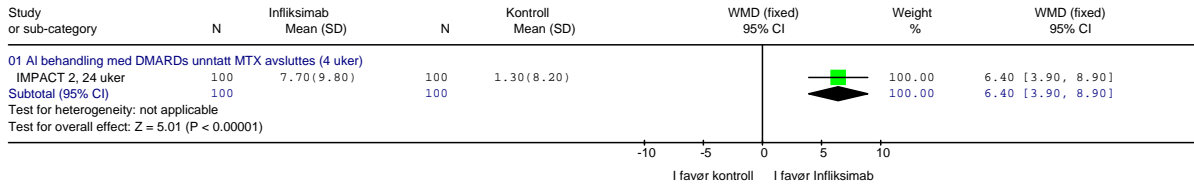
Figur 96 Endring i DAS28 (sykdomsaktivitet)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 20 Prosent forbedring i DAS28 fra baseline



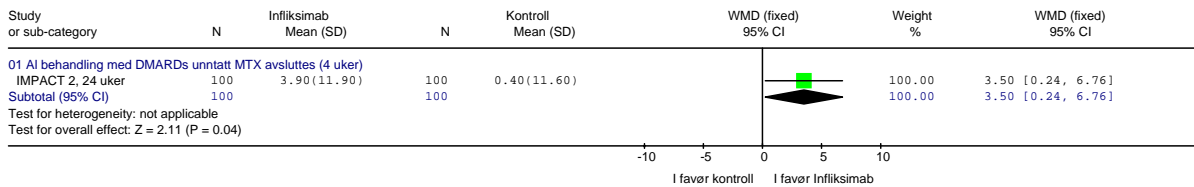
Figur 97 SF-36 (fysisk komponent)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 21 Absolutt endring i SF-36, fysisk komponent fra baseline



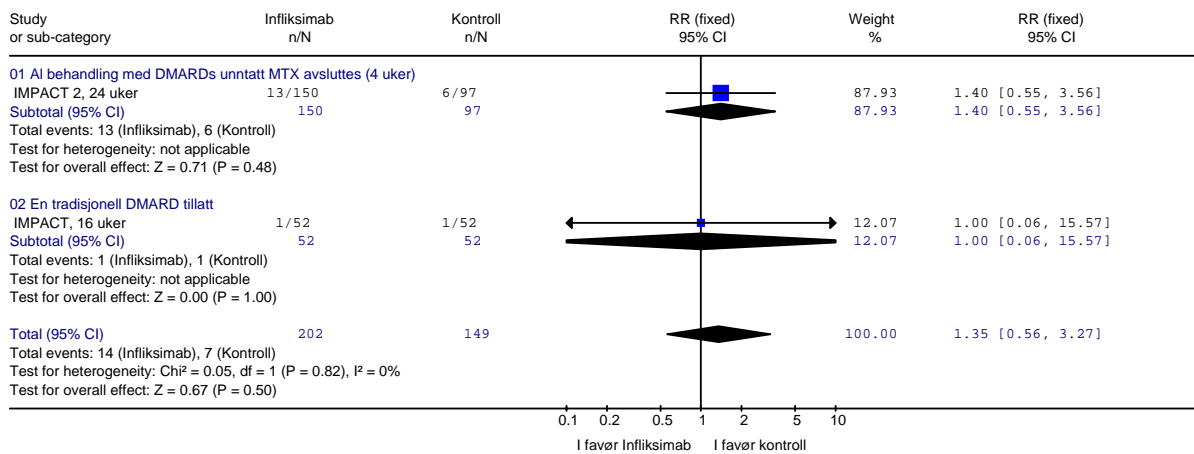
Figur 98 SF-36 (mental komponent)

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 22 Absolutt endring i SF-36, psykisk komponent fra baseline



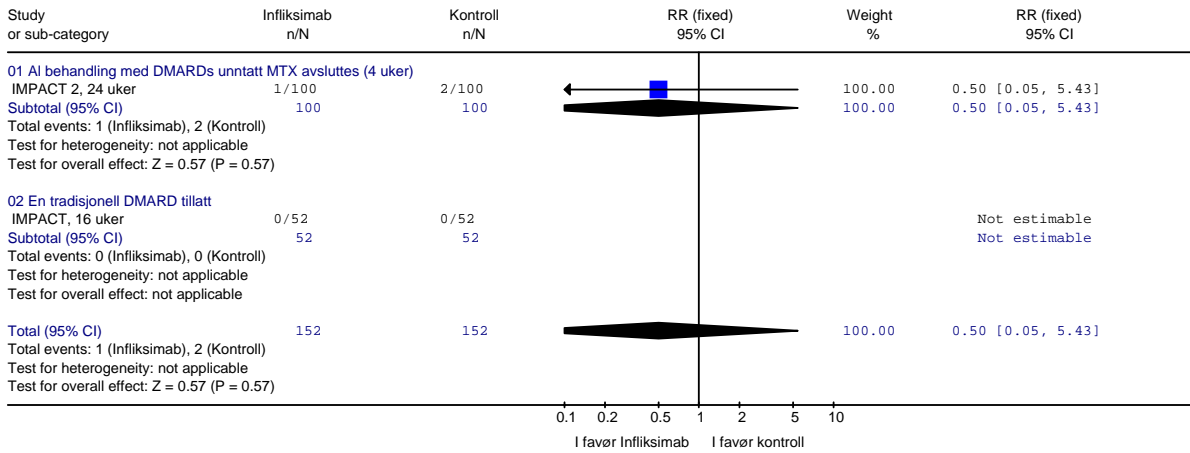
Figur 99 Alvorlige bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 23 Alvorlige bivirkninger



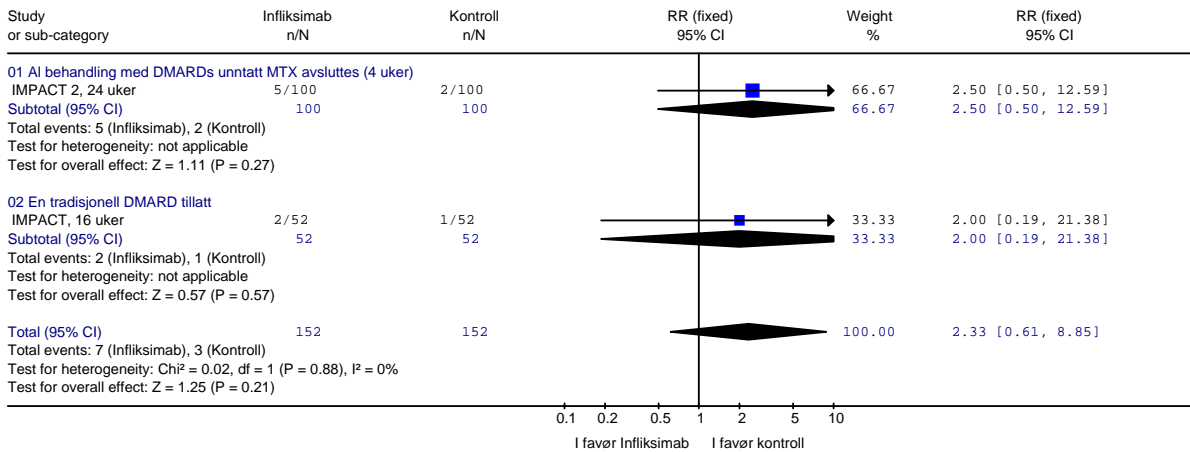
Figur 100 For tidlig avsluttet behandling på grunn av mangel på effekt

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 24 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av mangel på effekt



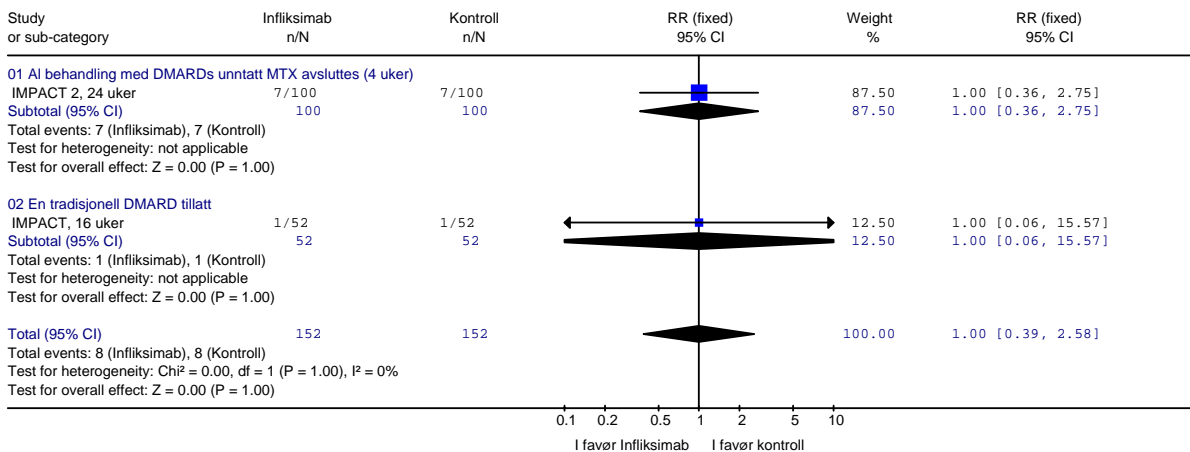
Figur 101 For tidlig avsluttet behandling på grunn av bivirkninger

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 25 Avsluttet behandling for tidlig på grunn av bivirkninger



Figur 102 For tidlig avsluttet behandling av andre grunner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 26 Avsluttet behandling for tidlig av andre grunner



4.5 Oppsummering av resultatene

Totalt 40 studier er inkludert i denne rapporten. For RA ble relevante studier identifisert gjennom oversiktsartikler i tillegg til i litteratursøk utført for perioden etter publikasjonstidspunkt for oversiktsartiklene. 26 studier oppfylte inklusjonskriteriene for RA (adalimumab 9; etanercept 8; infliksimab 9) og en for juvenil RA (etanercept). For bekhtereve og psoriasisartritt ble et litteratursøk utført. For bekhtereve ble åtte relevante artikler (etanercept 4; infliksimab 4) og for psoriasisartritt ble fem artikler (adalimumab 1; etanercept 2; infliksimab 2) identifisert. 25 studier fikk vurderingen høy kvalitet og 15 studier fikk vurderingen middels kvalitet. Utredningsgruppen kvalitetsvurderte og trakk ut data i henhold til inklusjonskriteriene.

I den grad det var mulig ble det analysert på alle endepunkt som fantes i de inkluderte studiene. Resultatene i noen studier var kun fremstilt grafisk og disse var uegnet til å inkluderes i meta-analysene. Dette gjaldt særlig studier med etanercept i behandling av RA. Det ble gjennomført separate meta-analyser for hver av de tre TNF-hemmerne og kun der anbefalt dose TNF-hemmer ble brukt. Analysene har sammenlignet den enkelte TNF-hemmer med placebo eller andre aktive behandlinger. Ingen av studiene sammenlignet en TNF-hemmer mot en annen.

For RA ble det gjennomført meta-analyser for alle tre TNF-hemmerne. Seks studier utgjorde datagrunnlaget for analysene med adalimumab, seks studier for etanercept og fem studier for infliksimab. Det ble gjort inntil fem ulike sammenligninger og disse er som følger:

- a) TNF-hemmer mot konvensjonell DMARD
- b) TNF-hemmer +/- MTX mot placebo +/- MTX (all behandling med DMARD unntatt MTX avsluttet)
- c) Monoterapi: TNF-hemmer mot placebo (all behandling med DMARDs avsluttet)
- d) TNF-hemmer mot placebo (igangværende behandling forsettes uendret)
- e) TNF-hemmer + MTX mot MTX blant MTX naïve pasienter (med samtidig nylig påbegynt MTX)

Retningen på effekten var at alle tre TNF-hemmerne, alene eller i kombinasjon med MTX, var signifikant mer effektive sammenlignet med kontrollen i å redusere sykdomsaktiviteten målt ved de gitte endepunktene. For endepunktene ACR20, ACR50 og ACR70 var det en indikasjon på at effekten var større i undergruppen hvor behandling med alle DMARDs ble avsluttet før studiestart sammenlignet med undergruppene som fikk kombinasjonsbehandling (dette er dog ikke testet formelt med statistiske metoder). Dette kan sannsynligvis forklares med økt sykdomsaktivitet hos de pasientene som måtte avslutte behandlingen med alle DMARDs og større potensiale for forbedring når de fikk behandling med TNF-hemmere. Unntaket var i en liten studie (Quinn 2005 (103)) med til sammen 20 MTX naïve pasienter med tidlig RA hvor det var ingen signifikant forskjell mellom gruppen som fikk infliksimab + MTX versus placebo + MTX med hensyn til bedring i sykdomsaktivitet uttrykt ved ACR20, ACR50 og ACR70.

For bekhtereve fantes det kun studier med etanercept og infliksimab. Alle studiene som var inkludert i rapporten brukte anbefalt dose TNF-hemmer, og danner derfor datagrunnlaget for meta-analysene (fire for etanercept og fire for infliksimab). Det ble i disse meta-analysene foretatt inntil tre sammenligninger:

- (a) TNF-hemmer +/- MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine mot placebo +/- MTX, hydroxychloroquine, sulfasalazine (behandling med andre DMARDs avsluttet)
- (b) Monoterapi: TNF-hemmer mot placebo (all behandling med DMARDs avsluttet)
- (c) TNF-hemmer mot placebo (igangværende behandling forsettes uendret)

Meta-analysene utført på de gitte endepunkt viste at både etanercept og infliksimab i hovedsak var signifikant mer effektiv i å redusere sykdomsaktiviteten i bekhtereiv målt ved de gitt endepunktene.

For psoriasisartritt fantes det studier for alle tre TNF-hemmerne. Alle studiene som var inkludert i rapporten brukte anbefalt dose TNF-hemmer og danner derfor datagrunnlaget for meta-analysene (en for adalimumab, to for etanercept og to for infliksimab). Det ble for disse meta-analysene foretatt følgende sammenligninger:

- (h) TNF-hemmer +/- MTX mot placebo +/- MTX (all behandling med DMARD unntatt MTX avsluttet)
- (i) TNF-hemmer +/- 1 tradisjonell uspesifisert DMARD tillat mot placebo +/- 1 tradisjonell uspesifisert DMARD

Meta-analysene utført på de gitte endepunkt viste at alle tre TNF-hemmerne var signifikant mer effektiv i å redusere sykdomsaktiviteten i psoriasisartritt målt ved de gitt endepunktene.

Bivirkninger

Ingen av de tre TNF-hemmerne var assosiert med signifikant høyere risiko for alvorlige bivirkninger sammenlignet med kontrollen. I de fleste tilfeller var det heller ingen signifikant økt risiko for alvorlige infeksjoner sammenlignet med kontrollgruppen. Ett unntak var i behandling av RA med adalimumab, hvor det i undergruppen der all behandling med DMARDs unntatt MTX ble avsluttet var et signifikant høyere antall alvorlige infeksjoner i gruppen som fikk adalimumab sammenlignet med kontrollgruppen. Totalt sett viste analysene ingen signifikant økt risiko for alvorlige infeksjoner ved bruk av adalimumab sammenlignet med kontrollen. Det andre unntaket var i en studie (St. Clair 2004 (101)) med MTX naïve RA pasienter med tidlig RA hvor gruppene ble behandlet med infliksimab + MTX eller kun med MTX. Pasientene i infliksimabgruppen hadde signifikant flere alvorlige infeksjoner sammenlignet med kontrollgruppen. Totalt sett viste analysene ingen signifikant økt risiko for alvorlige infeksjoner ved bruk av infliksimab sammenlignet med kontrollen. I de tilfellene hvor ny forekomst av kreftsykdom var rapportert, var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene og kontrollgruppene.

4.5.1 Diskusjon av resultatene

I denne første delen av rapporten er kun randomiserte kontrollerte studier inkludert. Dette er en studiedesign som skal være bedre beskyttet mot systematiske feilskilder enn for eksempel observasjonsstudier. Det er imidlertid flere usikre momenter man må ta hensyn til. Ved vurdering av studiekvalitet var det 15 studier som oppnådde vurdering middels kvalitet og som gikk på at studiene ikke var tilstrekkelig godt nok utført eller at gjennomføringen var utilstrekkelig rapportert. Dette bidrar til å øke usikkerheten til resultatene. Andre momenter som øker usikkerheten er som følger:

- Gjennomføringen av samtlige studier var finansiert av legemiddelfirmaene som markedsfører de enkelte TNF-hemmerne, noe som svekker objektiviteten på studiene.

- Rapporteringsbias; de nyere studiene rapporterer mer utfyllende og presist enn de eldre studiene, og det var vanskelig å ekstrahere en del data fra de eldre studiene (for eksempel studiene med etanercept og RA)
- Antall pasienter var for få og observasjonsperioden var for kort til å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger. Dette gjelder også økt risiko for kreftsykdom da dette ofte oppstår etter flere år.
- Meta-analyser av grupper bestående av få pasienter eller hvor ingen hendelser ble rapportert har store standardavvik som gjenspeiler stor usikkerhet knyttet til disse resultatene.
- Underrapportering; det ble i den ovennevnte systematiske oversikten fra Bongartz og kolleger (1) vist at underrapportering, i dette tilfelle antall krefttilfeller og antall alvorlige infeksjoner kan forekomme, noe som igjen skaper usikkerhet ved resultatene.

En faktor det er viktig å ta hensyn til når man tolker dataene er den ”smale” pasientpopulasjonen i studiene. Inklusjonskriteriene var strenge, og pasientpopulasjonen er derfor ikke representativ for den reelle pasientpopulasjonen. Dette gjør resultatene lite generaliserbare og det vil derfor være viktig å validere disse resultatene mot resultater fra registerstudier som vil inneholde data fra en mer uselektert pasientpopulasjon.

I den nylige publiserte systematiske oversikt fra Bongartz og kolleger (1) ble det funnet en signifikant økt risiko for forekomst av kreftsykdom og alvorlige infeksjoner ved behandling med adalimumab eller infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen (placebo og/eller MTX). En sensitivitetsanalyse viste at risikoen for forekomst av kreft ikke var signifikant økt ved behandling med lave doser (infliksimab ≤ 3 mg/kg hver 4. uke; adalimumab = 20 mg ukentlig), mens risikoen for kreft var signifikant økt for høye doser (infliksimab ≥ 6 mg/kg hver 8. uke; adalimumab = 40 mg annen hver uke). Forskjellene mellom resultatene i denne rapporten og i oversikten fra Bongartz 2006 kan i hovedsak forklares ved:

- Bongartz 2006 skiller ikke mellom ulike doseringer (spesielt høyere doser enn anbefalt forekommer i inkluderte studier), mens denne rapporten kun tar utgangspunkt i anbefalte doser (eller ekvivalente doser). Økningen i risiko for forekomst av kreft og alvorlige infeksjoner er dose-avhengig (høyere dose gir høyere risiko).
- Bongartz 2006 har hentet inn informasjon om hendelser (fra Principal Investigator, produsent og US Food and Drug Administration database) som ikke er rapportert i artiklene. Denne rapporten baserer seg kun på opplysningene som er rapportert i artiklene.
- Bongartz 2006 slår sammen analysene for adalimumab og infliksimab, mens vi analyserer behandlingene hver for seg.

4.5.2 Konklusjon

- De tre TNF-hemmerne adalimumab, etanercept og infliksimab ble i de inkluderte studiene funnet å være signifikant mer effektive i å redusere sykdomsaktiviteten ved revmatoid artritt, bekhterev og psoriasisartritt sammenlignet med kontrollen (placebo eller andre aktive behandlinger).
- Studiene som ble inkludert i denne rapporten var av kort varighet og dermed ikke egnet til å vurdere langtidseffekter av TNF-hemmerne og klinisk nytteverdi. Korte observasjonsperioder og få pasienter gjør det også umulig å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger. Dette gjelder også økt risiko for kreftsykdom da dette ofte oppstår etter flere år.

5 Referanser

1. 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.
2. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004.3.1. T17.1.1. www.legemiddelhandboka.no (29.03.2006).
3. Gran JT. Kompendium i revmatologi for assistenter. 4. utgave. 2002 Feb 1.
4. Kvien TK, Glennas A, Knudsrød OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Forre O. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo - Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol* 1997;26(6):412-8.
5. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2000;27(6):1386-9.
6. Uhlig T, Kvien TK, Glennas A, Smedstad LM, Forre O. The incidence and severity of rheumatoid arthritis. Results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol* 1998;25(6):1078-84.
7. Lipsky P, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, editors. *Harrisons principles of internal medicine*. 14th edition ed. New York: McGraw-Hill; 1998.
8. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(1):47-54.
9. Brennan FM, Feldmann M. Cytokines in Autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1992;4(6):754-9.
10. Moser R, Schleiffenbaum B, Groscurth P, Fehr J. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor Stimulate Human Vascular Endothelial-Cells to Promote Transendothelial Neutrophil Passage. *J Clin Invest* 1989;83(2):444-55.
11. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The Effects of Cytokines on Metalloproteinase Inhibitors (Timp) and Collagenase Production by Human Chondrocytes and Timp Production by Synovial-Cells and Endothelial-Cells. *Clin Exp Immunol* 1993;94(1):145-9.
12. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of Tumor-Necrosis-Factor-Alpha in Synovial Tissues and at the Cartilage Pannus Junction in Patients with Rheumatoid-Arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34(9):1125-32.
13. Beckham JC, Caldwell DS, Peterson BL, Phippen AMM, Currie MS, Keefe FJ, et al. Disease Severity in Rheumatoid-Arthritis - Relationships of Plasma Tumor-Necrosis-Factor-Alpha, Soluble Interleukin 2-Receptor, Soluble Cd4/Cd8 Ratio, Neopterin, and Fibrin D-Dimer to Traditional Severity and Functional Measures. *J Clin Immunol* 1992;12(5):353-61.

14. Kurylczyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciolkiewicz M. A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25(3):314-9.
15. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):149-55.
16. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(7):906-14.
17. 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.
18. Symmons DPM, Hazes JMW, Silman AJ. Cases of early inflammatory polyarthritis should not be classified as having rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(5):902-4.
19. Palm Ø, Purinszky E. Women with early rheumatoid arthritis are referred later than men. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1227-8.
20. 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.
21. Johnsen V, Førre Ø, Haga HJ, Kvien TK, Mikkelsen K, Nordvag BY, et al. Kombinajsonsterapi ved revmatoid artritt. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:1511-3.
22. Wallenius M, Rodevand E, Skomsvold JF. Klinisk erfaring med TNF-alfa hemmere ved revmatoid artritt. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:1664-6.
23. 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. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1051-65.
24. Kavanaugh A. Health economics: implications for novel antirheumatic therapies. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:iv65-iv69.
25. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF {alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:iv2-14.
26. Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 4:iv18-iv23.
27. Kvien TK, Heiberg, Lie E, Kaufmann C, Mikkelsen K, Nordvag BY, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S188-S194.

28. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19(1):123-51.
29. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120(1):26-34.
30. Fransen J, Stucki G, van Riel P. The merits of monitoring: should we follow all our rheumatoid arthritis patients in daily practice? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):601-4.
31. van Riel P, Fransen J, Scott DL. *EULAR handbook of clinical assessment in rheumatoid arthritis*. Third ed. van Zuiden Communications B.V.; 2004.
32. Wolfe F. Which HAQ is best? A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ), and a rescored 20 item HAQ (HAQ20): analyses in 2,491 rheumatoid arthritis patients following leflunomide initiation. *J Rheumatol* 2001;28(5):982-9.
33. 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.
34. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000;17(1):13-35.
35. van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1845-50.
36. Wolfe F, O'Dell JR, Kavanaugh A, Wilske K, Pincus T. Evaluating severity and status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(6):1453-62.
37. Pincus T. Rheumatology function tests: quantitative physical measures to monitor morbidity and predict mortality in patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S85-S89.
38. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1530-42.
39. Barrett EM, Scott DG, Wiles NJ, Symmons DP. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1403-9.
40. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22(2 Suppl):1-12.
41. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001;20(2):123-7.
42. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(1):28-33.

43. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):850-5.
44. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(2):128-30.
45. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(5):652-4.
46. Gratacos J, Collado A, Sanmarti R, Poch E, Torras A, Munoz-Gomez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993;20(9):1613-5.
47. Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *J Rheumatol* 1992;19(10):1591-4.
48. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44(6):359-67.
49. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27(3):241-9.
50. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol* 1988;27 Suppl 2:95-105.
51. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):499-505.
52. Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1985;24(3):242-9.
53. Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):730-4.
54. Brophy S, MacKay K, Al Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002;29(6):1236-43.
55. Spoorenberg A, de Vlam K, Van Der HD, de Klerk E, Dougados M, Mielants H, et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: reliability and sensitivity to change over one year. *J Rheumatol* 1999;26(4):997-1002.

56. Van der Heijde D, Landewe R. Imaging in spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(4):413-7.
57. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756-65.
58. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33(4):722-31.
59. Zochling J, Van Der HD, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):442-52.
60. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der LS, Van Der HD. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):316-20.
61. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286-91.
62. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2281-5.
63. Anderson JJ, Baron G, Van Der HD, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1876-86.
64. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3(1):55-78.
65. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebo B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol* 2005;32(10):1918-22.
66. Gladman DD. Criteria for psoriatic arthritis. *Baillières Clin Rheumatol* 1995;9:319.
67. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol* 2002;82(2):108-13.
68. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27(5):1247-50.
69. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Vignone L, Cosentini E, Minerva A, et al. The clinical spectrum of psoriatic spondylitis. *Br J Rheumatol* 1988;27(2):133-7.
70. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD000212.

71. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1939-50.
72. Utspørring ved alle revmatologiske avdelinger og private spesialister: Norsk revmatologisk forening, (May 20, 2005).
73. 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.
74. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2013-20.
75. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;45(2):151-8.
76. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3279-89.
77. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594-602.
78. 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. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.
79. 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. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552-63.
80. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(22):1586-93.
81. 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(6):478-86.
82. 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. *N Engl J Med* 1999;340(4):253-9.
83. 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). *J Rheumatol* 2003;30(12):2563-71.
 84. 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. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-11.
 85. Rau R, Simianer S, van R, van d, Kruger 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(3):145-53.
 86. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1168-77.
 87. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van R, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):508-16.
 88. 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. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
 89. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomized Double-Blind Comparison of Chimeric Monoclonal-Antibody to Tumor-Necrosis-Factor-Alpha (Ca2) Versus Placebo in Rheumatoid-Arthritis. *Lancet* 1994;344(8930):1105-10.
 90. 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. *J Rheumatol* 2000;27(4):841-50.
 91. Moreland LW, Margolies G, Heck LW, Saway A, Blosch C, Hanna R, et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: Toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23(11):1849-55.
 92. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337(3):141-7.

93. Den Broeder A, Van De Putte LBA, Rau R, Schattenkirchner M, van Riel PLCM, Sander O, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor- α antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(11):2288-98.
94. 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- α monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther* 2003;25(6):1700-21.
95. 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.
96. 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. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):353-63.
97. 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. *Lancet* 2004;363(9410):675-81.
98. Lan JL, Chou SJ, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Young MJ. 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. *J Formos Med Assoc* 2004;103(8):618-23.
99. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342(11):763-9.
100. Durez P, Nzeusseu T, Lauwerys BR, Manicourt DH, Verschueren P, Westhovens R, et al. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment.[see comment]. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1069-74.
101. St Clair EW, Van Der Heijde DM, 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.
102. 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.

103. 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.
104. Gorman JD, Sack KE, Davis Jr JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002;346(18):1349-56.
105. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-75.
106. Davis JC, Van Der HD, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-6.
107. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1594-600.
108. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187-93.
109. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herrensens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):755-65.
110. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: A clinical and imaging study. *Ann Rheum Diseases* 2005;64(11):1568-75.
111. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52(2):582-91.
112. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9227):385-90.
113. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2264-72.
114. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1227-36.

115. Antoni C, Krueger GG, de V, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Diseases* 2005;64(8):1150-7.

6 Vedlegg

Vedlegg 1 Forklaring av diagnostiske kriterier og endepunkt

Revmatoid artritt:

A. Diagnostiske kriterier:

The American Rheumatism Assosiation 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis (ACR-1987):

1. Morgenstivhet, minst 1 times varighet.
2. Artritt i 3 eller flere leddområder samtidig.
(PIP-rekker, MCP-rekker, handled, albuer, knær, ankler og MTP-rekker)
3. Artritt i fingerledd eller håndledd.
4. Symmetrisk artritt.
5. Tilstedeværelse av revmatiske knuter
6. Tilstedeværelse av Revmatoid Faktor (uavhengig av metodikk)
7. Radiologiske forandringer (erosjoner eller leddnær osteoporose)
Pas har RA hvis minst 4 av 7 kriterier er oppfylte.
Kriterium 1 – 4 må ha vært til stede i minst 6 uker.

B. Endepunkt:

American College for Rheumatology Response Criteria (ACR)

En ACR 20-respons krever en 20 % forbedring i antall ømme ledd og antall hovne ledd, i tillegg til 20 % forbedring i minst tre av fem følgende kriterier:

- Pasientens generelle vurdering
- Legens generelle vurdering
- Smerteintensitet
- HAQ- skåre
- Senkningsreaksjonen eller CRP

Resultatene kan også angis som ACR50 og ACR70 som tilsvarer henholdsvis en 50 % forbedring og en 70 % forbedring.

Disease activity score 28 (DAS28)

Et uttrykk for sykdomsaktivitet. DAS 28 regnes ut som en sammensatt funksjon på bakgrunn av antall hovne og ømme ledd (28 definerte ledd), verdien for SR og pasientens evaluering av sykdompåvirkningen (VAS, 100 mm). Matematisk uttrykkes formelen slik: $DAS = 0.555 * (\text{roten av antall ømme ledd}) + 0.284 * (\text{roten av antall hovne ledd}) + 0.7 * \ln(SR) + 0.0142 * (\text{"pasglobal"})$.

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Dette er et funksjonsorientert spørreskjema som er inndelt i 8 kategorier, og med 2 – 3 spørsmål innenfor hver kategori. Funksjonsområdene er:

- 1) Personlig stell (påkledning inkl. knapper og skolisser, samt hårvask),
- 2) Evne til å komme seg opp av stoler og ut av seng,
- 3) Mestring av måltidsfunksjoner (skjære kjøtt, føre full kopp til munnen, åpne melkekartong),
- 4) Gange utendørs eller i trapp,
- 5) Baderomsfunksjoner (vaske/tørke kroppen, bruke badekar og toalett),
- 6) Gripe/løfte (ta ned 1 kg fra hylle, eller plukke opp klær fra gulvet),
- 7) Evne til å åpne/lukke (bildør, syltetøyglass, vannkraner)
- 8) Evne til husarbeid, handling og forflytning inn i og ut av biler.

Det blir også spurt om behov for tekniske hjelpemidler eller assistanse til utførelse av de aktuelle oppgaver/funksjoner. For hvert av spørsmålene er det gitt fire alternativer for å angi grad av besvær ved utførelse av de forskjellige funksjoner ("Uten besvær", "Med noe besvær", "Med mye besvær" og "Ikke i stand til"). Innen hvert funksjonsområde gies det en skåringsverdi fra 0 (Uten besvær) til 3 (Ikke i stand til). Det av spørsmålene som har fått den dårligste verdien innenfor hver kategori bestemmer kategoriens totale skår. Dersom det er anført behov for hjelpemiddel eller assistanse innenfor en kategori, blir skåre alltid minst "2". Den endelige HAQ-skår (0,00 til 3,00) blir så utregnet som et gjennomsnitt av skåringen for hver av funksjonsområdene. Ved manglende data for mer enn to av kategoriene ble HAQ-skåren ansett som ikke gyldig.

Total Sharp-skår:

Bedømming av røntgen bilder i forbindelse med kliniske studier av kronisk leddgikt.

I forbindelse med kliniske studier hvor kronisk leddgikt studeres, brukes vanlige røntgenbilder som mål på sykdomsalvorlighet og sykdomsprogresjon. Røntgenbildene bedømmes etter bestemte kriterier som ved forskning har en bevist evne til å fange opp sykdomsalvorlighet og sykdomsprogresjon. Flere metoder benyttes, Van der Heijde modifisert Sharp-skår er den vanligste og best dokumenterte. Modifisert Sharp Van der Heijde-skår benytter røntgen av begge hender og føtter hvor utvalgte ledd vurderes. Disse leddene bedømmes da med hensyn på lokalt beintap og leddspalteavsmalning. Lokalt beintap (erosjoner) vurderes i 16 ledd i hver hånd og 6 ledd i hver fot, totalt 44 ledd.

Bruskhøydereduksjon vurderes i 15 ledd i hver hånd og 6 ledd i hver fot. Graderingen av beintap og leddspalteavsmalning øker med økende skade. Den totale sum av denne graderingen uttrykkes som total Sharp-skår. Høyest mulige skår for lokalt beintap er 280, og den maksimale skår for leddspalteavsmalning er 160. Total Sharp-skår kan dermed maksimalt bli 440.

Undergrupperinger av skåringsmetoden kan gjøres for å uttrykke for eksempel total skår i hender eller leddspalteavsmalning i hender og føtter.

Bekhterev:

A. Diagnostiske kriterier:

Modifiserte New York kriterier for Mb Bekhterev:

Kliniske kriterier:

- a) Smerte i korsrygg og stivhet av minst 3 mndr varighet, med forbedring ved fysisk aktivitet, men ikke av hvile
- b) Nedsatt bevegelighet i korsryggen både fremover/bakover og sidevegs
- c) Nedsatt bevegelighet i brystkassen i forhold til normalverdier relatert til kjønn og alder

Radiologiske kriterier:

- a) Sacroiliitt \geq grad 2 bilateralt eller
- b) Sacroiliitt grad 3 – 4 unilateralt

Definitiv sykdom finnes ved tilstedeværelse av det radiologiske kriterium sammen med minst ett av de kliniske kriterier.

Sannsynlig sykdom finnes ved tilstedeværelse av

- 1) Alle 3 kliniske kriterier
- 2) Radiologisk kriterium uten tilstedeværelse av kliniske kriterier.

European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) criteria for the classification of spondylarthropathy.

1: Inflammatorisk ryggsmerte **eller** assymetrisk synovitt (helst underekstremiteter).

2: I tillegg en av følgende:

Positiv familiehistorie

Psoriasis

Inflammatorisk tarmsykdom

Uretritt, cervicitt eller akutt diare innen en mnd før debut av artritt

Smerte i seteregionene, vekslende mellom høyre og venstre side

Entesopathi

Sacroileitt

B. Endepunkt:

ASAS20/40/50

Responskriterier (henholdsvis 20, 40 og 50 % forbedring fra utgangsverdier) ved behandling av pasienter med Bekhterovs sykdom. Kriteriene er definert av "Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) International Working Group". Kriteriesettet består av:

\geq 20/40/50 % forbedring av, og absolutt forbedring på minst 10/20/25 enheter (skala 0 – 100) på minst 3 av 4 områder:

- Pasientens egen evaluering av sykdomsaktivitet
- Smerte
- Funksjonsevne (BASFI)
- Morgenstivhet (2 siste spørsmål i BASDAI)

Samtidig mindre enn 20 % forverrelse, eller inntil 10 enheter økning i det fjerde området

BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index)

Mål på sykdomsaktivitet ved Bekhterevs sykdom. Består av 6 ulike spørsmål som besvares vha VAS-skalaer og som relateres til tretthet, ryggsmarter, betennelse i perifere ledd, senefestebetennelse og morgenstivhet (kvantitativt og kvalitativt). Svarene summeres til en skår (maks 10 (100)).

BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index)

Mål på fysisk funksjonsevne ved Bekhterevs sykdom. Består av 10 ulike spørsmål om dagliglivets funksjoner, som f.eks bøye seg, reise seg opp fra gulvet osv, som alle besvares vha VAS-skalaer. Svarene summeres til en skår (maks 10 (100)).

Psoriasisartritt:

PASI50/75/90

PASI er et scoresystem for grad av utbredelse og aktivitet i psoriasisutslettet som tar for seg erytem (rødhet), infiltrasjon og skjelling samt areal. PASI står for Psoriasis Area Severity Index. Gir en tallverdi fra 0 (uten utslett) til maks 72.

PASI 50,75 90 betyr en reduksjon i PASI score på 50,75, 90% etter behandling i for eksempel 12 uker

Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)

Et sykdomsaktivitetsmål som baseres på antall hovne og ømme ledd, i tillegg til pasientens og legens egevaluering av sykdomsaktivitet. Ved denne skal det være minst 30 % forbedring i antall hovne og ømme ledd og minst 20 % forbedring i legens eller pasientens globale vurdering av sykdomsaktiviteten (minst 2 av 4 faktorer, inkludert at minst ett leddmål skal være forbedret). I tillegg skal det ikke være forverring i noen av de individuelle målene.

SF-36 (fysisk og mental komponent)

Svært vanlig måleredskap for evaluering av livskvalitet hos pasienter i kliniske studier. Åtte ulike aspekter av helsestatus blir vurdert: generell og mental helse, fysisk funksjon, sosial funksjon, fysisk og emosjonell helse, smerter og vitalitet. Svarene på hver kategori av spørsmål rangeres fra 0 (verst) til 100 (best). Det lages vanligvis delskårer fra hver komponent. I tillegg summeres fysiske og mentale komponenter til separate samleskårer.

Vedlegg 2 Søkestrategier

Database: Cochrane Library (CENTRAL) 2005 Issue 4

Search History Results Display

- # 1 Arthritis/
- #2 Arthritis, Reactive/
- #3 Arthritis, Psoriatic/
- #4 Arthritis, Rheumatoid/
- #5 Arthritis, Juvenile Rheumatoid/
- #6 Felty's Syndrome/
- #7 Sjogren's Syndrome/
- #8 Spondylitis, Ankylosing/
- #9 Spondylarthropathies/
- #10 Still's Disease, Adult-Onset/
- #11 Reiter Disease/
- #12 Spondylarthritis/
- #13 Rheumatic Diseases/
- #14 Lupus Erythematosus, Systemic/
- #15 Myositis/
- #16 Polymyositis/
- #17 Dermatomyositis/
- #18 Connective Tissue Diseases/
- #19 Scleroderma, Systemic/
- #20 Behcet Syndrome/
- #21 Vasculitis/
- #22 Wegener's Granulomatosis/
- #23 Polyarteritis Nodosa/
- #24 Churg-Strauss Syndrome/
- #25 Purpura, Schoenlein-Henoch/
- #26 (ankylopoietica or angiitis or allergic next granulomatosis or arthritis or arthritic or arthrochondritis or arthrosynovitis or alibert next bazin next disease or (arthropath* near/2 psoriasis) or (arthropath* near/2 juvinal) or (ankylosing near/1 spondylitis)) in Abstract or (ankylopoietica or angiitis or allergic next granulomatosis or arthritis or arthritic or arthrochondritis or arthrosynovitis or alibert next bazin next disease or (arthropath* near/2 psoriasis) or (arthropath* near/2 juvinal) or (ankylosing near/1 spondylitis)) in Record Title in all products
- #27 (bechterew* or bekhterev* or behcet* or beauvais or (conjunctivo near/2 urethro* near/2 synovia*) or connective next tissue next diseas* or coxitis or coxarthritits or chauffard next syndrome or (churg near/1 strauss near/1 syndrome)) in Record Title or (bechterew* or bekhterev* or behcet* or beauvais or (conjunctivo near/2 urethro* near/2 synovia*) or connective next tissue next diseas* or coxitis or coxarthritits or chauffard next syndrome or (churg near/1 strauss near/1 syndrome)) in Abstract or (dermatomyositis or dermatopolymyositis or diskospondylitis or discospondylitis or enthesopathy or (felty* near/2 syndrome) or fereol next node or giant next cell next arteritis or giant next cell next arteriitis or gonarthritits or gonitis or hamarthritis) in Record Title or (dermatomyositis or dermatopolymyositis or diskospondylitis or discospondylitis or enthesopathy or (felty* near/2 syndrome) or fereol next node or

- giant next cell next arteritis or giant next cell next arteriitis or gonarthrititis or gonitis or hamarthrititis)) in Record Title in all products
- #28 (henoch next purpura or (henoch near/1 schoenlein) or hip next inflammation or hip next infection or holarthrititis or joint next inflammation or leroys next reiter* or libman-sacks next disease or (libman near/1 sacks next disease) or lupus or lupovisceritis or mesenchymal next disease or marie-struempell next disease or meynet next node or microscopic next polyangiitis or morbus next reiter*) in Abstract or (henoch next purpura or (henoch near/1 schoenlein) or hip next inflammation or hip next infection or holarthrititis or joint next inflammation or leroys next reiter* or libman-sacks next disease or (libman near/1 sacks next disease) or lupus or lupovisceritis or mesenchymal next disease or marie-struempell next disease or meynet next node or microscopic next polyangiitis or morbus next reiter*) in Record Title or (monarthrititis or monoarthrititis or myositis or panarteritis or periarteritis or polyarthrititis or poliarteritis or polyarthrosis or polyarteritis or polyarthropathy or polymyositis) in Record Title or (monarthrititis or monoarthrititis or myositis or panarteritis or periarteritis or polyarthrititis or poliarteritis or polyarthrosis or polyarteritis or polyarthropathy or polymyositis) in Abstract in all products
- #29 (psoriasis next arthropathica or periarteritis next nodosa or reiter's next disease or reiter next disease or reiter next syndrome or reiter* next triad or rheumatoid next spondylitis or rheumatism) in Abstract or (psoriasis next arthropathica or periarteritis next nodosa or reiter's next disease or reiter next disease or reiter next syndrome or reiter* next triad or rheumatoid next spondylitis or rheumatism) in Record Title or (rheumatic or rheumarthrititis or rheumatoid next purpura or scleroderma or sle or still next disease or still's next disease or still next chauffard or sicca next syndrome or sjogren's next syndrome or sjogren next syndrome) in Record Title or (rheumatic or rheumarthrititis or rheumatoid next purpura or scleroderma or sle or still next disease or still's next disease or still next chauffard or sicca next syndrome or sjogren's next syndrome or sjogren next syndrome) in Abstract in all products
- #30 (sjoegren or spondylitis or spondylodiskitis or spondylarthrititis or spondylarthrosis or spondylarthropathy or sacroiliitis or sacroileitis or sacroilitis or spinal next ankylosis or spine next ankylosis or systemic next sclerosis) in Abstract or (sjoegren or spondylitis or spondylodiskitis or spondylarthrititis or spondylarthrosis or spondylarthropathy or sacroiliitis or sacroileitis or sacroilitis or spinal next ankylosis or spine next ankylosis or systemic next sclerosis) in Record Title or (uroarthrititis or vertebral next osteoarthritis or vertebral next ankylosis or vasculitis or (wegener* near/1 granulomatosis) or wegener* next disease or wegener* next granuloma or wegener* next syndrome) in Record Title or (uroarthrititis or vertebral next osteoarthritis or vertebral next ankylosis or vasculitis or (wegener* near/1 granulomatosis) or wegener* next disease or wegener* next granuloma or wegener* next syndrome) in Abstract in all products
- #31 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30)
- #32 Tumor Necrosis Factor-alpha/
- #33 cachectin in Abstract or cachectin in Record Title or mhr 24 in Record Title or mhr 24 in Abstract in all products
- #34 (anti next tumor?r next necrosis next factor* or anti-interleukin* or anti next interleukin\$ or anti-tnf or anti next tnf or avakine or adalimumab or cachectin or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or monoclonal next antibody* or trudexa or tnf next receptor* or monoclonal next antibody* or hybridoma

next antibody* or cachectin or cachetin or tissue next necrosis next factor or tumo?r
next necrosis next serum or humicade or remicade) in Abstract or (anti next tumo?r
next necrosis next factor* or anti-interleukin* or anti next interleukin\$ or anti-tnf or
anti next tnf or avakine or adalimumab or cachectin or etanercept or enbrel or
infliximab or remicade or humira or monoclonal next antibody* or trudexa or tnf next
receptor* or monoclonal next antibody* or hybridoma next antibody* or cachectin or
cachetin or tissue next necrosis next factor or tumo?r next necrosis next serum or
humicade or remicade) in Record Title in all products

- #35 Receptors, Tumor Necrosis Factor/ explode all trees in MeSH products
- #36 Antibodies, Monoclonal/ explode all trees in MeSH products
- #37 (#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36)
- #38 (#31 AND #37)

Database: EMBASE (Ovid) 1980 to 2005 Week 51

Kommentar: Har brukt Sign filteret for RCT'er og avgrenset til 2005-2006

Search History Results Display

1. Clinical Trial/
2. Randomized Controlled Trial/
3. Randomization/
4. Double Blind Procedure/
5. Single Blind Procedure/
6. Crossover Procedure/
7. PLACEBO/
8. placebo\$.tw.
9. randomi?ed controlled trial\$.tw.
10. rct.tw.
11. random allocation.tw.
12. randomly allocated.tw.
13. allocated randomly.tw.
14. (allocated adj2 random).tw.
15. single blind\$.tw.
16. double blind\$.tw.
17. ((treble or triple) adj blind\$).tw.
18. Prospective study/
19. or/1-18
20. Case study/
21. case report.tw.
22. Abstract report/
23. Letter/
24. Human/
25. Nonhuman/
26. ANIMAL/
27. Animal Experiment/
28. 25 or 26 or 27
29. 28 not (24 and 28)
30. or/20-23,29
31. 19 not 30

32. (ankylopoietica or angiitis or allergic granulomatosis or arthritis or arthritic or arthrochondritis or arthrosynovitis or alibert bazin disease or (arthropath\$ adj2 psoriasis) or (arthropath\$ adj2 juvenal) or (ankylosing adj1 spondylitis)).tw.
33. (bechterew\$ or bekhtereve\$ or behcet\$ or beauvais or (conjunctivo adj2 urethro\$ adj2 synovia\$) or connective tissue disease\$ or coxitis or coxarthrititis or chauffard syndrome or (churg adj1 strauss adj1 syndrome)).tw.
34. (dermatomyositis or dermatopolymyositis or diskospondylitis or discospondylitis or enthesopathy or (felty\$ adj2 syndrome) or fereol node or giant cell arteritis or giant cell arteriitis or gonarthrititis or gonitis or hamarthrititis).tw.
35. (henoch purpura or (henoch adj1 schoenlein) or hip inflammation or hip infection or holarthrititis or joint inflammation or leroy reiter\$ or libman-sacks disease or lupus or lupovisceritis or mesenchymal disease or marie-struempell disease or meynet node or microscopic polyangiitis or morbus reiter\$).tw.
36. (monarthrititis or monoarthrititis or myositis or panarteritis or periarteritis or polyarthrititis or poliarteritis or polyarthrosis or polyarteritis or polyarthropathy or polymyositis).tw. 10304
37. (psoriasis arthropathica or periarteritis nodosa or reiter's disease or reiter disease or reiter syndrome or reiter\$ triad or rheumatoid spondylitis or rheumatism).tw.
38. (rheumatic or rheumarthrititis or rheumatoid purpura or scleroderma or sle or still disease or still's disease or still chauffard or sicca syndrome or sjogren's syndrome or sjogren syndrome).tw.
39. (sjoegren or spondylitis or spondylodiskitis or spondylarthrititis or spondylarthrosis or spondylarthropathy or sacroiliitis or sacroileitis or sacroilitis or spinal ankylosis or spine ankylosis or systemic sclerosis).tw.
40. (uroarthrititis or vertebral osteoarthritis or vertebral ankylosis or vasculitis or (wegener\$ adj1 granulomatosis) or wegener\$ disease or wegener\$ granuloma or wegener\$ syndrome).tw.
41. Behcet Disease/ or Chronic Arthritis/ or Polyarthrititis/ or Psoriatic Arthritis/ or Reactive Arthritis/ or Reiter Syndrome/ or Monarthrititis/ or Coxitis/ or Knee Arthritis/
42. Sacroiliitis/ or Rheumatoid Arthritis/ or Still's Disease, Adult-Onset/ or Felty Syndrome/ or Juvenile Rheumatoid Arthritis/ or Rheumatoid Nodule/ or Ankylosing Spondylitis/ or Spondylarthrititis/ or Spondylitis/
43. Connective Tissue Disease/ or Myositis/ or Dermatomyositis/ or Polymyositis/ or Sjogren Syndrome/ or Systemic Sclerosis/ or Scleroderma/ or Behcet Disease/ or Wegener Granulomatosis/
44. Vasculitis/ or Polyarteritis Nodosa/ or Giant Cell Arteritis/ or Microscopic Polyangiitis/ or Churg Strauss Syndrome/
45. or/32-44
46. Tumor Necrosis Factor Alpha/
47. (anti tumor necrosis factor\$ or anti-interleukin\$ or anti-tnf or avakine or adalimumab or cachectin or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or monoclonal antibody\$ or trudexa or tnf receptor\$ or monoclonal antibody\$ or hybridoma antibody\$ or cachectin or cachetin or tissue necrosis factor or tumor necrosis serum or humicade or remicade).tw.
48. Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/ or Tumor Necrosis Factor Receptor/ or Tumor Necrosis Factor/ or Adalimumab/ or Infliximab/ or Monoclonal Antibody/ or Etanercept/
49. mhr 24.tw.
50. cachectin.tw.
51. or/46-50

52. 45 and 51
53. 52 and 31
54. limit 53 to yr="2005 - 2006"

Database: Ovid MEDLINE 1966 to November Week 3, 2005

Kommentarer: Brukte Sign-filter for RCT, avgrenset fra 2004-2006

Search History Results Display

1. randomized controlled trial.pt.
2. Randomized Controlled Trials/
3. Random Allocation/
4. Double-Blind Method/
5. Single-Blind Method/
6. clinical trial.pt.
7. exp clinical trials/ or intervention studies/ or (intervention\$ adj (stud\$4 or trial\$1)).tw.
8. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
9. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
10. PLACEBOS/
11. placebo\$.tw.
12. randomly allocated.tw.
13. (allocated adj2 random).tw.
14. or/1-13
15. case report.tw.
16. letter.pt.
17. historical article.pt.
18. review of reported cases.pt.
19. review, multicase.pt. or review.sh. or review.pt.
20. animal/
21. human/
22. 20 not (20 and 21)
23. or/15-19,22
24. 14 not 23
25. Tumor Necrosis Factor-alpha/ or exp Antibodies, Monoclonal/ or exp Receptors, Tumor Necrosis Factor/
26. anti-tnf.tw.
27. anti-tumo?r necrosis factor\$.tw.
28. cachectin.tw.
29. (mhr 24 or anti-interleukin\$ or avakine or adalimumab or cachectin or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or monoclonal antibod\$ or trudexa or tnf receptor\$ or monoclonal antibod\$ or hybridoma antibody\$ or cachectin or cachetin or tissue necrosis factor or tumor necrosis serum or humicade or remicade).tw.
30. or/25-28
31. (ankylopoietica or angiitis or allergic granulomatosis or arthritis or arthritic or arthrochondritis or arthrosynovitis or alibert bazin disease or (arthropath\$ adj2 psoriasis) or (arthropath\$ adj2 juvenal) or (ankylosing adj1 spondylitis)).tw.
32. (bechterew\$ or bekhtereve\$ or behcet\$ or beauvais or (conjunctivo adj2 urethro\$ adj2 synovia\$) or connective tissue diseas\$ or coxitis or coxarthritits or chauffard syndrome or (churg adj1 strauss adj1 syndrome)).tw.

33. (dermatomyositis or dermatopolymyositis or diskospondylitis or discospondylitis or enthesopathy or (felty\$ adj2 syndrome) or fereol node or giant cell arteritis or giant cell arteriitis or gonarthritis or gonitis or hamarthritis).tw.
34. (henoch purpura or (henoch adj1 schoenlein) or hip inflammation or hip infection or holarthritis or joint inflammation or lero\$ reiter\$ or libman-sacks disease or lupus or lupovisceritis or mesenchymal disease or marie-struempell disease or meynet node or microscopic polyangiitis or morbus reiter\$).tw.
35. (monarthritis or monoarthritis or myositis or panarteritis or periarteritis or polyarthritis or poliarteritis or polyarthrosis or polyarteritis or polyarthropathy or polymyositis).tw.
36. (psoriasis arthropathica or periarteritis nodosa or reiter's disease or reiter disease or reiter syndrome or reiter\$ triad or rheumatoid spondylitis or rheumatism).tw.
37. (rheumatic or rheumarthritis or rheumatoid purpura or scleroderma or sle or still disease or still's disease or still chauffard or sicca syndrome or sjogren's syndrome or sjogren syndrome).tw.
38. (sjogren or spondylitis or spondylodiskitis or spondylarthritis or spondylarthrosis or spondylarthropathy or sacroiliitis or sacroileitis or sacroilitis or spinal ankylosis or spine ankylosis or systemic sclerosis).tw.
39. (uroarthritis or vertebral osteoarthritis or vertebral ankylosis or vasculitis or (wegener\$ adj1 granulomatosis) or wegener\$ disease or wegener\$ granuloma or wegener\$ syndrome).tw.
40. Arthritis/ or Arthritis, Reactive/ or Arthritis, Psoriatic/ or Arthritis, Rheumatoid/ or Arthritis, Juvenile Rheumatoid/
41. Felty's Syndrome/ or Sjogren's Syndrome/ or Spondylitis, Ankylosing/ or Spondylarthropathies/ or Still's Disease, Adult-Onset/
42. Reiter Disease/ or Spondylarthritis/ or Spondylarthropathies/ or Rheumatic Diseases/ or Lupus Erythematosus, Systemic/ or Myositis/ or Polymyositis/ or Dermatomyositis/
43. Connective Tissue Diseases/ or Scleroderma, Systemic/ or Behcet Syndrome/ or Vasculitis/ or Wegener's Granulomatosis/ or Polyarteritis Nodosa/ or Churg-Strauss Syndrome/ or Purpura, Schoenlein-Henoch/
44. or/31-43
45. 30 and 44
46. or/25-29
47. 46 and 44
48. 47 and 24
49. limit 48 to yr="2004 - 2006"

Vedlegg 3 Sjekklistor

Sjekkliste 1: Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier¹

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien (er det lik fordeling av prognostiske faktorer, se etter tabell over karakteristika for tiltaks- og kontrollgruppen)?			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/pasienter uvitende (blindet) med hensyn til hvilken gruppe de er i?			
6	Er utøverne eller behandlerne uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?			
7	Er den som vurderte resultatene og evt analyserte dataene uvitende om hvilket tiltak deltakerne fikk?			
8	Er deltakerne analysert i sin opprinnelige gruppe? (“intention to treat”)?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er måling av alle relevante utfall/endepunkter utført standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Er resultatene presise? (Er det oppgitt konfidensintervall eller p-verdier?)			

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten (tabell 1.1.4) er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

¹ Basert på Users' guides to the medical literature. Choosing Evidence Worksheet 1B1 Therapy www.usersguides.org

Sjekkliste 2: Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier (spesifisering av sjekkliste 1)

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien (er det lik fordeling av prognostiske faktorer, se etter tabell over karakteristika for tiltaks- og kontrollgruppen)?			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/pasienter uvitende (blindet) med hensyn til hvilken gruppe de er i?			
6a	Er utøverne eller behandlerne uvitende om hvem som er i hvilken gruppe? (dvs. behandlende lege)			
6b	Er effektmåler uvitende om hvem som er i hvilken gruppe? (dvs. den som vurderte røntgenbilder, leddstatus, analyserte blodprøver osv)			
7	Er den som vurderte resultatene og evt. analyserte dataene uvitende om hvilket tiltak deltakerne fikk? (dvs. forskeren som tolket resultatene)			
8	Er deltakerne analysert i sin opprinnelige gruppe? (“intention to treat”)?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er måling av alle relevante utfall/endepunkter utført standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Er resultatene presise? (Er det oppgitt konfidensintervall eller p-verdier?)			
12	Generelle kommentarer:			

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten (tabell 1.1.4) er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

Vedlegg 4 Utfyllende baselinedata fra studiene

Utfyllende baselinedata fra studiene med RA - adalimumab

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)	ESR (mm/1 st h)	DAS28 (2-10)
Den Broeder et al, 2002 The Netherlands and Germany, 3 centres,	Placebo	Meet diagnostic criteria for RA (ACR), DAS >= 3.2	71		58,6	60,5	62,1	1,57	39	5,16
	Adal. iv. 0.5 mg/kg (1 dose)		59		63,2	66	59,1	1,57	36,3	5,14
	Adal. iv. 1 mg/kg (1 dose)		56		74,6	78,1	68,3	1,85	55,3	5,81
	Adal. iv. 3 mg/kg (1 dose)		44		61,4	63	70,2	1,41	47,1	5,35
	Adal. iv. 5 mg/kg (1 dose)		83		64,3	64,9	64,2	1,61	43,1	4,93
	Adal. iv. 10 mg/kg (1 dose)		67		71,4	69,4	72,3	1,93	47,2	5,63
Furst et al, 2003. STAR. United States and Canada, 69 centres,	Placebo sc every other week	Meet diagnostic criteria for RA (ACR) for at least 3 months, >= 9 tender joints (68), >= 6 swollen joints (66)	79,2	62,3	55,6	52,9	59,6	1,43		
	Adal. sc 40 mg every other week		79,6	63,4	55,1	53,9	59,9	1,37		
van de Putte et al., 2003 Europe, 25 centres	Placebo s.c. weekly	Meet diagnostic criteria for RA (ACR), treatment with at least one DMARD had failed, >= 12 tender joints (68), >= 10 swollen joints (66), ESR >= 28 mm/1st h or CRP >= 20 mg/l.	81	84	72,4	73,5	65,4	1,63	53,6	7,1
	Adal. sc. 20 mg weekly		85	85	73,1	74,0	65,6	1,79	52,9	7,0
	Adal. sc. 40 mg weekly		81	91	73,4	75,7	64,8	1,74	51,7	7,1
	Adal. sc. 80 mg weekly		69	75	67,9	69,3	63,9	1,66	50,7	7,0
Weinblatt et al., 2003. ARMADA United States and Canada, 35 centres,	Placebo s.c. every other week + MTX (mean 16.5 mg/week)	Meet diagnostic criteria for RA (ACR), >= 9 tender joints (68), >= 6 swollen joints (66), been treated with MTX for at least six months (stable dose 12.5-25 mg) for at least four weeks. Must have failed treatment with at least 1 DMARD besides MTX	82,3		57,2	58,0	58,9	1,64		
	Adal. sc. 20 mg every other week + MTX (mean 16.9 mg/week)		75,4		55,1	57,6	60,5	1,52		
	Adal. sc. 40 mg every other week + MTX (mean 16.4 mg/week)		74,6		53,0	56,9	58,7	1,55		
	Adal. sc. 80 mg every other week + MTX (mean 17.2 mg/week)		75,3		55,0	58,8	62,6	1,55		

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)	ESR (mm/1 st h)	DAS28 (2-10)
Weisman et al, 2003 United States and Canada, 6 centres,	Placebo iv (1 dose) + MTX (17.3 mg/week)	Meet diagnostic criteria for RA (ACR), and had an inadequate response to existing MTX therapy, as evidenced by ≥ 6 swollen joints (66), ≥ 6 tender joints (68) and ≥ 1 of the following: ESR > 28 mm/h or morning stiffness longer than 45 minutes	80		47,5	48,6		1,10	37,3	
	Adal. iv 0.25 mg/kg (1dose) + MTX (16.7 mg/week)		88,9		55	57,2		1,30	38,2	
	Adal. iv 0.5 mg/kg (1dose) + MTX (20.0 mg/week)		66,7		57	58		0,90	27,7	
	Adal. iv 1 mg/kg (1dose) + MTX (16.9 mg/week)		66,7		62,4	66,4		1,50	40,1	
	Adal. iv 3 mg/kg (1dose) + MTX (16.4 mg/week)		77,8		38,8	43,2		1,00	42,1	
	Adal. iv 5 mg/kg (1dose) + MTX (14.2 mg/week)		88,9		51,6	51,7		1,40	48,2	
Keystone et al, 2000 United States and Canada, 89 centres,	Placebo sc weekly + MTX (mean 16.7 mg/week)	Meet diagnostic criteria for RA (ACR), ≥ 9 tender joints, ≥ 6 swollen joints (66), CRP ≥ 10 mg/l and either RA factor positivity or at least 1 joint erosion on radiographs of hands and feet. Required to have been on MTX ≥ 3 months stable dose 12.5-25 mg/week for ≥ 4 weeks	73	89,5	56,3	54,3	61,3	1,48		
	Adal. sc 40 mg every other week + placebo sc on alternate weeks + MTX (mean 16.7 mg/week)		76,3	81,6	55,9	52,7	62,0	1,45		
	Adal. sc 20 mg weekly + MTX (mean 16.3 mg/week)		75,5	81,2	55,2	51,9	61,6	1,44		
Rau et al, 2004. Germany and the Netherlands, 4 centres,	Placebo sc and iv (1 dose) + MTX (mean 13.9 mg/week)	Meet diagnostic criteria for RA (ACR), DAS ≥ 3.2 and being treated with MTX	89		54,7	56,7	51,3	1,38	33,2	4,8
	Adal. iv 1 mg/kg (1 dose) + MTX (mean 17.6 mg/week)		61		51,2	52,2	45,4	1,32	37,8	4,9
	Adal. sc 1 mg/kg (1 dose) + MTX (mean 15.6 mg/week)		72		47,8	48,4	46,6	1,33	35,4	4,7
van de Putte et al, 2004 Europa, Australia and Canada. 52 centres,	Placebo s.c. weekly	Meet diagnostic criteria for RA (ACR), treatment with at least one DMARD had failed, ≥ 12 tender joints (68), ≥ 10 swollen joints (66), ESR ≥ 28 mm/1st h or CRP ≥ 20 mg/l.	77,3	81,8	70,2	71,8	68,5	1,88	56,1	7,1
	Adal. sc 20 mg every other week		79,2	80,2	73,8	75,1	69,6	1,88	52,8	7,1
	Adal. sc 20 mg weekly		72,3	83,9	71,1	74,0	68,1	1,88	51,5	7,1
	Adal. sc 40 mg every other week		79,6	79,6	70,1	72,5	67,0	1,83	55,8	7,1
	Adal. sc 40 mg weekly		78,6	82,5	71,2	74,2	67,7	1,84	51,1	7,0

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)	ESR (mm/1 st h)	DAS28 (2-10)
Breedveld et al, 2006 PREMIER North America, Europe and Australia, multicenter,	Placebo + MTX (7.5-20 mg/week) weekly	Fullfill the 1987 ACR revised criteria for RA; disease duration < 3 years; >=8 swollen joints; >= 10 tender joints, ESR >= 28 mm/h or CRP >= 15 mg/l; RF Positivity or at least 1 joint erosion; not previously treated with MT; <= 2 other DMARDs	73,9		59,6	63	65,6	1,50		6,3
	Adal. sc 40 mg every other week + Placebo weekly		77,4		64,6	67,8	67,6	1,60		6,4
	Adal. sc 40 mg every other week + MTX (7.5 - 20 mg/week) weekly		72		62,5	66,8	65,1	1,50		6,3

Utfyllende baselinedata fra studiene med RA – etanercept

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)	ESR (mm/1 st h)
Moreland et al 1996 USA, singlecenter,	Placebo single iv injection followed by sc injection twice weekly	Fulfilled the 1987 criteria for RA (ACR); failed at least one DMARD; ≥ 5 swollen joint and ≥ 9 tender joints. Had been taking MTX for at least 6 months.	50						24,5
	Etan. 4 mg/m ² single iv injection followed by 2 mg/m ² twice weekly		66,7						27,0
	Etan. 8 mg/m ² single iv injection followed by 4 mg/m ² twice weekly		33,3						36,3
	Etan. 16 mg/m ² single iv injection followed by 8 mg/m ² twice weekly		100						40,0
	Etan. 32 mg/m ² single iv injection followed by 16 mg/m ² twice weekly		66,7						65,7
Moreland et al 1997, United States and Canada, multicenter,	Placebo	Meet the ACR criteria for RA; in functional class I, II or III; inadequate response to 1 to 4 DMARDs; ≥ 10 swollen joint and ≥ 12 tender joints. At least one of the following: ESR > 28 mm/h; CRP ≥ 20 mg/L or morning stiffness for at least 45 minutes.	82		6.4 (0-10)	6.7 (0-10)	7.0 (0-10)	146 (45-245)	40,0
	Etan. sc 0.25mg/m ² twice weekly		70		6.9 (0-10)	7.1 (0-10)	7.4 (0-10)	153 (45-245)	44,0
	Etan. sc 2mg/m ² twice weekly		61		6.7 (0-10)	6.9 (0-10)	7.2 (0-10)	138 (45-245)	36,0
	Etan. sc 16mg/m ² twice weekly		82		6.3 (0-10)	6.5 (0-10)	6.5 (0-10)	135 (45-245)	35,0
Moreland et al, 1999 Mathias et al, 2000 United States and Canada, 13 centres,	Placebo	Meet the ACR criteria for RA; in functional class I, II or III; inadequate response to 1 to 4 DMARDs; ≥ 10 swollen joint and ≥ 12 tender joints. At least one of the following: ESR > 28 mm/h; CRP ≥ 20 mg/L or morning stiffness for at least 45 minutes.	76	79	6.5 (0-10)	6.9 (0-10)	6.9 (0-10)	1,70	39,0
	Etan. sc 10 mg twice weekly		84	82	6.6 (0-10)	6.9 (0-10)	6.9 (0-10)	1,70	44,0
	Etan. sc 25 mg twice weekly		74	79	6.7 (0-10)	7.0 (0-10)	6.9 (0-10)	1,60	35,0
Weinblatt et al, 1999 USA, multicenter,	Placebo + ongoing MTX (12.5-25 mg/week; mean 18 mg/week)	Fulfilled the 1987 criteria for RA (ACR); in functional class I, II or III; ≥ 6 swollen joint and ≥ 6 tender joints. Had been taking MTX for at least 6 months.	73	90	Median = 5.6 (0-10)	Median = 6.0 (0-10)	Median = 6.5 (0-10)	Median = 1.5	Median = 36
	Etan. sc 25 mg twice weekly + ongoing MTX (12.5-25 mg/week; mean 19 mg/week)		90	84	Median = 5.0 (0-10)	Median = 6.0 (0-10)	Median = 6.0 (0-10)	Median = 1.5	Median = 25

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)	ESR (mm/1st h)
Bathon et al, 2000, ERA. United States and Canada, 69 centres,	MTX sc (starting at 7.5 mg/week and increasing til 20 mg/week by week 8; mean 19.3 mg/week) + placebo	RA for no more than 3 years; not been treated with MTX; positive serum test for rheumatoid factor or at least 3 bone erosions evident on radiographs of hands, feet or wrists; >= 10 swollen joints and >= 12 tender joints; ESR > 28 mm/h; CRP >= 20 mg/l or morning stiffness that lasted at least 45 minutes	75	89					
	Etan. sc 10 mg twice weekly + placebo		75	88					
	Etan. sc 25 mg twice weekly + placebo		74	87					
Keystone et al, 2004 United States and Canada, 48 centres,	Placebo (55 % With ongoing MTX; mean 13.8 mg/week)	Fulfilled the 1987 criteria for RA (ACR); failed at least one DMARD; >= 6 swollen joint and >= 6 tender joints.	72	54	5.3 (0-10)	6.2 (0-10)	5.9 (0-10)	1,40	
	Etan. sc 50 mg once weekly (53% with ongoing MTX; mean 14.3 mg/week)		79	59	5.3 (0-10)	6.0 (0-10)	6.3 (0-10)	1,40	
	Etan. sc 25 mg twice weekly (52% with ongoing MTX; mean 15.0 mg/week)		79	64	5.7 (0-10)	6.1 (0-10)	6.3 (0-10)	1,40	
Klareskog et al, 2004 TEMPO. Europe and Australia, multicenter,	MTX (Starting at 7.5 mg escalated to 20 mg/week if any swollen/painful joint; mean 17.2 mg) + placebo sc.	Meet the ACR criteria for RA; in functional class I, II or III; >= 10 swollen joint and >= 12 tender joints. At least one of the following: ESR > 28 mm/h; CRP >= 20 mg/L or morning stiffness for at least 45 minutes. Not treated with MTX within 6 months of enrolment. Less than satisfactory response to at least one DMARD other than MTX	79	71					
	Etan. sc 25 mg twice weekly + placebo		77	75					
	Etan. sc 25 mg twice weekly + MTX (Starting at 7.5 mg escalated to 20 mg/week if any swollen/painful joint; mean 16.9 mg)		74	76					
Lan et al, 2004 Taiwan, 1 center,	Placebo + MTX (12.5 - 20 mg/week)	Meet the ACR criteria for RA; disease duration more than 1 year; >= 6 swollen joint and 6>= tender joints for at least 3 months. Received MTX at a stable dose (12.5-20 mg/week) for four weeks			57,5	6.97 (0-10)	7.97 (0-10)	1,2	
	Etan. sc 25 meg twice weekly + MTX (12.5 - 20 mg/week)				55,2	6.62 (0-10)	7.52 (0-10)	1,0	
Lovell et al, 2000 United States, multicenter,	Placebo sc	JRA; >= 5 swollen joints and >= joints with limitation of motion and pain, tenderness or both. Treated with MTX >= 10mg/m2 per week. Improvement seen in open-label study with eternacept (0.4 mg/kg <= 25 mg)	58	31					27,0
	Etan. sc 0.4 mg/kg twice weekly		76	16					41,0

Utfyllende baselinedata fra studiene med RA – infliksimab

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)	ESR (mm/1 st h)
Elliot et al, 1994 Europe, 4 centers,	Placebo single iv infusion	Established diagnosis of RA according to ACR classification criteria; disease duration \geq 5 months; failed treatment with at least one DMARD;; evidence of erosive disease; \geq 6 swollen joints (66) plus \geq 3 out of 4: morning stiffness \geq 45 min, \geq 6 tender or painful joints (68); ESR \geq 28 mm/h, CRP \geq 20 mg/L	71	71	6.8 (0-10)				63,1
	Inflix. single iv infusion 1 mg/kg		80	96	6.6 (0-10)				58,1
	Inflix. single iv infusion 10 mg/kg		83	75	6.7 (0-10)				63,1
Maini et al, 1998 Europe, 6 centers,	Placebo iv + MTX (7.5 mg/week)	Met the criteria for RA; taken MTX once a week at a dosage of 7.7-15 mg/week \geq 6 months; \geq 6 swollen joint (66) and at least tow of the following, \leq 6 tender/painful joints (68), $>$ 45 minutes of morning stiffness, ESR $>$ 28 mm/hour or CRP $>$ 15 mg/L	71	76,9	Median = 6.7 (0-10)	Median = 6.9 (0-10)	Median = 7.6 (0-10)	Median = 2.0	Median = 50
	Inflix. iv 1 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) + MTX (7.5 mg/week)		71	71,4	Median = 6.5 (0-10)	Median = 4.9 (0-10)	Median = 7.1 (0-10)	Median = 1.4	Median = 44
	Inflix. iv 1 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) without MTX		73	93,3	Median = 5.7 (0-10)	Median = 5.2 (0-10)	Median = 7.3 (0-10)	Median = 1.4	Median = 46
	Inflix. iv 3 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) + MTX (7.5 mg/week)		67	66,7	Median = 6.0 (0-10)	Median = 6.5 (0-10)	Median = 6.3 (0-10)	Median = 2.0	Median = 60
	Inflix. iv 3 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) without MTX		86	85,7	Median = 5.9 (0-10)	Median = 5.8 (0-10)	Median = 7.3 (0-10)	Median = 1.8	Median = 31
	Inflix. iv 10 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) + MTX (7.5 mg/week)		79	78,6	Median = 6.2 (0-10)	Median = 5.8 (0-10)	Median = 7.2 (0-10)	Median = 1.9	Median = 55
	Inflix. iv 10 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 10 and 14) without MTX		67	93,3	Median = 7.1 (0-10)	Median = 6.9 (0-10)	Median = 7.1 (0-10)	Median = 1.9	Median = 44
ATTRACT Maini et al, 1999 Lipsky et al, 2000 North America and Europe, 34 centers,	Placebo + MTX (median 15 mg/week; mean 16 mg/week)	Diagnosed with RA according to the 1987 ACR criteria; \geq 6 swollen joints and \geq 6 tender joints; two of: morning stiffness \geq 45 minutes, ESP \geq 28 mm/h, CRP \geq 20 mg/L. Classified into a functional class. Treatment with MTX for at least 3 months (stable dose \geq 12.5 mg/week for at least 4 weeks)	80	77	Median = 6.7 (0-10)	Median = 6.2 (0-10)	Median = 6.5 (0-10)	1.7;Median = 1.8	49,0
	Inflix. iv 3 mg/kg every 8 weeks+ MTX (as above)		81	84	Median = 7.0 (0-10)	Median = 6.6 (0-10)	Median = 6.1 (0-10)	1.8;Median = 1.8	49,0
	Inflix. iv 3 mg/kg every 4 weeks+ MTX (as above)		77	80	Median = 6.9 (0-10)	Median = 5.7 (0-10)	Median = 6.2 (0-10)	1.7;Median = 1.8	52,0
	Inflix. iv 10 mg/kg every 8 weeks+ MTX (as above)		77	82	Median = 6.6 (0-10)	Median = 6.4 (0-10)	Median = 6.4 (0-10)	1.7;Median = 1.8	50,0
	Inflix. iv 10 mg/kg every 4 weeks+ MTX (median 15 mg/week; mean 17 mg/week)		73	82	Median = 6.7 (0-10)	Median = 6.0 (0-10)	Median = 6.0 (0-10)	1.7;Median = 1.5	49,0

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)	ESR (mm/1st h)
Kavanaugh et al, 2000 United States, 3 centres,	Placebo single iv infusion + MTX 10 mg/week	Established diagnosis of RA according to ACR classification criteria; disease duration <= 15 years; functional class II, III or IV; treatment with MTX >= 3 months before screening (stable dose of 10 mg/kg >= 4 weeks); >= 6 swollen joints (66) and >= 8 tender joints (68)	86	71	5.2 (0-10)	4.8 (0-10)	5.1 (0-10)	1,60	29,0
	Inflix. single iv infusion 5 mg/kg + MTX 10 mg/week		71	86	5.5 (0-10)	5.7 (0-10)	5.7 (0-10)	1,60	25,0
	Inflix. single iv infusion 10 mg/kg + MTX 10 mg/week		86	100	5.7 (0-10)	5.4 (0-10)	4.5 (0-10)	1,40	45,0
	Inflix. single iv infusion 20 mg/kg + MTX 10 mg/week		100	71	5.5 (0-10)	4.3 (0-10)	4.3 (0-10)	1,50	47,0
Durez et al., 2004, Belgium, 2 centers, open-label	Methylprednisolone iv single dose 1 g + MTX 10-15 mg/week	Met the ACR criteria for RA, disease duration >= 1 year; >= 6 swollen joints and >= 6 tender joints. At least two of the following: morning stiffness >=45min, ESR>=28 mm/h or CRP >= 20 mg/l. Treatment with MTX 15 (10) mg/week	73	87	Median = 64	Median = 63	Median = 58	Median = 1.5	
	Inflix. iv 3 mg/kg weeks 0, 2 and 6 + MTX 10-15 mg/week		100	67	Median = 50	Median = 52	Median = 43	Median = 1.5	
St Clair et al, 2004 North America, Europe and Israel, Multicenter,	Placebo (weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46) + MTX (starting at 7.5 mg/week gradually increased to 20 mg/week by week 8)	Met the 1987 ACR criteria for the classification of RA, persistent synovitis for >= 3 months <= 3 years; >= 10 swollen joints and >= 12 tender joints. One of the following RF positive, radiographic erosions of the hands or feet or CRD >= 20 mg/l. Disease duration <= 3 years. Not previously treated with MTX	75	71				1,50	43,0
	Inflix. iv 3 mg in weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46 + MTX (as above)		71	71				1,50	45,0
	Inflix. iv 6 mg in weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46 + MTX (as above)		68	73				1,5	44,0

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)	ESR (mm/1st h)
Taylor et al, 2004 UK, single center,	Placebo iv (weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46) + MTX (starting at 12.5 to 17.5 mg/week increased to 25 mg/week if needed)	Diagnosis of RA according to the 1987 ACR criteria; symptoms for 6 months to 3 years; 2 swollen MCP joints; seropositivity for IgM Rheumatoid factor; erosion of at least 1 MCP joint (plain radiography) or erosions of at least 2 MCP joints defined by cortical breaks with irregular margins/contour on grey-scale ultrasound. Received MTX for a minimum of 8 weeks (stable dose 12.5-17.5 mg/week for >= 4 weeks)	67						35,7
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2 and 6 and then every 8 weeks until week 46) + MTX (as above)		83						27,4
Quinn et al, 2005 UK, single center,	Placebo (weeks 0, 2, 6 then every 8 weeks until week 46) + MTX (7.5 mg once a week increased to 15 mg/week per week by week 14 and to 25 mg/week if needed)	A diagnosis of RA that met the ACR classification criteria, <12 months of symptoms, no previous treatment with DMARDs, poor prognosis according to the PISA scoring system.		60				Median =1.3	
	Inflix. 3 mg/kg (weeks 0, 2, 6 then every 8 weeks until week 46+ MTX (as above)			70				Median =1.3	

Utfyllende baselinedata fra studiene med bekhtereiv – etanercept

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	HLA-B27 positive (%)	BASDAI	BASFI	Patient's global assessment of disease activity (100 mm VAS)	Physician's global assessment of disease activity (100 mm VAS)
Gorman et al, 2002 United States, 1 center,	Placebo	Met the modified New York criteria for definite AS, presence of inflammatory back pain, morning stiffness \geq 45 minutes, at least moderate disease activity assessed by physician and patient	10	90		3.2 (0-10)	3 (0-5)	48
	Etan. sc 25 mg twice weekly		35	95		4.5 (0-10)	3 (0-5)	54,5
Brandt et al, 2003 Germany, multicenter,	Placebo	Fullfilled the modified New York criteria for AS, BASDAI \geq 4; spinal pain \geq 4 (0-10 VAS scale)	25	93,8	6.6 (0-10)	5.3 (0-10)		
	Etan. sc 25 mg twice weekly		29	85,7	6.5 (0-10)	6.2 (0-10)		
Davis et al, 2003 United States, Canada and Europe, 28 centers	Placebo	Satisfied the modified New York criteria for AS, a score of \geq 30 mm for morning stiffness, scores of \geq 30 mm for 2 of the following 3: pasient's global assessment of disease activity, back pain and BASFI	24	84	59.6 (0-100)	56.3 (0-100)	62,9	
	Etan. sc 25 mg twice weekly		24	84	58.1 (0-100)	51.7 (0-100)	62,9	
Calin et al, 2004 Europe, 14 centers,	Placebo	AS diagnosed using the modified New York criteria. Average score \geq 30 for spinal infalmmation, scores of \geq 30 for at least 2 of the following 3: back pain, patient global assessment of disease activity and physical function	23		58.6 (0-100)	57.2 (0-100)	63,4	
	Etan. sc 25 mg twice weekly		20		61.0 (0-100)	60.2 (0-100)	65,6	

Utfyllende baselinedata fra studiene med Bekhterev – infliksimab

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	HLA-B27 positive (%)	Bath ankylosing spondylitis indices: Activity	Bath ankylosing spondylitis indices: Function	Patient overall assessment of disease activity (0-10 cm on VAS)	Doctor overall assessment of disease activity (0-10 cm on VAS)
Braun et al, 2002 Germany, multicenter	Placebo	Fulfilled the modified New York criteria for ankylosing spondylitis, BASDAI \geq 4, spinal pain \geq 4 (on a 10 cm VAS-scale)	37	88	6,3	5,1	6,9	6,2
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2 and 6)		32	91	6,5	5,4	6,9	6,5
Van den Bosch et al, 2002 Belgium, 1 center,	Placebo	Fulfill the European Spondylarthropathy Study Group criteria for SpA.	30	55	Median = 52.7 (0-100; N = 12)	Median = 58.9 (0-100; N = 12)	Median = 53.5 (0-100)	Median = 66.5 (0-100)
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2 and 6)		35	55	Median = 58.9 (0-100; N = 9)	Median = 46.5 (0-100; N = 9)	Median = 67 (0-100)	Median = 67.5 (0-100)
Marzo-Ortega et al, 2005 UK, single center,	Placebo + MTX (starting at 7.5 mg eventually increased to 10 mg a week)	Fulfilled the modified New York criteria for AS, spinal pain \geq 3 (on a 10 cm VAS-scale). CRP \geq 10 mg/l despite treatment with NSAIDs or DMARDs.	21	86	Median = 6.4	Median = 6		
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 14, and 22) + MTX (starting at 7.5 mg eventually increased to 10 mg a week)		22	96	Median = 6.9	Median = 6.7		
van der Heijde et al, 2005 ASSERT United States, Canada and Europe, 33 centers,	Placebo	Having AS according to the modified New York criteria for at least 3 months, BASDAI \geq 4, spinal pain assessment \geq 4	12,8	88,5	Median = 6.5	Median = 6.0	Median = 6.7	
	Inflix. iv 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 12 and 18)		21,9	86.5 (n=200)	Median = 6.6	Median = 5.7	Median = 6.9	

Utfyllende baselinedata fra studiene med psoriasisartritt – adalimumab

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Patient assessment of pain (0-100 mm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Physicians global assessment of disease activity (0-100 mm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)
Mease et al, 2005 Europa, United States and Canada, 50 centers	Placebo	≥ 3 swollen joint and ≥ 3 tender joints and had either active psoriatic skin or history of psoriasis. History of an inadequate response or intolerance to NSAID therapy for PsA. MTX allowed if taken for at least 3 months with stable dose for at least 4 weeks prior to baseline visit.	45,1	90,1	48.8 (n=161)	48.1 (n=161)	53.5 (n=161)	1,00
	Adal. sc 40 mg every other week		43,7	89,4	51.1 (n=151)	47.1 (n=151)	53.8 (n=149)	1,00

Utfyllende baselinedata fra studiene med psoriasisartritt – etanercept

Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	RF Positivity (%)	Sharp score - Total	Sharp score - Erosion	Sharp score - Joint-space narrowing
Mease et al, 2000 United States, 1 center,	Placebo	Active PsA, ≥ 3 swollen and ≥ 3 tender or painful joints. Inadequate response to NSAIDs	40				
	Etanercept 25 mg twice weekly		47				
Mease et al, 2004 United States, 17 centers, (<= 24 week maintenance, 48 week open-label extension)	Placebo	Active PSA, ≥ 3 swollen and 3 tender joints, previous inadequate response to NSAIDs. At least 1 of the clinical subtypes of PsA: distal interphalangeal joint involvement, polyarticular arthritis. arthritis mutiland, asymmetric peripheral arthritis or ankylosing spondylitis-like arthritis. Stable plaque psoriasis with a target lesion ≥ 2 cm diameter	55	4	18,3	8,57	9,73
	Etanercept 25 mg sc twice weekly		42	9	25,89	12,88	13,01

Utfyllende baselinedata fra studiene med psoriasisartritt – infliksimab

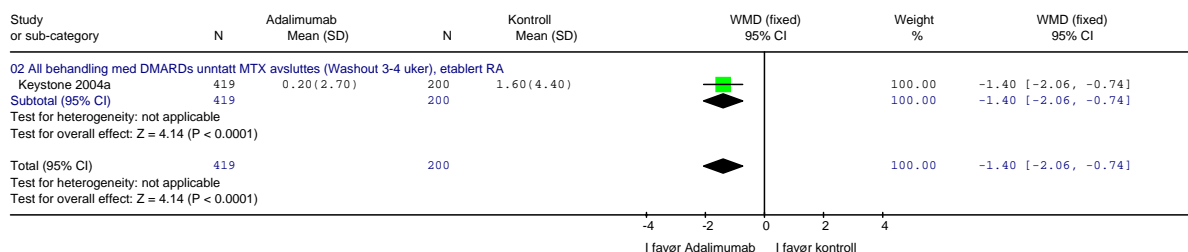
Study description	Interventions	Inclusion	Female (%)	Patient assessment of pain (0-10 cm on VAS)	Patient global assessment of disease activity (0-10 cm on VAS)	Doctor global assessment of disease activity (0-10 cm on VAS)	Disability index of the HAQ (0 to 3)
IMPACT Antoni et al, 2005 United States, Canada and Europe, 9 centers, cross-over study	Placebo	Establishes diagnosis of PsA of 6 months or longer. Previous failure of treatment with ≥ 1 DMARDs. Active peripheral polyarticular arthritis: ≥ 5 swollen joints and tender joints. ESR ≥ 28 mm/h or CRP ≥ 15 mg/l and/or morning stiffness ≥ 45 minutes. Negative results of serum test for rheumatoid factor.	42	56,0	56,0	52,4	1,20
	Infliximab iv 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6 and after that every 8. week)		42	53,4	52,4	53,6	1,20
IMPACT 2 Antoni et al, 2005 United States, Canada and Europe, 36 centers,	Placebo	Active PsA diagnosed at least 6 months before the first study infusion, ≥ 5 swollen joints and \geq tender joints, CRP ≥ 15 mg/l and/or morning stiffness ≥ 45 minutes. Inadequate response to current or previous DMARDs or NSAIDs, Active plaques Psoriasis with ≥ 1 qualifying target lesion at ≥ 2 cm in diameter	49	5,9	5,9	5,9	1,10
	Infliximab iv 5 mg/kg (weeks 0, 2, 6, 14 and 22)		29	5,6	5,4	5,5	1,10

Vedlegg 5 Meta-analyser på ytligere endepunkt

RA- adalimumab:

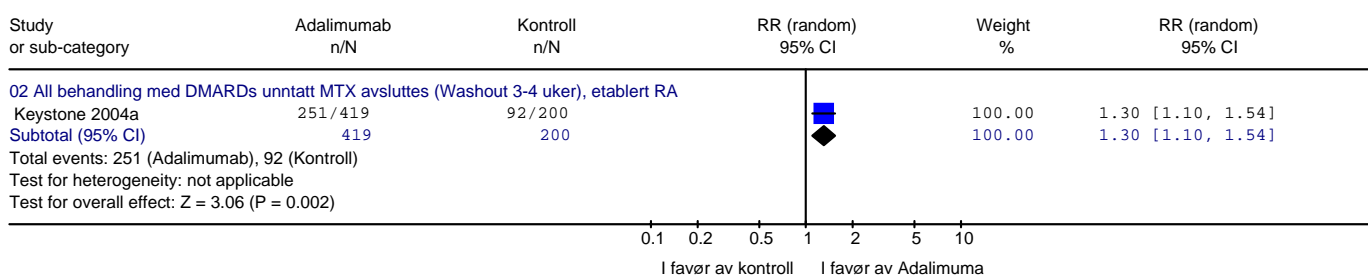
Figur 103 Endring i erosjonsskår

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 90 Absolutt endring i gjennomsnittlig Erosion score, uke 52



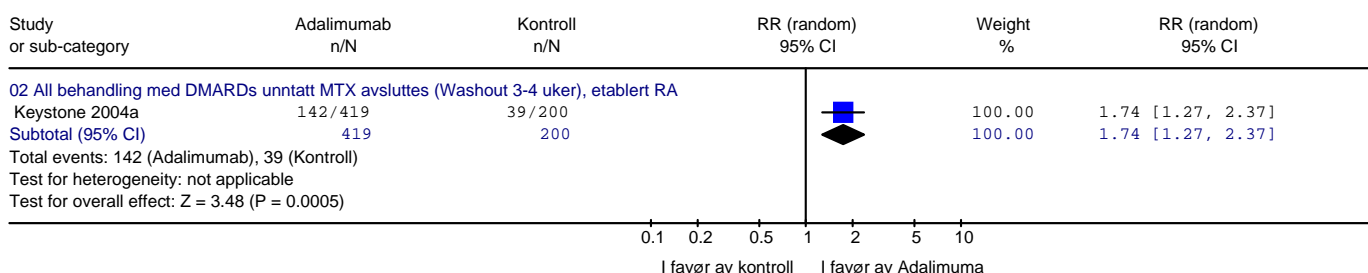
Figur 104 Ingen nye erosjoner

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 91 Ingen nye erosjoner, uke 52



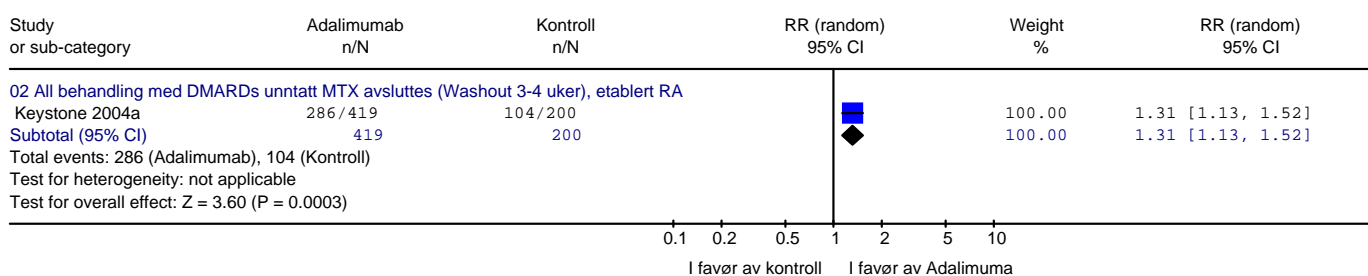
Figur 105 Forbedret erosjonsskår

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 92 Forbedret Erosion Score, uke 52



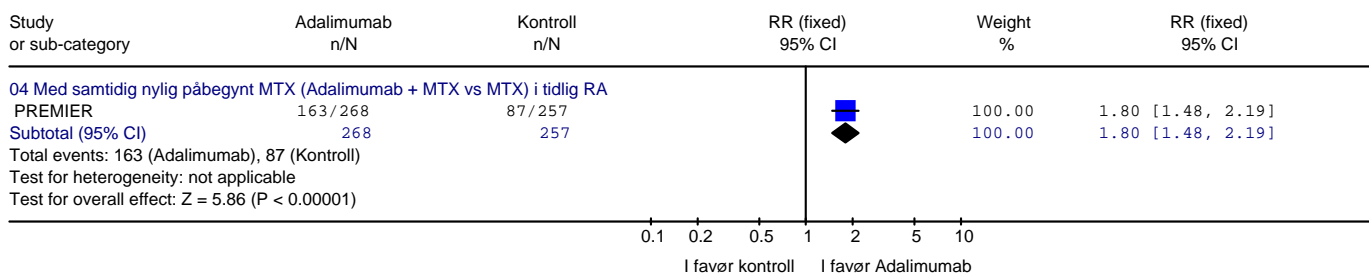
Figur 106 Forbedring eller ingen endring i "Joint space narrowing score"

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 93 Forbedring eller ingen endring i Joint space narrowing score, uke 52



Figur 107 Endring i Total Sharp score <= 0.5 fra baseline

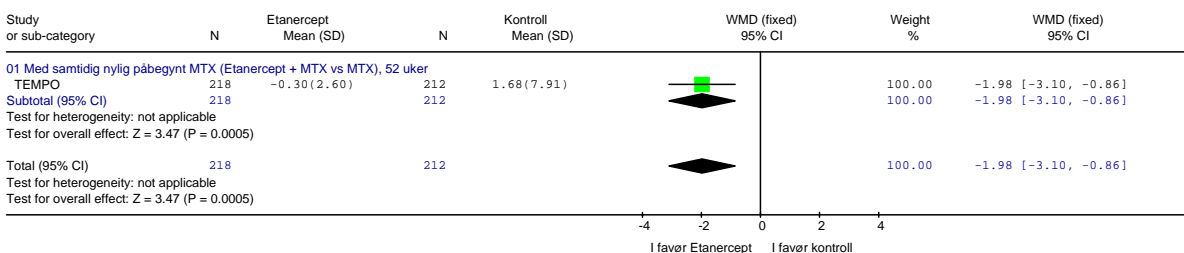
Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 01 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 94 Endring i Total Sharp Score <= 0.5 fra baseline, 2 år



RA-etanercept:

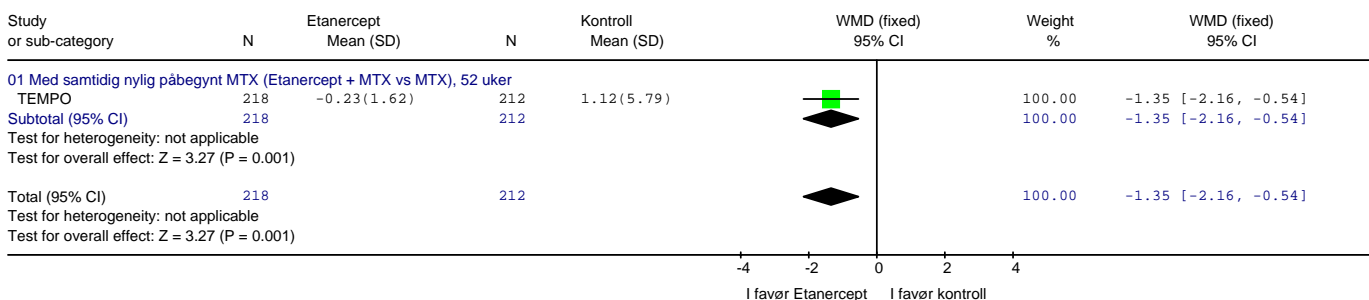
Figur 108 Endring i erosjons skåre

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 20 Absolutt endring i gjennomsnittlig Erosion score, uke 52



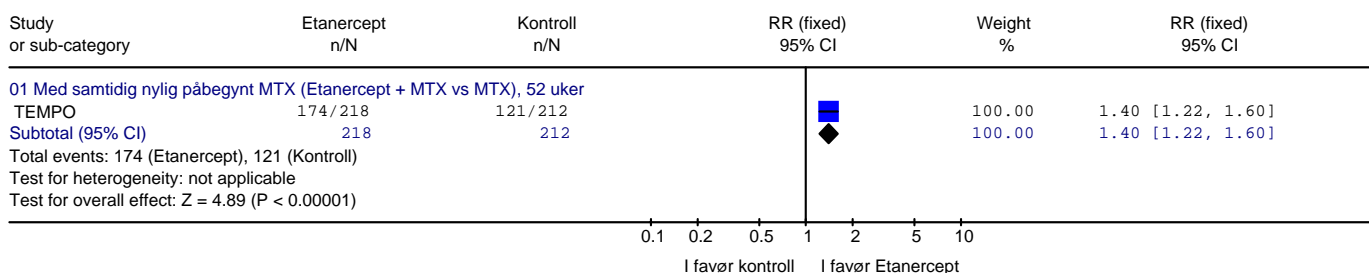
Figur 109 Endring i "joint space narrowing"

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 21 Absolutt endring i gjennomsnittlig Joint Space Narrowing, uke 52



Figur 110 Endring i Total Sharp-skår <=0.5 fra baseline

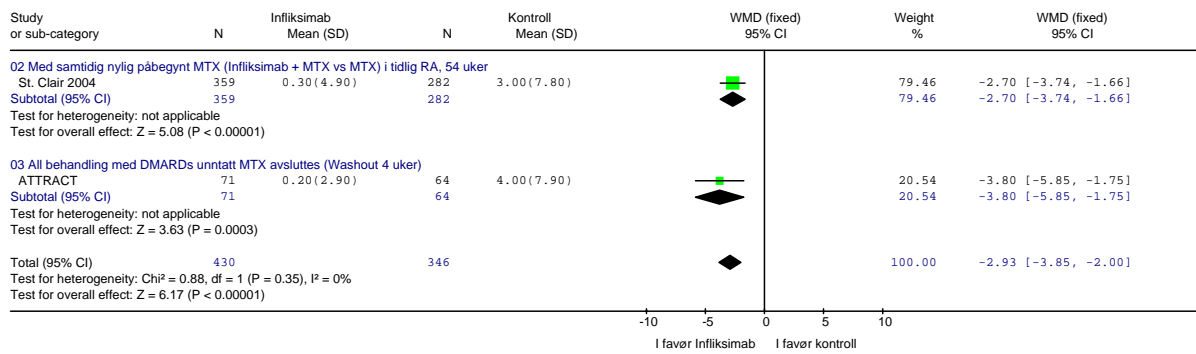
Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 02 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 22 Endring i Total Sharp Score <= 0.5 fra baseline, 52 uker



RA-infliksimab:

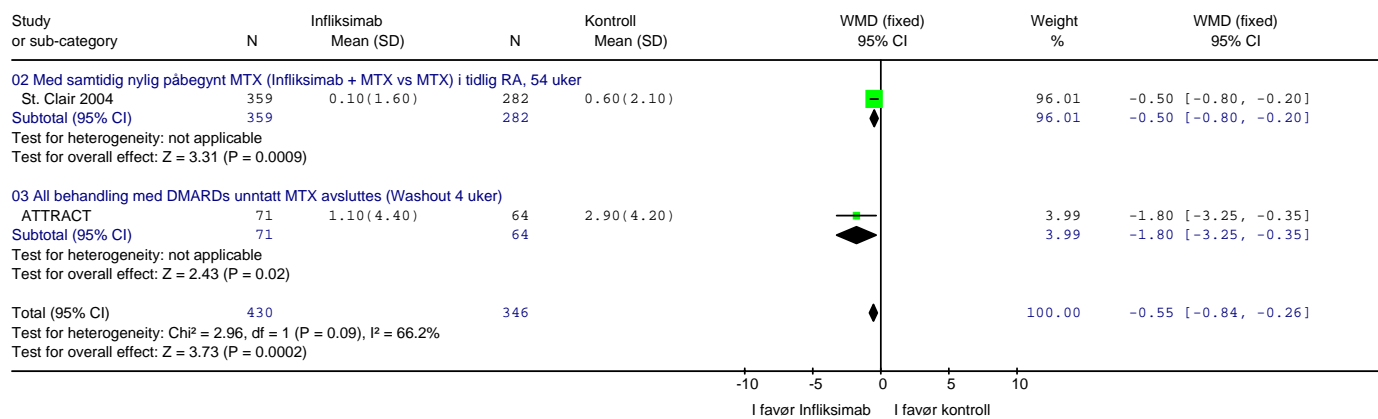
Figur 111 Endring i erosjons skåre

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 20 Absolutt endring i gjennomsnittlig Erosion score



Figur 112 Endring i "joint space narrowing"

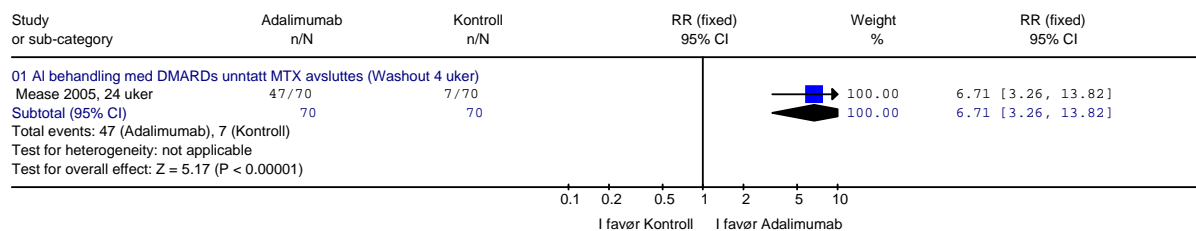
Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 03 Infliksimab (anbefalt dose 3mg/kg hver 8. uke) vs kontroll - Revmatoid Artritt
 Outcome: 21 Absolutt endring i gjennomsnittlig Joint Space Narrowing



Psoriasisartritt – adalimumab:

Figur 113 Dermatologs globale vurdering av psoriasis

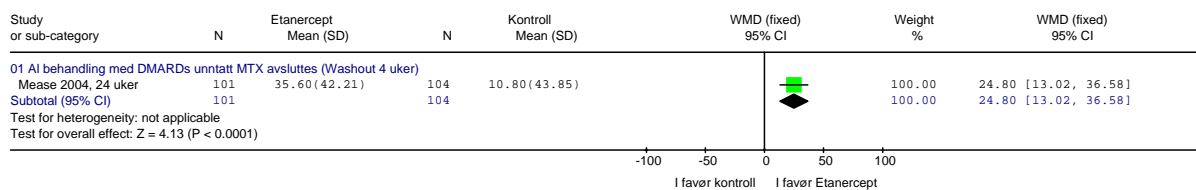
Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 05 Adalimumab (lisensiert dose 40 mg annen hver uke) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 20 Dermatologs statistiske globale vurdering av psoriasis, % clear or almost clear



Psoriasisartritt – etanercept:

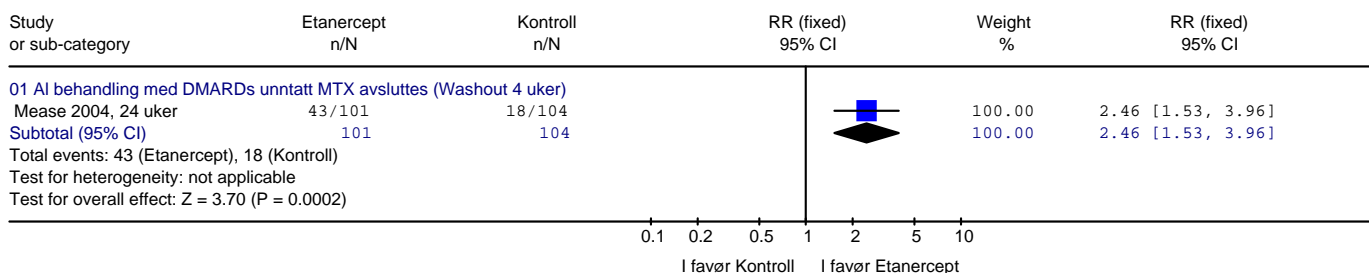
Figur 114 20 % forbering fra baseline i "target lesions"

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 20 % forbedring fra Baseline i Target Lesions



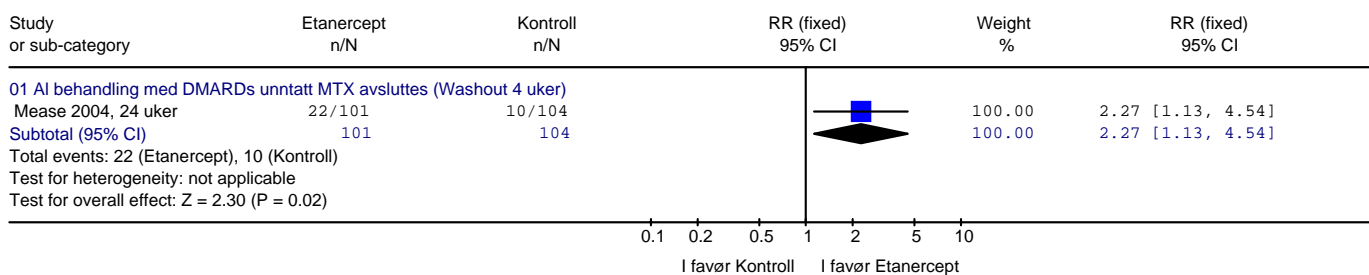
Figur 115 % av pasienter med 50 % forbedring i fra baseline - "target lesions"

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 21 % av pasienter med 50 % forbedring fra Baseline - Target Lesions



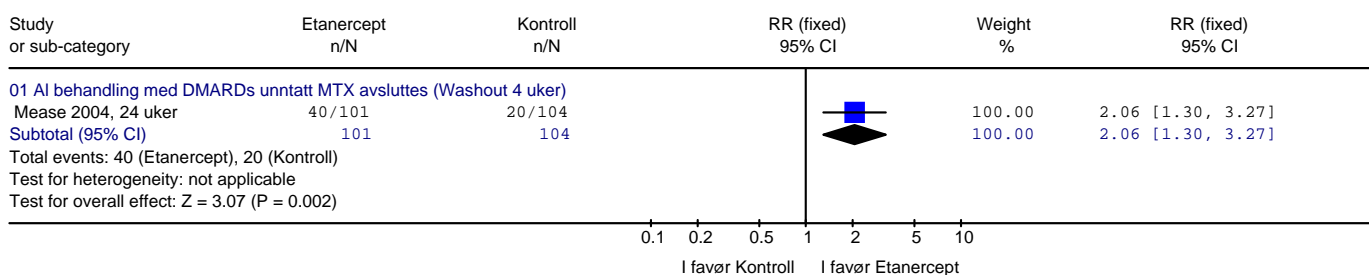
Figur 116 % av pasienter med 75 % forbedring i fra baseline - "target lesions"

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 22 % av pasienter med 75 % forbedring fra Baseline - Target Lesions



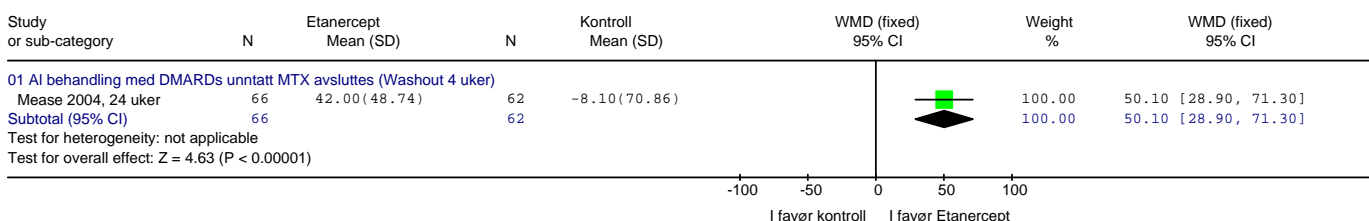
Figur 117 Dermatologs globale vurdering av "target lesions"

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 23 Dermatologs statistiske globale vurdering av target lesions, % clear or almost



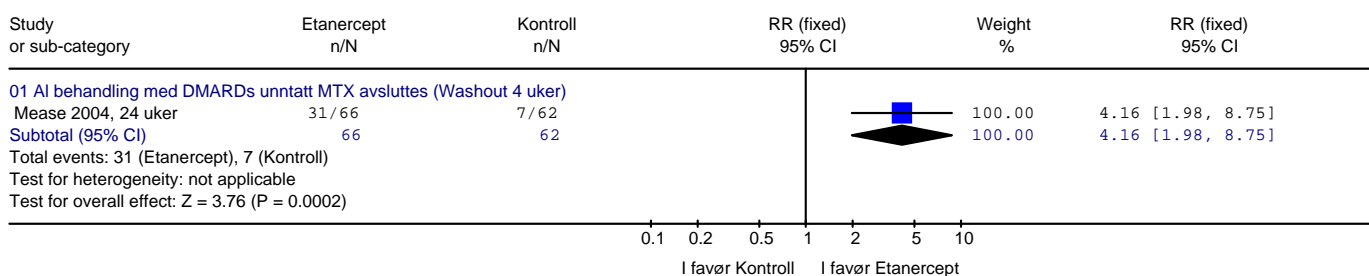
Figur 118 % Forbedring fra baseline, PASI respons

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 24 % forbedring fra Baseline, PASI respons



Figur 119 Dermatologs globale vurdering av psoriasis

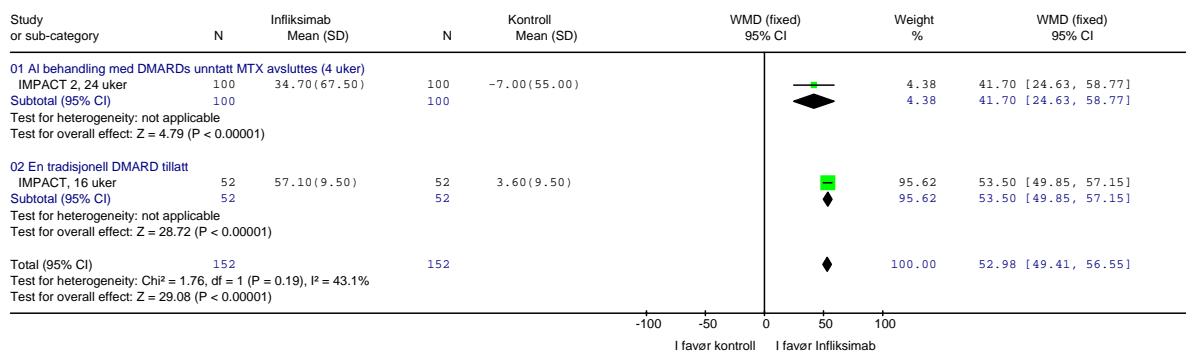
Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 04 Etanercept (lisensiert dose 25 mg to ganger ukentlig) vs kontroll - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 25 Dermatologs statistiske globale vurdering av psoriasis, % clear or almost clear



Psoriasisartritt – infliksimab:

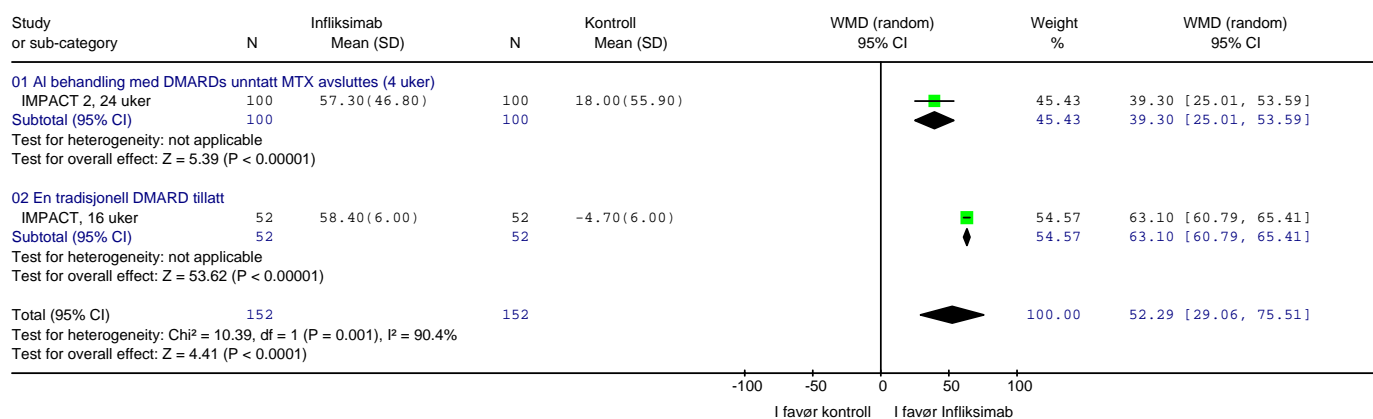
Figur 120 % forbedring i CRP fra baseline

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 30 Prosent forbedring i CRP fra baseline



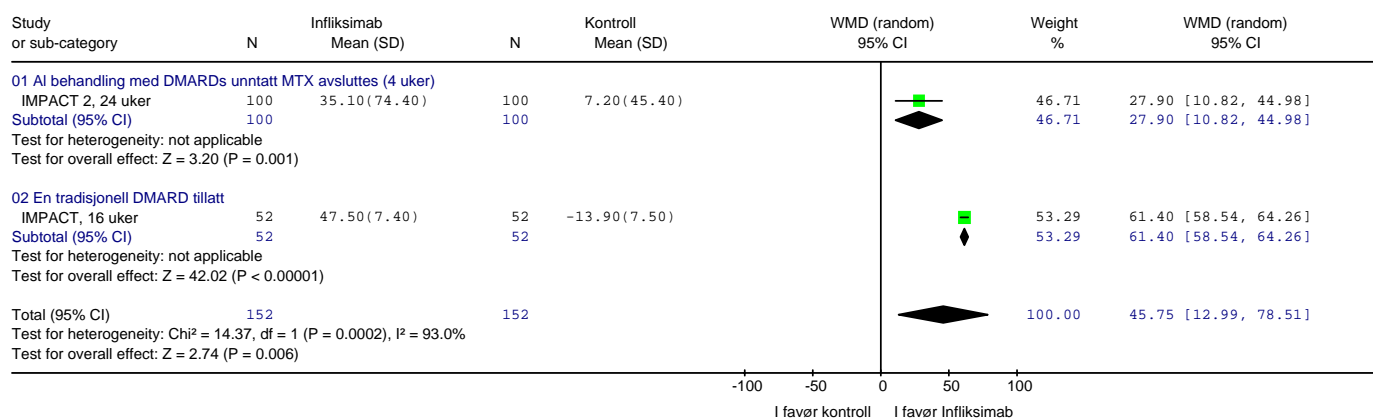
Figur 121 % forbedring i legens globale vurdering av sykdomsaktivitet

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 31 Prosent forbedring i legens globale vurdering av sykdomsaktivitet fra baseline



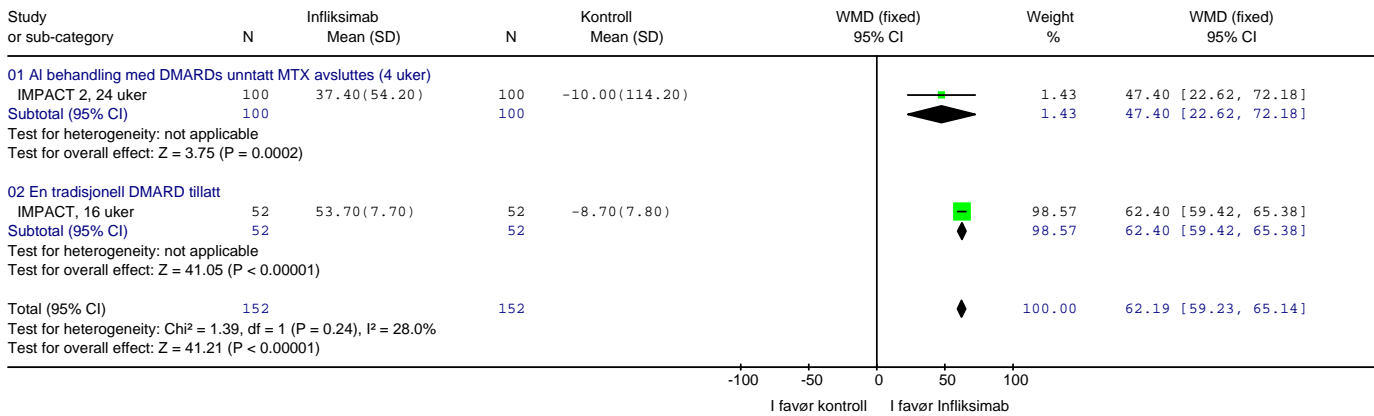
Figur 122 % prosent forbedring i pasientenes globale vurdering av sykdomsaktivitet

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 32 Prosent forbedring i pasientenes globale vurdering av sykdomsaktivitet fra baseline



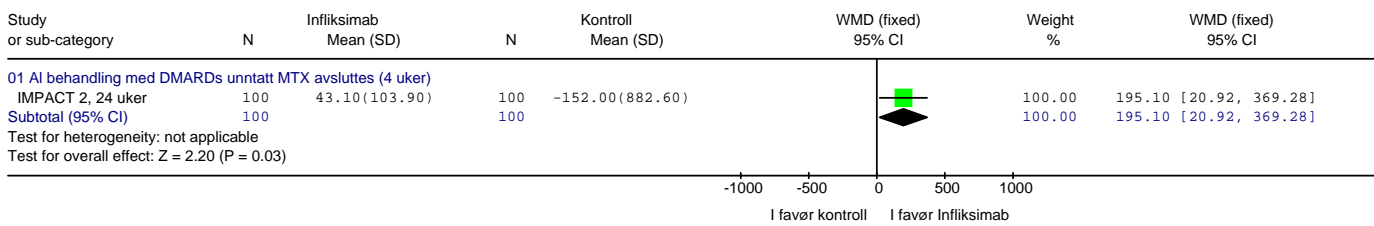
Figur 123 % forbedring i pasientens vurdering av smerte

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 33 Prosent forbedring i pasientens vurdering av smerte fra baseline



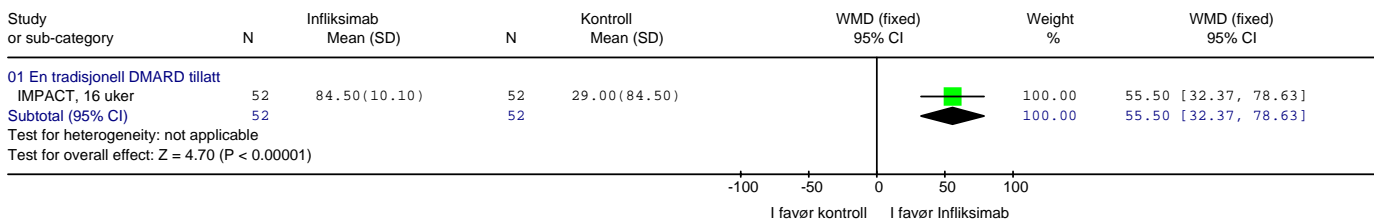
Figur 124 % forbedring i varighet av morgenstivhet

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 34 Prosent forbedring i varighet av morgenstivhet fra baseline



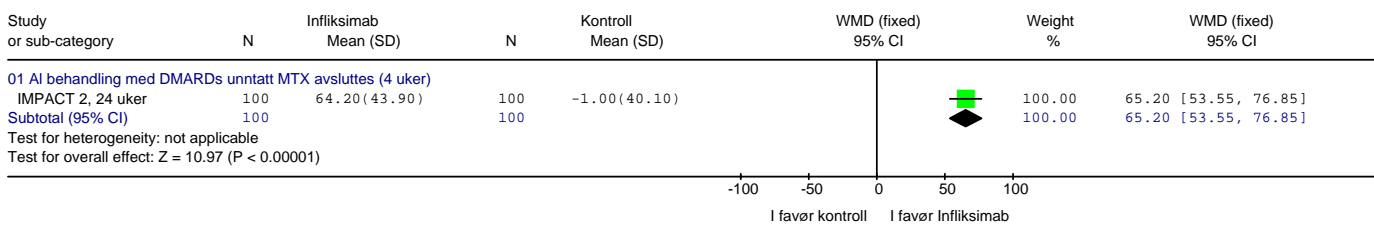
Figur 125 % forbedring i Dactylitis skåre

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 35 Prosent forbedring i Dactylitis score fra baseline



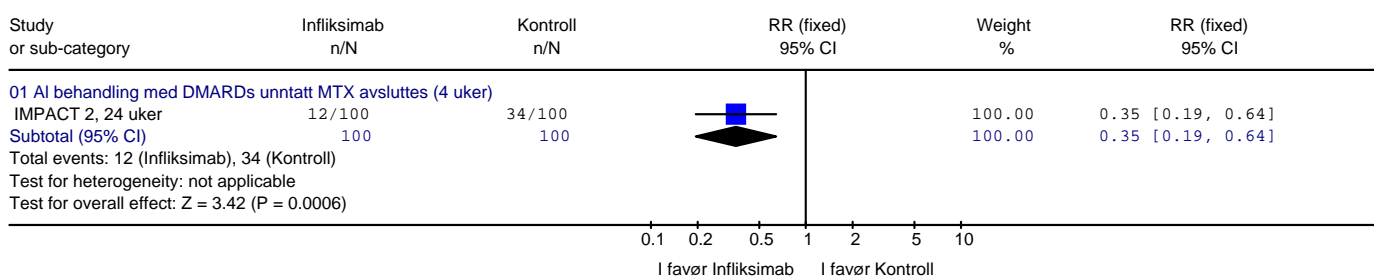
Figur 126 % forbedring i "target lesion score"

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 37 Prosent forbedring i target lesion score fra baseline



Figur 127 Pasienter med minst 1 dactylis digits

Review: TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer
 Comparison: 06 Infliksimab (anbefalt dose 5 mg/kg hver 8. uke) - Psoriatic Arthritis
 Outcome: 38 Pasienter med minst 1 dactylis digits



Vedlegg 6 Ekskluderte studier

Artikkel og grunner for eksklusjon
1. Ikke egen RCT/annen studiedesign enn RCT
Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. <i>The Journal of rheumatology</i> 2002; 29(1):118-122.
Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van d, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2004; 63(11):1438-1444.
Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2004; 63(2):149-155.
Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2002; 29(5):1058-1064.
Davis JC, van d, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 2005; 53(4):494-501.
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 & Rheumatism</i> 2004; 50(4):1051-1065.
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. <i>Clinical therapeutics</i> 2000; 22(1):128-139.
Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van d 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 & Rheumatism</i> 2005; 52(4):1020-1030.
St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2002; 46(6):1451-1459.
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</i> 2004; 43(6):712-718.
Van Der HD, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu HD et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 Year TEMPO results. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2005; 64(11):1582-1587.
van der Heijde, 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 & Rheumatism</i> 2005; 52(1):49-60.
Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, Van Der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2004; 51(1):1-8.
2. Ikke relevante endepunkt
Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2003; 48(4):1126-1136.
Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, Picavet DI, de R, Bos JD et al. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2004; 63(7):769-773.
Kalden-Nemeth D, Grebmeier J, Antoni C, Manger B, Wolf F, Kalden JR. NMR monitoring of rheumatoid arthritis patients receiving anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. <i>Rheumatology international</i> 1997; 16(6):249-255.
Lee H, Kimko HC, Rogge M, Wang D, Nestorov I, Peck CC. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis. <i>Clinical pharmacology and therapeutics</i> 2003; 73(4):348-365.

Smeets TJ, Kraan MC, Van Loon ME, Tak PP. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. <i>Arthritis and rheumatism</i> 2003; 48(8):2155-2162.
Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis Care & Research</i> 2005; 53(1):18-23.
3. Ikke relevant diagnose
Choy EHS, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. <i>Rheumatology</i> 2005; 44(11):1414-1421.
Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). <i>Arthritis & Rheumatism</i> 2004; 50(4):1270-1276
Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. <i>Journal of Rheumatology</i> 2005; 32(1):98-105.
Nakamura S, Ohno S. Anti-tumor necrosis factor alpha antibody in the treatment of Behcet's disease. <i>International Ophthalmology Clinics</i> 2005; 45(2):179-189.
Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 2004; 50(7):2240-2245.
Wegener's GWR. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis.[see comment]. <i>New England Journal of Medicine</i> 1927; 352(4):351-361.
WGET Research Group. Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). <i>Controlled clinical trials</i> 2002; 23(4):450-468.
4. Ikke relevant intervensjon
Choy EH, Hazleman B, Smith M, Moss K, Lisi L, Scott DG et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> 2002; 41(10):1133-1137.
Dugina JL, Petrov VI, Babayeva AR, Martyushev-Poklad AV, Tcherevkova EV, Epstein OI et al. A randomized, open-label, comparative, 6-month trial of oral ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor-alpha and diclofenac in rheumatoid arthritis. <i>International Journal of Tissue Reactions</i> 2005; 27(1):15-21.
Furst DE, Weisman M, Paulus HE, Bulpitt K, Weinblatt M, Polisson R et al. Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein, Ro 45-2081 (Ienercept): results of a dose-finding study in rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2003; 30(10):2123-2126.
Rau R, Sander O, van Riel P, van de PL, Hasler F, Zaugg M et al. Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein Ro 45-2081 (Ienercept): a double blind, placebo controlled dose-finding study in rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2003; 30(4):680-690.
5. Kommentar/oversiktsartikkel
Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. <i>Clinical and experimental rheumatology</i> 1999; 17(6 Suppl 18):S69-S72
Boulos P, Dougados M, MacLeod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review. <i>Drugs</i> 2005; 65(15):2111-2127.
Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2001; 60 Suppl 3:iii37-iii40.
Paul S, Keat A. Assessment of patients with spondyloarthropathies for treatment with tumour necrosis factor a blockade. <i>Rheumatology</i> 2005; 44(1):17-23.
6. Dekket av tidlige oversiktsartikler (bare for RA)
Barrera P, van der MA, van Ede AE, Kiemeny BALM, Laan RFJM, Van De Putte LBA et al. Drug survival, efficacy and toxicity of monotherapy with a fully human anti-tumour necrosis factor-a antibody compared with methotrexate in long-standing rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology</i> 2002; 41(4):430-439.
Lorenz HM, Grünke M, Hieronymus T, Antoni C, Nüsslein H, Schaible TF et al. In vivo blockade of tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis: longterm effects after repeated infusion of chimeric monoclonal antibody cA2. <i>The Journal of rheumatology</i> 2000; 27(2):304-310.

Moreland LW, McCabe DP, Caldwell JR, Sack M, Weisman M, Henry G et al. Phase I/II trial of recombinant methionyl human tumor necrosis factor binding protein PEGylated dimer in patients with active refractory rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2000; 27(3):601-609.
Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2001; 28(6):1238-1244.
Rankin EC, Choy EH, Kassimos D, Kingsley GH, Sopwith AM, Isenberg DA et al. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumour necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. <i>British journal of rheumatology</i> 1995; 34(4):334-342.
Sander O, Rau R. [Therapy of refractory chronic polyarthritis with tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein (TNFR55-IgG1)--long term follow-up of 80 personal cases]. <i>Zeitschrift fur Rheumatologie</i> 1998; 57(5):307-311.
van de Putte LB, Sander O, Rau R. [Therapy of refractory chronic polyarthritis with tumor necrosis factor alpha receptor fusion proteins (TNFR55-IgG1)--results of double-blind placebo-controlled studies over 3 months]. <i>Zeitschrift fur Rheumatologie</i> 1998; 57(5):302-306.

Vedlegg 7 Evidenstabeller

RA – adalimumab:

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Alfons de Broeder et al, 2002 Netherlands and Germany</p> <p>Journal: The journal of Rheumatology 29(11):2288-2298</p> <p>Title: A Single Dose Placebo Controlled Study of the fully Human Anti Tumor Necrosis Factor-α Antibody Adalimumab(D2E7) in Patients With Rheumatoid arthritis</p> <p>Aims: To assess the pharmacokinetics ,safety profile and efficacy profile of adalimumab in single dose regime in patients with rheumatoid arthritis</p>	<p>Study design: Double blinded, placebo controlled randomized study Multicenter study (conducted at 2centers in Germany and one centre in The Netherlands)</p> <p>Population: Patients with active RA</p> <p><i>Study groups:</i> 5 groups receiving different doses adalimumab (see below). N= 17 in 0.5 mg/kg group and n=18 in the other groups. For all groups: mean age from 53y to 59 y; mean disease duration from 9 y to 15 y.</p> <p><i>Control group:</i> N=31; mean age 55; man disease duration 12 y</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Adalimumab in a single intravenous injection of adalimumab 0.5, 1, 3, 5 and 10 mg/kg</p> <p><i>Control group:</i> Placebo injections</p> <p>Outcome: Pharmacokinetic analysis Reported adverse events, standard haematology, biochemistry an urine analysis. EKG Efficacy assessments were done by Eular and ACR response criteria. DAS(>Disease activity score were also measured</p> <p>Observation time: Patients were observed at least for four weeks</p>	<p>Results: Single dose of adalimumab had rapid onset of effect. Eular responses were seen at least once in 4 weeks period at 29 % in placebo group. 41%,/8%,/2% and 100% in 0,5,1,3,5 and 10 mg groups. No dose related adverse event were observed in the adalimumab groups compared with the placebo group.</p> <p><i>Adverse events:</i> All patients in the placebo and in the adalimumab groups experienced at least one adverse effect. No difference between the treatment groups and the placebo groups were observed</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Compared with placebo a single dose of adalimumab produced a statistical significant difference between the two groups assessed by standard clinical endpoints.</p>	<p>Comments: This study was a single dose study and gives only information about efficacy and tolerability in a short term. The cohort with the next higher dose of adalimumab was only started if no dose-limiting adverse events were observed at the previous dose level; the study was therefore only partly blinded.</p> <p>The group is critical to the conclusions drawn in this paper.</p> <p>This study was supported by Abbot GmbH & Co. and Abbot laboratories. Some of the authors are applied by Abbot GmbH & Co. or Abbot laboratories.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country: Furst DE et al; 2003</p> <p>Journal: J Rheum 30: 2563-71</p> <p>Title: Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis factor-α Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Rheumatoid Arthritis)</p> <p>Aims: Evaluate safety and efficacy of adalimumab in combination with other DMARDs in RA</p>	<p>Study design: Double-blind, randomised placebo-controlled 24-weeks multicenter study.</p> <p>Population: Totally, 636 eligible patient, 18 years of age or older with active RA. Mean age and disease duration was 55.4 and 10.4 years, respectively. Most patients (62.9%) were rheumatoid factor positive and 92,3% had previously received traditional DMARDs.</p> <p><i>Study group:</i> n= 318 <i>Control group:</i> n=318</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Adalimumab sc 40 mg every other week plus standard antirheumatic therapy <i>Control group:</i> Placebo plus standard antirheumatic therapy</p> <p>Outcome: <i>Safety</i> assessed by types and frequencies of adverse events, physical examination findings and standard laboratory test results <i>Efficacy</i> assessed by ACR 20, ACR 50 and ACR 70 changes from baseline observed at week 24.</p> <p>Observation time: 24 weeks</p>	<p>Results: A total of 578 (90.9%) patients completed the study. Twenty-eight (8.8%) patients in the adalimumab group and 30 (9.4%) in the placebo group discontinued treatment: Nine (2.8% patients in the adalimumab group and 8 (2.5%) in the placebo group because of adverse events. At week 24 an ACR 20 response was achieved by 53.63% of the adalimumab patients versus 35.18% of the placebo treated patients. The corresponding ACR 50 and 70 responses were 29.50% versus 11,85% and 14.17% versus 3.70%.</p> <p><i>Adverse events:</i> The rates of adverse events, serious adverse events, leading to withdrawal, as well as rates of infection and serious infections, were statistically similar between the adalimumab and placebo groups. The only most frequently reported ($\geq 5\%$) adverse event that occurred significantly in greater proportions of adalimumab-treated patients were injection-site reactions, rash at site other than injection site and back pain.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Adalimumab appears to be a safe and effective therapeutic option for patients with active RA who have an inadequate response to standard antirheumatic therapy , including one or more traditional DMARD, corticosteroids, NSAID, and analgetics</p>	<p>Comments: The study was funded by Abbot Laboratories.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country van de Putte et al. 2003, The Netherlands</p> <p>Journal: Annals of the Rheumatic Diseases 62: 1168-77</p> <p>Title: Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study.</p> <p>Aims: To evaluate efficacy, dose response, safety and tolerability of adalimumab (D2E7) in disease modifying antirheumatic drug (DMARD) refractory patients with longstanding active rheumatoid arthritis (RA).</p>	<p>Study design: Randomised, double blind, placebo controlled, phase II study. Multicenter study (conducted at 25 sites in 9 European countries.)</p> <p>Population: 284 patients with active RA with an inadequate response to DMARD. <i>Studygroup:</i> Gr 1: n=72, mean age 53 Gr 2: n=70, mean age 52 Gr 3: n=72, mean age 53 <i>Controlgroup:</i> n=70, mean age 50 None of the groups with concomitant DMARDs. Mean disease duration were 10 years for all groups.</p> <p>Intervention: <i>Studygroup:</i> Gr 1: Adalimumab 20 mg s.c. weekly Gr 2: Adalimumab 40 mg s.c. weekly Gr 3: Adalimumab 80 mg s.c. weekly <i>Controlgroup:</i> Placebo s.c weekly</p> <p>Primary efficacy outcome: -ACR20 response at week 12 Secondary efficacy outcome: -ACR50 and 70 response at week 12.</p> <p>Observation time: 12 weeks</p>	<p>Results: 233 patients completed the study: 186 (87%) in the adalimumab group and 47 (67%) in the placebo group. At week 12: -Achieved ACR20 response: Gr 1 (20 mg): 36 (51%) Gr 2 (40 mg): 40 (57%) Gr 3 (80 mg): 39 (54%) Controlgr: 7 (10%) ($p \leq 0.001$ for all comparisons) -Achieved ACR50 response: Gr 1: 17 (24%) Gr 2: 19 (27%) Gr 3: 14 (19%) Controlgr: 1 (1%) ($p \leq 0.001$ for all comparisons). -Achieved ACR70 response: Gr 1: 8 (11%) Gr 2: 7 (10%) Gr 3: 6 (8%) Controlgr: 0% ($p \leq 0.05$ for all comparisons) <i>Adverse events:</i> Serious infections occurred in 4 (2%) in the adalimumab dose groups. Injection site reactions reported in Gr 1: 21 (29%), Gr 2: 16 (23%) and Gr 3: 21 (29%) versus controlgr 4 (6%) ($p \leq 0.01$ placebo for all comparisons).</p> <p>Conclusion as stated by the authors: Adalimumab given as monotherapy to patients with longstanding, severe RA refractory to traditional DMARDs produced a rapid, sustained response and was safe and well tolerated, with no dose limiting side effects.</p>	<p>Comments: This study also included other secondary outcomes such as tender and swollen joints, patient pain assessment, patient and physician global assessment, the Health Assessment Questionnaire (HAQ), ESR and CRP.</p> <p>This study was supported by Abbott Laboratories. Two of the co-writers (Beck and Kupper) are employed by Abbott Laboratories.</p> <p>The randomisation procedure is not described.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Weinblatt ME et al. 2003, USA</p> <p>Journal Arthritis and Rheumatism 48:35-45</p> <p>Title: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. (The ARMADA Trial).</p> <p>Aims: To test whether administration of adalimumab to patients who were not responding adequately to methotrexate would achieve additional benefit and whether the adalimumab plus methotrexate combination would be safe and well tolerated.</p>	<p>Study design: RCT. Double-blind, placebo controlled trial. Multicenter study: 35 sites (USA, Canada).</p> <p>Population: 271 patients fulfilling the ACR criteria for rheumatoid arthritis and with active disease. Mean age: 55.5 years. Mean duration of disease activity: 12.3 years.</p> <p><i>Studygroup: n=209</i> <i>Controlgroup: n=62</i></p> <p>Intervention: <i>Studygroup: :</i> 3 arms (adalimumab given subcutaneously every other week and concomitant methotrexate (MTX) therapy): I. MTX plus adalimumab 20 mg. (n=69) II. MTX plus adalimumab 40 mg. (n=67) III. MTX plus adalimumab 80 mg. (n=73)</p> <p><i>Controlgroup:</i> Receiving methotrexate plus placebo.</p> <p>At week 16: patients who have failed to meet or to maintain an ACR20 response but had received study drug (adalimumab or placebo) for at least 16 weeks were eligible to remain in the study or to roll over to an open-label continuation study with adalimumab.</p> <p>Outcome: Primary efficacy end point: the American College of Rheumatology criteria for 20 % improvement (ACR20) at 24 weeks. Secondary efficacy endpoints included the ACR50 and the ACR70 response rates and improvements in ACR core set of disease activity measures for RA clinical trials.</p> <p>Observation time: 24 weeks.</p>	<p>Results: 161 of 271 patients completed the 24 weeks. An ACR20 response at week 24 was achieved by a significantly greater proportion of patients in the 20 mg, 40 mg and 80 mg adalimumab plus MTX groups (47.8 %, 67.2 % and 65.8 %) than in the placebo plus MTX group (14.5 %) ($p < 0.001$). ACR50 response rates with 20, 40 and 80 mg adalimumab dosages (31.9 %, 55.2 % and 42.5 %) were significantly greater than with placebo (8.1 %) ($p=0.003$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$). The 40 mg and 80 mg doses of adalimumab were associated with an ACR70 response (26.9 % and 19.2 %) that was statistically significantly greater than with placebo (4.8 %) ($p < 0.001$ and $p = 0.020$). Responses were rapid, with the greatest proportion of adalimumab- treated patients achieving an ACR20 response at the first scheduled visit (week 1).</p> <p><i>Adverse events:</i> Adalimumab was well tolerated. The numbers of patients with treatment-emergent adverse events were similar between the adalimumab plus MTX group (2.16/patient-year) and the placebo plus MTX group (2.33/patient-year). A total of 15.3 % of the adalimumab-treated patients and 3.2 % of placebo-treated patients reported adverse events categorized as “injection site reaction”. Infections occurred at a similar rate in the adalimumab-treated (1.55/patient- year) and the placebo-treated (1.38/patient-year) patients.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The addition of adalimumab at a dosage of 20 mg, 40 mg or 80 mg administered subcutaneously every other week to long-term MTX therapy in patients with active rheumatoid arthritis provided significant, rapid and sustained improvement in disease activity over 24 weeks compared with MTX plus placebo.</p>	<p>Comments: 110 patients did not complete the study.</p> <p>The ARMADA Trial was supported financially by Abbott laboratories and Knoll Pharmaceuticals. Three of the co-authors are employed by Abbott laboratories. The author and 4 of the co-authors have received honoraria from Abbott.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Weisman et al.; 2003; USA and Canada</p> <p>Journal: Clin Therapeutics (25) 6;1700-1721</p> <p>Title: 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.</p> <p>Aims: To investigate the efficacy, pharmacokinetics and safety profile of adalimumab, a full human anti-TNF alpha monoclonal antibody, when added to continuing methotrexate therapy.</p>	<p>Study design: Phase I: Randomised dose- titration study of a 4-week double-blind placebo-controlled treatment phase. Phase II: 26 month open-label continuation phase. Multicenter study conducted at centers in the United States and Canada.</p> <p>Population: 60 patients with active RA who had an inadequate response to MTX.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Phase I: Two single doses of either adalimumab: Gr. 1: 0,25 mg/kg i.v. + MTX n=9 Gr. 2: 0,5 mg/kg i.v. + MTX n=9 Gr. 3: 1 mg/kg i.v. + MTX n=9 Gr. 4: 3 mg/kg i.v. + MTX n=9 Gr. 5: 5 mg/kg i.v. + MTX n= 9 <i>Control group:</i> Placebo + MTX n=15 Phase II: 1 of the doses of adalimumab every other week or monthly for 18 months. Then the patients were switched to adalimumab 40 mg i.v. or sc. every other week or monthly.</p> <p>Primary efficacy outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In phase 1 ACR20 response at 24 hours and on days 8, 15, 22 and 29. - In phase 2 ACR20 on entry into the phase, monthly during the first 6 months, every other month between months 6 and 18 and at months 22 and 26. <p>Observation time: 4 weeks + 26 months.</p>	<p>ACR20 on at least 1 assessment within 4 weeks after study drug administration.</p> <p>Gr. 1: 0,25 mg 5 (55,6%) *</p> <p>Gr. 2: 0,5 mg 8 (88,9%) *</p> <p>Gr. 3: 1 mg 4 (44,4%) *</p> <p>Gr. 4: 3 mg 7 (77,8%) *</p> <p>Gr. 5: 5 mg 5 (55,6%) *</p> <p>All doses 29 (64,4%) *</p> <p>Placebo 4 (26,7%)</p> <p>* P≤ 0,05 versus placebo based on 95% CI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Responses were rapid with 10 of 45 (22,2%) of patients achieving ACR20 response within 24 hours. - The response was generally maintained in all patients after the switch to a fixed dose. - The plasma concentrations Cmax and AUC values for adalimumab increased proportionally with an increase in dose indicating that adalimumab exposure increased proportionally with increasing dose. - The mean apparent terminal T½ ranged from 15-19 days. - AUC of MTX was not significantly affected by coadministration of adalimumab. <p><i>Serious adverse events:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Septic arthritis of the hip and soft tissue infection of the heel in the same patient in the adalimumab group. - The majority (88,1%) of patients experienced a nonserious infection. <p>Conclusion as stated by the authors:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The addition of adalimumab to continuing MTX therapy produces clinical improvement in most patients and provides long-term benefit while being reasonably well tolerated. Adalimumabs long terminal t½ of 15 to 19 days supports every-other-week dosing. - The clearance of adalimumab is not dose dependent. - Adalimumab had no significant effect on the pharmacokinetics of MTX. 	<p>Comments: This study also included other outcomes such as ACR50 and ACR70, tender and swollen joints, patients pain assessment, patient and physician global assessments, erythrocyte sedimentation rate.</p> <p>Number of drop-outs and the most frequent reason for withdrawal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - One placebo recipient decided not to continue into the open-label phase because of lack of efficacy. - 19 of 59 patients (32,2%) withdrew during the continuation phase: <ul style="list-style-type: none"> ▪ lack of efficacy n=10 ▪ adverse events n=3 ▪ withdrawal of consent n=3 ▪ loss to follow- up n=3 - By the end of phase 2 all 40 remaining patients were receiving adalimumab. <p>This study was supported by Abbot laboratories. Several of the authors have served as consultants or speakers for Abbott Laboratories.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Study	Study characteristics	Results	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Keystone et al. 2004, Canada</p> <p>Journal: Arthritis and rheumatism</p> <p>Title: 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.</p> <p>Aims: To investigate the ability of adalimumab to inhibit the progression of structural joint damage, reduce the signs of symptoms and improve physical function in patients with active RA receiving concomitant treatment with MTX.</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Multicenter study (conducted at 89 sites in the USA and Canada).</p> <p>Population: 619 patients with active RA who had an inadequate response to MTX.</p> <p><i>Study group:</i> Gr. 1: n= 207; mean age 56 Gr. 2: n=212; mean age 57 <i>Control g.:</i> n= 200; mean age 56 years</p> <p>Mean disease duration were 11 years for all groups.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Gr. 1: Adalimumab s.c. 40mg every other week + MTX Gr. 2: Adalimumab s.c. 20mg weekly + MTX <i>Control group:</i> Placebo + MTX</p> <p>Primary efficacy outcome: - ACR20 response at week 24 - Change in modified sharp score at week 52 - Change in HAQ at week 52</p> <p>Observation time: 52 weeks</p>	<p>At week 52: - Achieved ACR20 response: Gr. 1(40 mg): 59% (63% in week 24) Gr. 2(20 mg): 55% (61% in week 24) Control gr.: 24% (30% in week 24) ($p \leq 0.001$ for each comparison)</p> <p>- Statistically significant less radiographic progression (measured by change in TSS) in the patients receiving adalimumab compared with placebo group (mean \pmSD change): Gr.1 (40 mg): 0.1 ± 4.8; Gr.2 (20 mg): 0.8 ± 4.9 Control gr. : 2.7 ± 6.8 ($p \leq 0.001$ for each comparison)</p> <p>- Statistically significant improvement in physical function as measured by the HAQ in groups receiving adalimumab (both groups) compared to placebo group (mean change in HAQ score): Gr. 1 (40 mg): -0.59 Gr. 2 (20 mg): -0.61 Controlgr. -0.25 ($p \leq 0.001$ for each comparison)</p> <p><i>Serious adverse events:</i> Serious infections: 3.8% (adalimumab) and 0.5% (placebo)</p> <p>Conclusion as stated by the authors: The addition of adalimumab (40 mg e.o.w. or 20 mg weekly) to the MTX regimen in pts partially responsive to MTX provides additional benefit, with inhibition of the progression of structural joint damage, reduction in the signs and symptoms and improvement in physical function and health-related quality of life.</p>	<p>Comments: This study also included other outcomes such as: ACR50/70, tender and swollen joints, patients pain assessment, patient and physician global assessments, CRP.</p> <p>Number of drop-outs and the most frequent reason for withdrawal: Group 1 (40 mg): 48/207 (26; adverse events) Group 2 (20 mg): 44/212 (16; adverse events) Control group (placebo): 60/200 (23; lack of efficacy)</p> <p>This study was supported by Abbot Laboratories. Several of the authors own stocks in, have served as consultants to or are applied by Abbot Laboratories.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Rau R et al 2004, Germany</p> <p>Journal: Scand. J Rheumatol 33; 145-53</p> <p>Title: Rapid alleviation of sign and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate</p> <p>Aims: To assess the magnitude, onset, and duration of response with intravenous (i.v.) and subcutaneous (s.c.) adalimumab combined with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) despite previous MTX therapy.</p>	<p>Study design: Randomised, placebo-controlled, double-blind, Phase 1 study. Multicenter study (four study centres).</p> <p>Population: 54 eligible patients aged ≥ 18 years with active RA despite treatment with stable dose of MTX</p> <p><i>Study group:</i> Gr. 1: n=18; mean age 52 Gr. 2: n=18; mean age 53 <i>Control g:</i> n= 18; mean age 54 years Mean disease duration were 11 years for all groups.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Gr. 1: Adalimumab 1 mg/kg i.v. (plus placebo s.c. injections) + MTX Gr. 2: Adalimumab 1 mg/kg s.c. (plus i.v. placebo.) + MTX <i>Control group:</i> Placebo (both s.c. and i.v.) + MTX Totally, 2 injections were given: One at baseline, the second after a minimum of 4 weeks in patients with a loss or absence of a moderate EULAR response. Patients with still a moderate EULAR response received the second injection after 3 months.</p> <p>Primary efficacy outcome: EULAR response criteria (based on DAS, and ACR response criteria) <i>Moderat</i> EULAR response: DAS decrease from baseline of >1.2 to a DAS of >2.4 or a</p>	<p>At week 29:</p> <p>- Achieved Moderate EULAR response: Gr. 1 (Adalimumab i.v.): 83% ($p \leq 0.05$ versus placebo) Gr. 2 (Adalimumab s.c.): 61% Control gr (Placebo): 44%</p> <p>-Achieved good EULAR response Gr. 1: 11% Gr. 2 : 17% Control g: 0%</p> <p>ACR20 response Gr. 1: 72% ($p \leq 0.01$ versus placebo) Gr. 2: 67% ($p \leq 0.05$ versus placebo) Control g: 28%</p> <p>ACR50 response Gr. 1: 11% Gr. 2: 17% Control g: 0%</p> <p>Onset of response By day 15 after injections 1 and 2 significant moderate EULAR and ACR20 response rates were observed for both Gr. 1 and Gr.2 ($p \leq 0.05$ for both groups compared with placebo) Length-of-treatment effect (time interval between injections, mean, minimum time allowed was 4 weeks) Gr. 1: 42 days Gr.2: 38 days Control g.: 28 days Serious adverse events: No patients were withdrawn because of adverse events.</p> <p>Conclusion as stated by the authors: Adalimumab combined with stable doses of MTX provides significant improvements in disease activity in patients with RA who inadequately respond to MTX. Subcutaneously administered and i.v. adalimumab had comparable therapeutic effects, with s.c. administration appearing to provide a response that was as great ,</p>	<p>Comments: In the study also other outcomes included were: Tender joint count; Ritchie Articular Index; swollen joint count (44 joints); patients assessment of pain; both patients and physicians global assessment of disease activity; the Health Assessment Questionnaire (HAQ); CRP; ESR</p> <p>The study was not powered to detect differences between the i.v. and s.c. adalimumab groups.</p> <p>The randomisation procedure is not described.</p> <p>The study was supported financially by Abbot Laboratories. Three of the co-authors are employed by Abbot Laboratories.</p> <p>Quality of the study: High</p>

	<p>DAS decrease from baseline of >0.6 but ≤ 1.2 to a DAS of ≤ 3.7. <i>Good</i> EULAR response: >1.2 -point decrease in baseline DAS to a DAS of ≤ 2.4. ACR20 and ACR50 responses were also assessed Observation time: 29 weeks</p>	<p>as rapid, and as enduring as that with i.v. administration.</p>	
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Van de Putte et al. 2004, Netherlands</p> <p>Journal: Annals of the Rheumatic Diseases 63; 508-16</p> <p>Title: Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed</p> <p>Aims: To evaluate the efficacy and safety of adalimumab monotherapy given as subcutaneous injections in patients with active RA for whom treatment with at least one DMARD had failed</p>	<p>Study design: Randomised double-blind, placebo-controlled study. Multicenter study (52 centres in Europe, Canada and Australia)</p> <p>Population: 544 patients with active RA for whom treatment with at least one DMARD had failed</p> <p><i>Studygroup:</i> Gr. 1: n=106; mean age 53 Gr. 2: n=112; mean age 54 Gr. 3: n=113; mean age 53 Gr. 4: n=103; mean age 52</p> <p><i>Controlgr.:</i> n=110; mean age 54</p> <p>Intervention: <i>Studygroup:</i> Gr. 1: adalimumab s.c. 20 mg e.o.w.. Gr. 2: adalimumab s.c. 20 mg weekly Gr. 3: adalimumab s.c. 40 mg e.o.w. Gr. 4: adalimumab s.c. 40 mg weekly</p> <p><i>Controlgr.:</i> placebo</p> <p>Primary efficacy outcome: ACR20 response at week 26</p> <p>Observation time: 26 weeks</p>	<p>Results: Achieved ACR20 response at week 26: Gr. 1: 36 %, Gr. 2: 39 %, Gr. 3: 46 %, Gr. 4: 53 %, Controlgr.: 19 % (p≤0,01 for each comparison vs. placebo)</p> <p>Achieved ACR50 response at week 26: Gr. 1: 19 %, Gr. 2: 21 %, Gr. 3: 22 %, Gr. 4: 35 %, Controlgr.: 8 % (p≤0,05 for each comparison vs. placebo)</p> <p>Achieved ACR70 response at week 26: Gr. 1: 9 %, Gr. 2: 10 %, Gr. 3: 12 %, Gr. 4: 18 %, Controlgr.: 2 % (p≤0,05 for each comparison vs. placebo)</p> <p><i>Serious Adverse events:</i> 12,2 % adalimumab and 14,5 % placebo (no statistically significant difference)</p> <p><i>Serious infections:</i> 2,3 % adalimumab and 0 % placebo (no statistically significant difference)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Among patients with RA for whom previous DMARD treatment had failed, adalimumab monotherapy achieved significant, rapid and sustained improvements in disease activity and improved physical function while being safe and well tolerated.</p>	<p>Comments: This study also included other outcomes such as: - Improvements in ACR components (tender and swollen joints, patient and physicians global assessment of disease activity, patients assessment of pain, CRP, Disability Index of HAQ) - DAS28 and EULAR moderate and good response</p> <p>Number of drop-outs and the most frequent reason for withdrawal: Gr. 1: 38/106 (36 %), 31 lack of efficacy Gr. 2: 33/112 (29 %), 27 lack of efficacy Gr. 3: 32/113 (28 %), 20 lack of efficacy Gr. 4: 15/103 (15 %), 10 lack of efficacy Controlgr.: 62/110 (56 %), 56 lack of efficacy</p> <p>Financial support for the study was provided by Abbott GmbH Germany and Abbott Laboratories USA. Four of sixteen authors was employed by Abbott.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Breedveld et al.; 2006, Multi-national</p> <p>Journal: Arthritis and rheumatism 54: 26-37</p> <p>Title: 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</p> <p>Aims: To compare the efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy or adalimumab monotherapy in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis (RA) who had not previously received MTX treatment</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, active comparator/placebo controlled trial. Multi-center study (conducted at 133 sites in Australia, Europe and North America).</p> <p>Population: 799 patients with early RA not previously treated with MTX.</p> <p><i>Study group:</i> Gr. 1: n= 268; mean age 52 y; mean disease duration 0.7 ±0.8 Gr. 2: n=274; mean age 52, mean disease duration 0.7 ±0.8</p> <p><i>Control group:</i> n=257; mean age 52; mean disease duration 0.8 ±0.9</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Gr. 1: Adal. sc 40 mg every other week + MTX (7.5 - 20 mg/week) weekly Gr. 2: Adal. sc 40 mg every other week + Placebo weekly</p> <p><i>Control group:</i> Placebo + MTX (7.5-20 mg/week) weekly</p> <p>Primary efficacy outcomes: At year 1: - Achieved ACR50 - Mean change from baseline in the modified total Sharp score</p> <p>Observation time: 2 years</p>	<p>Results: Combination therapy was superior to both MTX and adalimumab monotherapy in all outcomes measured. Achieved ACR50 at year 1: Gr. 1: 62 % Gr. 2: 41 % Control: 46 % P<0.001 (gr. 1 vs. Gr. 2 and vs. control)</p> <p>Achieved ACR50 at year 2: Gr. 1: 59 % Gr. 2: 37 % Control: 43 % P<0.001 (gr. 1 vs. gr. 2 and vs. control)</p> <p>Radiographic progression at year 1 and year 2: Gr. 1: 1,3 and 1,9 Sharp units Gr. 2: 3,0 and 5,5 Sharp units Control: 5,7 and 10,4 Sharp units P<0.002 (gr. 1 vs. gr. 2 and vs. control)</p> <p><i>Adverse events:</i> (No. of events per 100 pts-years) Serious a.e.: Gr.1: 18,5 Gr. 2: 21.1 Controlgr.: 15.9</p> <p>Serious infections: Gr.1: 2,9* Gr. 2: 0,7 Controlgr.: 1,6 * p<0.05 vs. adalimumab monotherapy</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In this population of patients with early aggressive RA, combination therapy with adalimumab plus MTX was significantly superior to either MTX alone or adalimumab alone in improving signs and symptoms of disease, inhibiting radiographic progression, and effecting clinical remission.</p>	<p>Comments: This study also included other outcomes: DAS28, HAQ DI, ACR20/70/90 response.</p> <p>Number of drop-outs: Gr. 1: 65 (32 due to a.e., 13 due to lack of efficacy) Gr. 2: 107 (26 due to a.e., 52 due to lack of efficacy) Control: 88 (19 due to a.e., 46 due to lack of efficacy)</p> <p>This study was supported by Abbot laboratories. Several of the authors were either applied by or have received consulting fees or honoraria from the companies.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

RA- etanercept:

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Moreland et al. 1996 USA</p> <p>Journal: Journal of rheumatology 23:1849-55</p> <p>Title: Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis</p> <p>Aims: To determine the safety and pharmacokinetics of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein (rhTNFR:Fc) administered as a single intravenous (iv) loading dose followed by subcutaneous (sc) maintenance injections twice weekly for one month in patients with refractory rheumatoid arthritis (RA).</p>	<p>Study design: A double blind, single center study</p> <p>Population: 16 patients with active refractory RA <i>Study group:</i> Gr. 1: n=3, mean age 56 y, mean disease duration 5 y Gr. 2: n=3, mean age 38 y, mean disease duration 4 y Gr. 3: n=3, mean age 53 y, mean disease duration 5 y Gr. 4: n=3, mean age 62 y, mean disease duration 6 y <i>Control group:</i> n=4, mean age 54 y, mean disease duration 20 y</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Gr. 1: Etan. 4 mg/m2 single iv injection followed by 2 mg/m2 twice weekly Gr. 2: Etan. 8 mg/m2 single iv injection followed by 4 mg/m2 twice weekly Gr. 3: Etan. 16 mg/m2 single iv injection followed by 8 mg/m2 twice weekly Gr. 4: Etan. 32 mg/m2 single iv injection followed by 16 mg/m2 twice weekly <i>Control group:</i> Placebo single iv injection followed by sc injection twice weekly</p> <p>Outcomes: Painful and swollen joints, morning stiffness ESR, CRP</p> <p>Observation time: 4 weeks</p>	<p>Results: There was no clear cut dose response among the treatment groups. At Week 4, there was 45% mean improvement in total pain and total joint scores in patients receiving active drug (n = 12), compared to 22% mean improvement in patients receiving placebo (n = 4). C-reactive protein (CRP) levels decreased substantially in patients treated with drug compared to placebo, 30 % vs. 13%, respectively. The decrease in CRP was most pronounced in the highest dose group.</p> <p><i>Adverse events:</i> There were no serious adverse effects Drug related events included mild injection site reactions in 4 patients that did not necessitate discontinuation of the drug.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: This initial experience with rhTNFR:Fc fusion protein in RA justifies further evaluation of this agent in a larger placebo controlled trial.</p>	<p>Comments: This study was supported in part by Immunex Corporation. Some of the authors were applied by Immunex Corporation.</p> <p>Number of drop-outs: none</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Moreland et al., 1997 United states and Canada</p> <p>Journal: NEJM 337: 141-7</p> <p>Title: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein.</p> <p>Aims: To evaluate the safety and efficacy of a novel TNF antagonist - a recombinant fusion protein that consists of the soluble TNF receptor (p75) linked to the Fc portion of human IgG1 (TNFR:Fc).</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo controlled trial. Multicenter study</p> <p>Population: 180 patients with refractory rheumatoid arthritis</p> <p><i>Study group:</i> Gr. 1: n=46; mean age 54 y; mean disease duration 76 % > 5 y Gr. 2: n=46; mean age 52 y; mean disease duration 80 % > 5 y Gr. 3: n=44; mean age 52 y; mean disease duration 80 % > 5 y</p> <p><i>Control group:</i> n=44; mean age 55 y; mean disease duration 71 % > 5 y</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Gr. 1: Etanercept sc 0.25mg/m2 twice weekly Gr. 2: Etanercept sc 2mg/m2 twice weekly gr. 3: Etanercept sc 16mg/m2 twice weekly</p> <p><i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Outcomes: Among others: no. of swollen and tender joints, morning stiffness, physicians and patients assessment, pain HAQ, ESR, C.-reactive protein.</p> <p>Observation time: 3 months</p>	<p>Results: - At three months, 75 percent of the patients in the group assigned to 16 mg of TNFR:Fc per square meter had improvement of 20 percent or more in symptoms, as compared with 14 percent in the placebo group (P<0.001).</p> <p>- in the group assigned to 16 mg per square meter, the mean percent reduction in the number of tender or swollen joints at three months was 61 percent, as compared with 25 percent in the placebo group (P<0.001).</p> <p><i>Adverse events:</i> The most common adverse events were mild injection-site reactions and mild upper respiratory tract symptoms. There were no dose-limiting toxic effects, and no antibodies to TNFR:Fc were detected in serum samples.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In this three-month trial TNFR:Fc was safe, well tolerated, and associated with improvement in the inflammatory symptoms of rheumatoid arthritis.</p>	<p>Comments: Number of drop-outs: One withdrawal due to mild injection site reaction related to TNFR:Fc</p> <p>This study was supported by Immunex Corporation. Several of the authors are applied by or have served as consultants to Immunex Corporation.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Moreland et al., 1999, North America</p> <p>Journal: Annals of internal medicine 130: 478-486</p> <p>Title: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis</p> <p>Aims: The authors have previously performed a phase II study of 3 months duration. The aim of this study was to further define clinical activity of etanercept over a longer treatment period and to establish a simplified dosing schema.</p>	<p>Study design: Randomised, double blind, placebo controlled study. Conducted at 13 centres in North America</p> <p>Population: 234 patients with RA who had an inadequate response to DMARDs</p> <p><i>Studygroups:</i> Gr. 1: n=76; mean age: 53 y; mean disease duration 13 y Gr. 2: n=78; mean age: 53 y; mean disease duration 11 y</p> <p><i>Controlgroup:</i> n= 80; man age 51 y; mean disease duration 12 y</p> <p>Intervention: <i>Studygroups:</i> Gr. 1: Etanercept s.c. 10 mg twice weekly Gr. 2 Etanercept s.c. 25 mg twice weekly</p> <p><i>Controlgroup:</i> Placebo s.c. twice weekly</p> <p>Primary efficacy endpoints: ACR20 and ACR50 response at 3 and 6 months.</p> <p>Observation time: Duration of treatment and follow up: 6 months</p>	<p>Results:</p> <p>- Achieved ACR20 response at 3 months: Gr. 1 (10 mg): 45% (p 0.003) Gr. 2 (25 mg): 62% (p<0.001) Controlgr.: 23 %</p> <p>- Achieved ACR50 response at 3 months: Gr. 1 (10 mg): 13% (p>0.2) Gr. 2 (25 mg): 41% (p<0.001) Controlgr.: 8%</p> <p>- Achieved ACR20 response at 6 months: Gr. 1 (10 mg): 51% (p<0.001) Gr. 2 (25 mg): 59% (p<0.001) Controlgr.: 11%</p> <p>- Achieved ACR50 response at 6 months: Gr. 1 (10 mg): 24% (p<0.001) Gr. 2 (25 mg): 40% (p<0.001) Controlgr.: 5%</p> <p><i>Most frequent adverse events:</i> Injections site reaction: Gr 1 (10 mg): 43% Gr.2 (25 mg): 49% Controlgr.: 13%</p> <p>Upper respiratory tract infection: Gr 1 (10 mg): 29% Gr.2 (25 mg): 33% Controlgr.: 16%</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Etanercept can safely provide rapid, significant, and sustained benefit in patients with active rheumatoid arthritis.</p>	<p>Comments:</p> <p>- This study also included other outcomes: ACR70 at 3 and 6 months, percentage change from baseline at 3 and 6 months in the following: tender joint count, swollen joint count, duration of morning stiffness, patient's global assessment, physician's global assessment, patient's assessment of pain, quality of life, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level.</p> <p>Number of drop-out and the most frequent reason for withdrawal: Gr.1 (10 mg): n=24 (16; lack of efficacy) Gr.2 (25 mg): n=19 (12; lack of efficacy) Controlgr.: n=54 (42; lack of efficacy)</p> <p>- Immunex Corp., coordinated the design, conduct and reporting of the study. Five of the authors are employees of Immunex Corp.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Weinblatt et al; 1999</p> <p>Journal: The New England Journal of Medicine 340: 253-9</p> <p>Title: A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate</p> <p>Aims: To determine whether Etanercept combined with methotrexate could diminish disease activity in patients who still had active rheumatoid arthritis despite long-term methotrexate treatment.</p>	<p>Study design: Randomised, double blind, placebo controlled study.</p> <p>Population: 89 patients with active RA who had an inadequate response to MTX.</p> <p><i>Studygroups:</i> n=59; mean age 48 years</p> <p><i>Controlgroup:</i> n= 30; mean age 53 years</p> <p>Mean disease duration were 13 years for both groups.</p> <p>Intervention: <i>Studygroup:</i> Etanercept s.c. 25 mg twice weekly + MTX)</p> <p><i>Control group:</i> Placebo + MTX</p> <p>Primary efficacy endpoints: ACR20 response at week 24</p> <p>Observation time: 24 weeks</p>	<p>Results: Achieved ARC20 response at 24 weeks: Studygr.: 71% Controlgr.: 27% (p<0.001)</p> <p>Achieved ARC50 response at 24 weeks: Studygr.: 39% Controlgr.: 3% (p<0.001)</p> <p>Achieved ARC70 response at 24 weeks: Studygr.: 15% Controlgr.: 0% (p 0.03)</p> <p><i>Most frequent adverse events:</i> Infection: 63% in the control gr. and 51% in the study group (p 0.37)</p> <p>Reactions at the injection site was the only event that occurred significantly more often in the study group than in the control group (42% in the study group vs 7% in the control group; p<0.001)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In patients with persistently active RA, the combination of etanercept and MTX was safe and well tolerated and provided significantly greater clinical benefit than MTX alone.</p>	<p>Comments: This study also included other outcomes such as: Number of tender and swollen joints, physicians and patient's assessment, pain, morning stiffness, disability index, Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein. Patients in the study group had significantly greater improvement in all these outcomes compared to the control group.</p> <p>Number of drop-outs and reason for withdrawal: - Study group: 2 (3%); due to adverse events unrelated to etanercept. - Control group: 6 (20%); 4 due to lack of efficacy, 1 due to myocardial infarction and 1 was lost to follow-up.</p> <p>This study was supported by Immunex. Some of the authors have served as consultants to or are applied by Immunex.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Bathon et al 2000; United States and Canada</p> <p>Journal: NEJM 343:1586-93</p> <p>Title: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis</p> <p>Aims: To compare the efficacy and safety of etanercept and MTX in patients with early rheumatoid arthritis.</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Multicenter study (conducted at 60 centers in the USA and Canada)</p> <p>Population: 632 patients with early active RA not previously treated with MTX.</p> <p><i>Study group:</i> Gr. 1: n=208; mean age 50 y; mean disease duration 11 months Gr. 2: n=207; Mean age 51 y; mean disease duration 12 months</p> <p><i>Control group:</i> n=217; mean age 49 y; mean disease duration 12 months</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Gr. 1: Etanercept sc 10 mg twice weekly + placebo Gr. 2: Etanercept sc 25 mg twice weekly + placebo <i>Control group:</i> MTX sc + placebo</p> <p>Primary outcome: - ACR-N for the first six months - ACR20/50/70 - change in Sharp scores over a period of 12 months</p> <p>Observation time: 12 months</p>	<p>Results: Patients who received the 25-mg dose of etanercept had a more rapid rate of improvement, with significantly more patients having 20 percent, 50 percent, and 70 percent improvement in disease activity during the first six months (P<0.05).</p> <p>Mean increase in the erosion score during the first 6 months: Gr. 2: 0.30 and 0.47 Controlgr.:0.68 and 1.03 (P= 0.001 and P=0.002).</p> <p>Among patients who received the 25-mg dose of etanercept, 72 percent had no increase in the erosion score, as compared with 60 percent of patients in the methotrexate group (P=0.007).</p> <p><i>Adverse events:</i> In the group receiving 25 mg of etanercept had fewer adverse events (P=0.02) and fewer infections (P= 0.006) than the group that was treated with methotrexate.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: As compared with oral methotrexate, intravenous etanercept acted more rapidly to decrease symptoms and slow joint damage in patients with early active rheumatoid arthritis.</p>	<p>Comments: Number of drop-outs: Gr. 1: 42 (reasons: ae: 12, lack of efficacy: 15, other reasons: 15). Gr.2: 31 (reasons: ae: 11, lack of efficacy: 10, other reasons: 10). Control gr.: 45 (reasons: ae: 24, lack of efficacy: 8, other reasons: 13).</p> <p>This study was supported by Immunex. Several of the authors are either applied by or have received grants from, or served as consultants to Immunex and other companies that make products for use in patients with RA.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Keystone E.C et al.; 2004 USA</p> <p>Journal: Arthritis and Rheumatism 50(2):353-363</p> <p>Title: Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis</p> <p>Aims: To evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of 50 mg etanercept adm s.c. once weekly in adult pts with active RA</p>	<p>Study design: To phases; Phase I: Double blind, placebo controlled, 3 arms; 50 mg etanercept qw, 25 mg etanercept biw and placebo for 8 wks Phase II: Placebo group changed to 25 mg etanercept biw for next 8 wks, the two other groups unchanged</p> <p>Population: 18 yrs or more, RA met ACR criteria, active RA 6 or more TJC, 6 or more SJC at baseline, TNF naive, MTX max. dose 25 mg qw, prednisolone 10 mg pr day or less.</p> <p><i>Study group:</i> 214 pts (50 mg qw) + 153 pts (25 mg biw) No significant difference to</p> <p><i>Control group:</i> 53 pts (p>0.10) For the pharmacokinetics 26 pts 50 mg qw group, 18 pts in the 25 mg biw group</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> A: 50 mg Etanercept qw for 16 wks B: 25 mg Etanercept biw for 16 wks</p> <p><i>Control group:</i> Placebo for 8 wks then change to 25 mg etanercept biw for next 8 wks</p> <p>Outcome: ACR 20 (primary 50 mg qw vs placebo) ACR 50 and ACR 70,. + S-Etanercept by ELISA</p> <p>Observation time: 16 weeks</p>	<p>Results: Week 8: 50 mg etanerecept >> placebo (ACR 20 p< 0.0001) (ACR 50 p<0.03) (ACR 70?)</p> <p><i>Adverse events:</i> More AE in 25 mg biw group vs 50 mg qw group (asthenia, nausea and accidental injury) More SAE in etanercept groups, (12 vs 0)</p> <p>Conclusions: Etanercept 50 mg qw is as effective and tolerated as etanercept 25 mg biw when the to regimens are compared to each other, and etanercept reaches expected levels of efficacy compared to placebo over a period of 8 weeks.</p>	<p>Comments: The design of the study is probably made for answering two hypothesis, both the efficacy of etanercept 50 mg qw pr ce and to compare etanercept 50 mg to etanercept 25 mg biw both for efficacy and adverse events. A 25 mg qw arm should have been included.</p> <p>The study indicates no significant differences between the two etanercept groups at week 16. Pharmacokinetics; concentration time profile overlap between the two regimens.</p> <p>Randomisation is less described but it is confirmed that the groups were stratified by the MTX usage (approx 50% were MTX users) It is not clear if the joint counter is independent and blinded to the groups and the rest of the outcome measures, as it is unclear if this is also the same for the other efficacy measures.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Klareskog L et. al, 2004 Sweden, Netherlands, UK, Germany, Belgium, Spain, Czech republic, France, Greece, Portugal, Italy, Israel, Denmark, Finland.</p> <p>Journal: The Lancet 363(9410): 675-681</p> <p>Title: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial.</p> <p>Aims: Compare safety and efficacy of the combination of etanercept and methotrexate with the monotherapies in patients with RA who had failed previous DMARD therapy other than methotrexate.</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, parallel group study.</p> <p>Population: <i>Study groups:</i> Group 1: 223 patients, mean age 53,2 years, disease duration 6,3 years, previous drugs 2,3; previous mtx use 42% Group 2: 231 patients, mean age 52,5 years, disease duration 6,8 years, previous drugs 2,3; previous mtx use 44%</p> <p><i>Control group:</i> 228 patients, mean age 53,0 years, disease duration 6,8 years, previous drugs 2,3, previous mtx use 42%</p> <p>Intervention: <i>Study groups:</i> Group 1: Etanercept 25 mg s.cut twice per week and placebo orally Group 2: Etanercept plus methotrexate</p> <p><i>Control group:</i> Methotrexate 7,5 – 20 mg/week; placebo injections subcutaneously twice per week.</p> <p>Outcome: Efficacy: Numeric ACR-respons-area under the curve (AUC) at 24 weeks ACR20/50/70 responses, Disease activity score (DAS), Disability (HAQ) Radiographic: Change in modified total Sharp score (TSS)</p> <p>Observation time: 52 weeks</p>	<p>Results: <i>ACR-NAUC</i> Control group: 12,2%-years Gr 1: 14,7%-years (p=0,0034 vs control) Gr 2: 18,3%-years (p<0,0001 vs gr. 1 & control)</p> <p><i>ACR 20/50/70:</i> Gr 1: 76%/48%/24% Gr 2: 85%/69%/43% (all: p<0.0001 vs gr 1 and control) Control: 75%/43%/19%</p> <p><i>DAS:</i> Gr1, 2 and Control: 3,0/2,3/3,0 (p<0.0001 for gr 2 vs gr 1 and control) <i>Remission (DAS<1,6):</i> Gr1, 2 and Control: 16%, 35%, 13% (p<0.0001 (p=0,5 for gr 1 vs control))</p> <p><i>HAQ improvement:</i> Gr 1, 2 and control: 0,6, 1,0 and 0,7 (Gr 1 vs control ns)</p> <p><i>TSS:</i> Gr 1, 2 and control: 0,52, -0,54, 2,8 <i>Erosion /JSN:</i> Gr 1: 0,21/0,32, Gr 2: -0,30/-0,23 Control: 1,68/1,12</p> <p><i>Adverse events:</i> Similar between groups for infections, deaths (n=3) and malignancies (n=6).</p> <p>Conclusions: Combination treatment more efficacious than MTX or etanercept alone on clinical disease activity and radiologic progression of the disease.</p>	<p>Comments: Trial sponsored by Wyeth Research, collected and analyzed the data. Also involved in study design, interpretation of data and writing the publication</p> <p>Discontinuations: 160 patients Gr 1: 53; Gr 2: 69, Gr 3: 38 Adverse events the most common reason.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Lan et al; 2004, Taiwan</p> <p>Journal: J Formos Med Assoc 103: 618-623</p> <p>Title: 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.</p> <p>Aims: To compare the efficacy and safety of etanercept in combination with MTX and MTX alone in Taiwanese patients with active RA</p>	<p>Study design: Single centre, randomised, double blind placebo controlled study.</p> <p>Population: 58 patients with active RA despite MTX treatment</p> <p><i>Study group:</i> n=29; mean age 48 y</p> <p><i>Control group:</i> n=29; mean age 51 y</p> <p>Mean disease duration was not mentioned.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Etanercept s.c. 25 mg twice weekly + MTX</p> <p><i>Control group:</i> Placebo s.c. twice weekly + MTX</p> <p>Primary efficacy outcomes Number of swollen and tender joints at week 12 compared to baseline</p> <p>Observation time: 12 weeks</p>	<p>Results: At week 12: Reduction, compared with baseline, in the number of:</p> <p>1. Tender joints*: - Study gr.: reduction from 14.03 to 7.03 (=50% improvement) - Control gr.: reduction from 16 to 13.55 (=15% improvement) p=0,012</p> <p>2. Swollen joints*: - Study gr.: 8,55 (=65% improvement) - Control gr.: 3,86 (=27% improvement) p=0,017</p> <p>*0 to 28 joint assessment</p> <p><i>Adverse events:</i> - Most common adverse events; Pharyngitis: 31% in study group and 38% in control group. - Serious adverse events: viral pneumonia (1 pts in the study group) and bronchiolitis obliterans (1 pts in the control group)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Etanercept in combination with MTX was well tolerated and provided significantly more clinical benefit than MTX alone in Taiwanese patients with active RA</p>	<p>Comments: Secondary efficacy endpoints in this study included: both patients and physicians global assessment of disease activity, duration of morning stiffness, pain visual analog scale (VAS), the disability index of Health Assessment Questionnaire (HAQ), CRP values, efficacy variables and ACR20/50/70 responses.</p> <p>Few baseline characteristics were given.</p> <p>This study was sponsored by Wyeth-Ayerst (Asia) Ltd., Taiwan Branch. One of the authors was applied by the same company.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Lovell et al; 2000; USA</p> <p>Journal: New England Journal of Medicine 342(11):763-769.</p> <p>Title: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.</p> <p>Aims: To evaluate the safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular juvenile RA who did not tolerate or had an inadequate response to MTX.</p>	<p>Study design: Phase I: initial open-label phase Phase II: randomised, double-blind, placebo-controlled phase. Patients who responded to treatment in phase I entered phase II.</p> <p>Population (phase II): 51 children (4 to 17 years of age) with active polyarticular juvenile RA despite treatment with NSAIDs and MTX</p> <p><i>Study group:</i> N=25; mean age 9 y; mean disease duration 5 y <i>Control group:</i> N=26; mean age 12; mean disease duration 6 y</p> <p>Intervention: <u>Phase I (months 1 through 3):</u> All patients: etanercept s.c. 0.4 mg/kg twice weekly for up to 3 months <u>Phase II (months 4 through 7):</u> <i>Study group:</i> Etanercept s.c. 0.4 mg/kg twice weekly <i>Control group:</i> Placebo s.c. twice weekly</p> <p>Primary outcome: Number of patients with disease flare (disease flare is based on worsening of 30% or more in 3 of 6 response variables and a minimum of two active joints; the 6 response variable includes global assessment of severity of disease by the physician, global assessment of overall well being by the patient or parent, number of active joints, number of joint with limitation of motion, functional ability and erythrocyte sedimentation rate.</p> <p>Observation time: Phase II: 4 months</p>	<p>Results (phase II): Number of patients with disease flare: Study group: 7 (28%) Control group: 21 (81%) P=0.003</p> <p>The rates of flare remained consistently and significantly lower in the study group (p<0.001) after adjustment for the effects of baseline characteristics.</p> <p>Median time to disease flare: Study group: >116 days Control group: 28 days P<0.001</p> <p><i>Adverse events in phase II:</i> No significant differences between the two treatment groups in the frequency of adverse events. Injection site reaction occurred in one patient in each treatment group. Two pts tested positive for non-neutralising ab to etanercept.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Treatment with etanercept leads to significant improvement in patients with active polyarticular juvenile RA. Etanercept is well tolerated by paediatric patients.</p>	<p>Comments: Other outcome measures in this study included: articular severity score, duration of morning stiffness, degree of pain and CRP.</p> <p>Number of withdrawals in phase II: Study group: 6 pts (due to disease flare) Control group: 19 pts (1 due to parental refusal to allow continuation, 18 due to disease flare).</p> <p>This study was supported by Immunex Corporation. Some of the authors were either applied by or have served as consultants to Immunex Corporation.</p> <p>Quality of the study: High</p>

RA – infliksimab:

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Elliott MJ, Maini RN et al. 1994. England, Germany, Austria, The Netherlands.</p> <p>Journal: The Lancet 334; 1105-10</p> <p>Title: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis.</p> <p>Aims: Confirm efficacy and safety profile of cA2 in short-term treatment of Rheumatoid arthritis, and investigate the role of TNFα as a major regulatory cytokine in RA.</p>	<p>Study design: Randomised, double blind, placebo controlled study.</p> <p>Population: 73 patients with active, erosive rheumatoid arthritis and treatment failure with at least one anti-rheumatic drug.</p> <p><i>Studygroup:</i> Group 1: n=25; mean age 56,2 years; 2,8 previous drugs; dis duration 7,5 yrs Group 2: n=24; mean age 50,6 years; 3,1 previous drugs; dis duration 7,3 yrs <i>Controlgroup:</i> n=24; mean age 48,1 years; 3,7 previous drugs; dis duration 9,0 yrs</p> <p>Intervention: <i>Studygroup:</i> Gr 1: Single infusion, 1 mg/kg cA2 Gr 2: Single infusion, 10 mg/kg cA2 <i>Controlgroup:</i> Single infusion, placebo (saline)</p> <p>Outcome: Paulus 20% and 50% response Adverse events</p> <p>Observation time: 2 and 4 weeks</p>	<p>Results: Wk 2: Paulus 20% vs 50%: Placebo: 8% - 0% Gr 1: 60% - 44% Gr 2: 75% - 50% Wk 4: Paulus 20% vs 50%: Placebo: 8% - 8% Gr 1: 44% - 28% Gr 2: 79% - 58% Gr 2 > Gr 1 (p=0,0186 vs p= 0,045)</p> <p><i>Adverse events:</i> 1 pt (Gr 1) presented with probable pneumonia after 2 weeks 1 pt (Gr 2) presented pathological fracture of the clavicle after 1 week, unrelated to the treatment. Infection reported in 4/1 cA2 treated pts, versus 1 in the control group.</p> <p>Conclusions: Short term treatment generally well tolerated and effective. Prednisolone users behaved no differently. Best (rapid and sustained) improvements seen in the high-dose group. Slight increase in haemoglobin values in high-dose group might be caused by the TNF-blocking effect in bone marrow.</p>	<p>Comments: Individual assessments of disease activity parameters were made (SJC, TJC, ESR, CRP, Hb, WBC, platelets, morning stiffness, grip strength, fatigue, global dis activity pts and observer.</p> <p>The study was supported and funded by Centocor</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Maini et al. 1998, England, Netherlands, Germany, Scotland.</p> <p>Journal: Arthritis & Rheumatism 41(9):1552-63</p> <p>Title: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.</p> <p>Aims: Evaluate effectiveness, immunogenicity and safety of multiple treatments with cA2 (infliximab), with and without MTX (methotrexate)</p>	<p>Study design: Randomized, multicenter, placebo-controlled trial.</p> <p>Population: 101 patients with active RA, using MTX 7,5 – 15 mg/wk for a minimum 6 months.</p> <p><i>Study groups:</i> Gr 1: n=14; age 53,6; dis. dur. 14,3 yrs Gr 2: n=15; age 48,7; dis. dur. 7,6 yrs Gr 3: n=15; age 58,9; dis. dur. 12,1 yrs Gr 4: n=14; age 47,0; dis. dur. 7,8 yrs Gr 5: n=14; age 50,4; dis. dur. 11,1 yrs Gr 6: n=15; age 56,3; dis. dur. 9,7 yrs</p> <p><i>Control group:</i> n=14; age 48,8; dis. dur. 7,6 yrs</p> <p>Intervention: I.v. infusions with cA2 or placebo repeated at 2, 6, 10 and 14 weeks</p> <p><i>Study groups:</i> Gr 1: cA2 1mg/kg and MTX 7,5 mg/wk Gr 2: cA2 1mg/kg without MTX Gr 3: cA2 3mg/kg and MTX 7,5 mg/wk Gr 4: cA2 3mg/kg without MTX Gr 5: cA2 10 mg/kg and MTX 7,5 mg/wk Gr 6: cA2 10mg/kg without MTX</p> <p><i>Control group:</i> Placebo and MTX 7,5 mg/wk</p> <p>Outcome: <i>Primary:</i> Time (weeks) with Paulus 20% response <i>Secondary:</i> Frequency of Paulus 20% responders over time, proportion of Paulus 50% responders, disease remission, or partial remission. Adverse events</p>	<p>Results: <i>Response duration: (Paulus 20%)</i> Control group: 0 weeks Gr 1: 16,5 wks Gr 2: 2,6 wks Gr 3: 16,5 wks Gr 4: 17,2 wks Gr 5: 18,1 wks Gr 6: 10,4 wks</p> <p><i>Response size, Paulus 20% / 50% any time</i> Control group: 15% / 5% Gr 1: 60 – 80% / 60% Gr 2: 60% / 30% Gr 3 - 6: 60% / 60%</p> <p>Response in groups without MTX rapidly declining (Gr 2) or only partially sustained.</p> <p><i>Lack of efficacy:</i> Control gr: 57% Gr 1: 0%; Gr 2: 33%; Gr 3: 0% Gr 4: 7%; Gr 5: 7%; Gr 6: 13%</p> <p><i>Complete remission:</i> 8 pts, all in groups with Mtx</p> <p><i>Partial remission:</i> 12 pts; 9/3pts in groups with/without Mtx</p> <p><i>Immunogenicity:</i> HACA: 17,4% in Infliximab groups Gr 1/2: 15% / 53% Gr 3/4: 7% / 21% Gr 5/6: 0% / 7%</p>	<p>Comments: Individual values for SJC, TJC, patient and physician global assessments (VAS), pain score (VAS), HAQ and CRP were also recorded.</p> <p>Results similar if ACR respons criteria were used.</p> <p>Serum concentrations are dose dependent.</p> <p>The trial was funded by Centocor.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

	Observation time: 26 weeks	<i>Adverse events:</i> Infections: 32,2 % in study groups (two late serious); 21,4% in placebo group (p=0,54). Anti dsDNA: 8% in study groups Clinical lupus: 1 pt in study group Conclusions: cA2 combined with MTX markedly suppresses inflammatory disease activity. MTX promotes immunologic tolerance to cA2. cA2 at 1 mg/kg with MTX is less effective than higher doses.	
--	--------------------------------------	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Maini et al, 1999, UK The ATTRACT study</p> <p>Journal: Lancet 354: 1932-39</p> <p>Title: Infliximab vs placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial</p> <p>Aims: To determine whether infliximab at two doses every 4 or 8 weeks, added to therapeutic doses of methotrexate, is safe and effective in relief of signs and symptoms of the disease</p>	<p>Study design: Double blind, placebo controlled, 5 arms, one placebo, 4 inflix arms; 3 mg/kg/4week, 3 mg/kg/8 week, 10 mg/kg/4 week, 10 mg/kg/8 week</p> <p>Population: <i>Study group:</i> 340 RA pts MTX users <i>Control group:</i> 88 RA pts MTX users No baseline differences between the groups which could possible interfere with the study results</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> 4 different regimens of Inflix.+ MTX <i>Control group:</i> MTX alone</p> <p>Outcome: ACR criteria of response ACR 20 and ACR 50</p> <p>Observation time: 30 weeks</p>	<p>Results: ACR 20 response: For infliximab; approximately 50% of the four infliximab groups reached this level of efficacy, vs 20% for the MTX (placebo) group. Little differences between doses and infusion intervals, efficacy established after 6 weeks, with minor increase in efficacy during the last 24 weeks of study (p<0.001)</p> <p><i>Adverse events:</i> 8% in MTX alone 3-7% in infliximab+MTX groups Infliximab; nausea and headache 4 cancers in infliximab groups, vs 2.8 expected incidence, 16% developed low level of anti double strand DNA</p> <p>Conclusions: Infliximab proved efficacy in as much as 50% of pts with a high disease activity, who had at least tried 3 DMARDS including MTX before This result lasted throughout the study periode og 30 weeks.</p>	<p>Comments: Exclusion criteria were similar to those one would expect to use in clinical practice, but patients had overall high disease activity, median age was between 51 and 56 in the 5 groups, and although youngest 19 and eldest 80 the number of pts in each decade is not given. Recruitment procedure is not written.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Kavanaugh, et al; 2000</p> <p>Journal: The Journal of Rheumatology 27; 841-50</p> <p>Title: Chimeric Anti-Tumor Necrosis Factor-α Monoclonal Antibody Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate Therapy</p> <p>Aims: Evaluate the safety and efficacy of a single and multiple doses of chimeric anti-TNF-α monoclonal antibody in pts with RA who had active disease despite therapy with MTX</p>	<p>Study design: Pilot trial. Phase I: Randomized, double-blind, placebo controlled trial Phase II: open extension study</p> <p>Population: 28 patients with active RA despite MTX treatment; age between 18 and 75 y. Functional class II-IV.</p> <p><i>Study groups:</i> Studygr. 1: n=7; mean age 47 y; mean disease duration 7,4 y Studygr. 2: n=7; mean age 53 y; mean disease duration 7,5 y Studygr. 3: n=7; mean age 37; mean disease duration 4,9 <i>Control group:</i> n= 7; mean age 45 y; mean disease duration 4,9 y less use of corticosteroids in this group Open label extension: 23 pts</p> <p>Intervention (Phase I): <i>Study group:</i> Single infusion with : Studygr. 1: Infliximab i.v. 5 mg/kg + MTX Studygr. 2: Infliximab i.v. 10 mg/kg + MTX Studygr. 3: Infliximab i.v. 20 mg/kg + MTX</p> <p><i>Control group:</i> Single infusion with : Placebo i.v. + MTX</p> <p>Phase II: 10 mg 3 times every 8 week, and stable dose of MTX - 10mg pr week</p>	<p>Results: No pts withdrew from 1st 12 wks Inflix gr; ACR 20; at any point 81 % Plcb gr ACR 20; at any point 14,3 % P=0.003 Inflix gr ACR 50; at any point 57,1 % Plcb gr ACR 50; at any point 14,3% P=0.08 (n.s) Open label extension; 3 pts discontin. due to side effects, sustain clinical benefit,</p> <p><i>Adverse events:</i> 1st 12 wks; nausea, dizziness and headache, 8 pts with a.b. needed infections 3 plcb gr/5 in inflix gr; all doses. Open label: All pts had at least one side effect; headache, fever and upper airway infections,</p> <p>Conclusions: Combination therapy with MTX produced clinical benefit. No meaningful relations between dose and clinical effect, due to small size of each pts group.</p>	<p>Comments: Small sample study with a short period (12 wks) randomized first, and a second open label period</p> <p>Randomized first period, independent randomization organization, adaptive, stratified design, mean age differs in the groups, without being commented on, no other differences between the groups except for the intervention, blinded only in the first period. Intention- to-treat only in the first period, all participants are recognized throughout both of the periods, no comments upon the outcome measurements.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

	<p>Outcomes in phase I: TJC, SJC, VAS pain, VAS global pts., VAS global physician, HAQ, ESR, CRP, RF.</p> <p>Observation time: Phase I – randomized; 12 weeks Phase II – open extension: 28 weeks</p>		
--	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Lipsky et al 2000 (ATTRACT study)</p> <p>Journal: NEJM 343; 1594-602</p> <p>Title: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis</p> <p>Aims: To evaluate the ability of repeated administration of infliximab along with MTX to control the clinical manifestations of RA over a one year period, and the effect of this therapy on damage to cartilage and bone as determined by radiographic assessment. This study is a continuation of Maini et al. 1999.</p>	<p>Study design: Randomised, double blind, placebo controlled study.</p> <p>Population: 428 patients with active RA despite MTX therapy. <i>Study groups:</i> Gr. 1: n=86; mean age 54 y; mean disease duration 10 y. Gr. 2: n=86; mean age 52 y; mean disease duration 9 y. Gr. 3: n=87; mean age 54 y; mean disease duration 11 y. Gr. 4: n=81; mean age 52 y; mean disease duration 12 y.</p> <p><i>Controlgroup:</i> n=88; mean age 51y; mean disease duration 11y. No baseline differences between the groups which could possible interfere with the study results</p> <p>Intervention: <i>Studygroup:</i> Gr. 1: Infliximab i.v. 3 mg/kg e. 8 w + MTX Gr. 2: Infliximab i.v. 3 mg/kg e. 4 w + MTX Gr. 3: Infliximab i.v. 10 mg/kg e. 8 w + MTX Gr. 4: Infliximab i.v. 10 mg/kg e. 4 w + MTX</p> <p><i>Controlgroup:</i> Placebo + MTX</p> <p>Primary efficacy outcomes at week 54: ACR20/50/70 responses, radiographic erosions and joint space narrowing</p>	<p>Results at 54weeks: (p values are for the comparison of study group vs. placebo) <u>ACR20 response:</u> Gr. 1: 42 % (p<0.001) Gr. 2: 48 % (p<0.001) Gr. 3: 59 % (p<0.001) Gr. 4: 59 % (p<0.001) Control group: 17 % <u>ACR50 response:</u> Gr. 1: 21 % (p<0.027) Gr. 2: 34 % (p<0.001) Gr. 3: 39 % (p<0.001) Gr. 4: 38 % (p<0.001) Control group: 8 % <u>ACR70 response:</u> Gr. 1: 10% (p<0.04) Gr. 2: 17 % (p<0.001) Gr. 3: 25 % (p<0.001) Gr. 4: 19 % (p<0.001) Control group: 2%</p> <p><u>Radiographic score (total score: increase or decrease from baseline):</u> Gr. 1: 1.3 ± 6.0 Gr. 2: 1.6 ± 8.5 Gr. 3: 0.2 ± 3.6 Gr. 4: -0.7 ± 3.8 Control group: 7.0 ± 10.3</p> <p><i>Incidence of adverse events:</i> Serious adverse events: Control group: 21% Study groups: 17% Serious infections:</p>	<p>Comments: This study included several other outcomes; among others mean improvement in HAQ score, mean improvement in mental-component score and mean improvement in physical-component score.</p> <p>Number of drop-outs and the most frequent reason for withdrawal: Control group: 44/88 (32 due to lack of efficacy) Study groups: 71/340 (40 due to lack of efficacy) The numbers of patients that withdrew due to adverse events were similar in all groups.</p> <p>This study was supported by Centocor. One of the authors was applied by Centocor. All of the other authors have received grants or served as consultants to or Centocor.</p> <p>Quality of the study: High</p>

	<p>Observation time: 54 weeks</p>	<p>Control group: 8% Study groups: 6%</p> <p>The percentage in which antinuclear antibodies and antibodies against double-stranded DNA developed was significantly higher in the study groups than in the control group.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: In patients with persistently active RA despite MTX therapy, repeated doses of infliximab in combination with MTX provided clinical benefit and halted the progression of joint damage</p>	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Durez P et al 2004, Belgium</p> <p>Journal: Annals of the Rheumatic Diseases 63(9): 1069-1074</p> <p>Title: A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment</p> <p>Aims: To compare the short term clinical and biological effects of intravenous (IV) pulse methylprednisolone (MP) and infliximab (IFX) in patients with severe active rheumatoid arthritis (RA) despite methotrexate (MTX) treatment</p>	<p>Study design: Randomised study</p> <p>Population: 27 eligible patients aged between 18 and 80 years with active RA despite treatment with a weekly dose of 15mg MTX (10 mg when tolerance was poor)</p> <p><i>Study group:</i> Gr. 1 (MP): n=15; median age 56 years (35-79), median disease duration: 12years (1-24) Gr. 2 (IFX): n=12; median age 48 years (34-60), median disease duration: 10 years (2-20)</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Gr. 1: (MP) 1 g i.v. at baseline (week 0) + MTX Gr. 2: (IFX) 3 mg/kg i.v. at week 0, 2 and 6 + MTX Patients randomized to MP group did not receive sham perfusion on week 2 and 6. When the protocol was completed, all patients in the MP group were given IFX in an open design and their clinical and biological data were collected.</p> <p>Primary efficacy outcome: At weeks 2, 4, 6, 10 and 14: Swollen and tender joint count (SJC and TJC), Patient's and physician's global assessments of disease activity, patients' assessment of pain, morning</p>	<p><i>At week 14:</i> MP did not significantly improve the measures of disease activity. For patients in the IFX group, SJC, TJC, morning stiffness, HAQ, patient's assessment of pain, and serum CRP titers improved significantly. In the IFX group 6/9 (67%) and 4/9 (44%) met the ACR20 and ACR50 response criteria at week 14, whereas this was the case in only 1/12 (8%) and 0/12 in the MP group (p<0.05 vs. IFX). No patient met the ACR70 response criteria. SF-36 did not show any improvement in any of the scales in the MP group, whereas in the IFX group significant improvement was noted at week 14 compared with baseline for the item "bodily pain" (p=0.04), and borderline significant improvement in additional scales: "physical functioning", "vitality", and "social functioning" (p=0.01-0.05 for MP vs. IFX).</p> <p><i>Adverse events:</i> No patients were withdrawn because of adverse events. In the MP group: one short episode of anxiety in week 2, pruritus in week 4 and neck pain in week 6 were registered. In the IFX group: one episode of labial Herpes simplex infection in week 2, sore throat in week 10 and myalgia in week 10 were noted. <i>Serum MMP-3 and IL6 titres</i> were measured at baseline and week 6. In the IFX group the MMP-3 titres significantly decreased and IL6 titres were significantly lower than those in the MP group at week 6. <i>After completion of the protocol:</i> patients in the originally MP group receiving IFX showed significant improvement in the SJC, TJC, and serum CRP 2 weeks after IFX perfusion, indicating that these patients were not refractory to</p>	<p>Comments: The randomisation procedure is not described.</p> <p>The study was supported financially by Schering-Plough and two of the co-authors are employed by Schering-Plough.</p> <p>The absence of sham infusions in the iv MP group may have had an impact on the results.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

	<p>stiffness, HAQ, SF-36 and CRP titers. ACR response scores were evaluated at week 14.</p> <p>Observation time: 14 weeks</p>	<p>treatment.</p> <p>Conclusion as stated by the authors: The study demonstrates that TNF blockade is better than MP puls therapy in a subset of patients with severe refractory RA, with improvement in not only clinical parameters of disease activity but also biological inflammatory indices, such as serum CRP and MMP-3 titres.</p>	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country St. Clair; 2004 USA</p> <p>Journal: Arthritis and rheumatism 50(11): 3432-3443</p> <p>Title: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis.</p> <p>Aims: To compare the benefits of initiating treatment with methotrexate (MTX) and infliximab (anti-tumor necrosis factor α [anti-TNFα] monoclonal antibody) with those of MTX treatment alone in patients with rheumatoid arthritis (RA) of ≤ 3 years' duration.</p>	<p>Study design: Randomized, double blind, placebo controlled study. 122 sites in North America and Europe.</p> <p>Population: Active RA and no prior treatment with MTX or a TNF α inhibitor. <i>Study group: N = 751</i> <i>Control group: N = 298</i></p> <p>Baseline patient characteristics (does not include patients that were excluded from efficacy analyses; see comments): Mean disease duration : Gr 1: 0.8 years Gr 2 and 3: 0.9 years. Age 18-75 years. Mean age: Gr 1: 51 years Gr 2 and 3: 50 years</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Gr 1: MTX + infliximab 3 mg/kg N = 373 Gr 2: MTX + infliximab 6 mg/kg N = 378 <i>Control group:</i> Gr 3: MTX + placebo</p> <p>Infliximab and placebo infusions given at week 0, 2, 6 and every 8 weeks thereafter through week 46. MTX doses rapidly escalated from 7.5 to 20 mg/week.</p>	<p>Results: At week 54 ACR-N was higher for Gr 1 and Gr 2 than for Gr 3 (38.9 % and 46.7 % vs 26.4 % respectively). $P < 0.001$ for both comparisons. There were no significant differences in clinical efficacy between the two infliximab dosage groups. ACR20, ACR50, and ACR70 response rates were significantly higher in Gr 1 and Gr 2 than in Gr 3. ACR90 response was significantly higher in Gr 2 than in Gr 3. Patients in Gr 1 and 2 showed less radiographic progression than patients in Gr 3. Mean \pm SD changes in van der Heijde modification of the total Sharp score at week 54: Gr 1: 0.4 ± 5.8 and Gr 2: 0.5 ± 5.6 vs Gr 3: 3.7 ± 9.6 respectively, $p < 0.001$ for each comparison. There were no significant differences between Gr 1 and Gr 2. From baseline to week 54 more patients in Gr 1 and Gr 2 improved their HAQ scores by at least 0.22 units (76% and 75%) compared to 65.2% in group 3. ($P=0.003$ and $P=0.004$, respectively).</p> <p><i>Adverse events:</i> Infliximab therapy was associated with a significantly higher incidence of serious infections. Gr 1 21 patients (5.6%), Gr 2 19 patients (5.0%) and Gr 3 6 patients (2.1%). $P= 0.02$ and $P= 0.04$ respectively.</p>	<p>Comments: Patients were excluded from efficacy analysis in all 3 groups because their study data could not be verified with source documents (Gr. 1:14, Gr. 2: 15, Gr. 3: 16) (i.e. no intention-to-treat analysis).</p> <p>The study was funded by Centocor, Inc.</p> <p>Quality of the study: High</p>

	<p>Outcome: Primary: 1. The median percentage of American College of Rheumatology improvement (ACR-N) from baseline to week 54. The ACR-N is defined as the minimum of the percentage change from baseline in the number of tender joints and swollen joints, and the median of the percentage change from baseline for the patient's global assessment, physician's global assessment, pain, disability and serum levels of CRP. 2. Radiographic changes from baseline to week 54 (van der Heijde modification of the total Sharp score (vdH-S)). 3. Physical function: HAQ scores with the change from baseline averaged over weeks 30 – 54. Secondary: ACR20, ACR50, ACR70 and ACR90 responses, DAS28, SF 36, CRP and separate analysis of the erosion and joint space narrowing scores.</p> <p>Observation time: 54 weeks</p>	<p>Pneumonia was the most common serious infection in GR 1 and Gr 2. Infusion reactions: Gr 1: 21 % , 2 serious Gr 2: 15%, 2 serious and 3 anaphylactoid Gr 3: 7% Four patients in the infliximab groups got pulmonary tuberculosis during treatment. Malignancy was diagnosed in 4 patients during the study, all in Gr 2.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: For patients with active RA in its early stages, combination therapy with MTX and infliximab provides greater clinical, radiographic and functional benefits than treatment with MTX alone.</p>	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Taylor et al. 2004, United Kingdom</p> <p>Journal: Arthritis and Rheumatism 50(4): 1107-1116</p> <p>Title: 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</p> <p>Aims: To investigate sensitive ultrasonographic imaging methods for detection of synovial thickness and vascularity to discriminate between patients with early rheumatoid arthritis (RA) receiving infliximab + methotrexate versus placebo + MTX over 18 weeks.</p>	<p>Study design: Randomised double-blind, placebo-controlled study. Conducted at one center (Charing Cross Hospital, London)</p> <p>Population: 24 patients with early RA (duration < 3 years) who had used MTX for a minimum of 8 weeks and had a minimum of 2 swollen metacarpophalangeal joints and either erosion of at least 1 MCP joint as demonstrated on plain radiography or as a cortical break with irregular margins on gray-scale ultrasound or erosion of at least 2 MCP joints defined by cortical breaks with irregular margins/contour on gray-scale ultrasound. <i>Studygroup:</i> Gr. 1: n=12; mean age 55 <i>Controlgr.:</i> n=12; mean age 51</p> <p>Intervention: <i>Studygroup:</i> Gr. 1: infliximab 5 mg/kg at week 0, 2 and 6 and then every 8 weeks + MTX (starting at 12,5 to 17,5 mg/week, increased by 2,5 mg once every 4 weeks if needed (max. 25 mg/week). <i>Controlgr.:</i> placebo + MTX (as above)</p> <p>Primary efficacy outcome: - Synovial thickening and joint vascularity at 18 weeks</p> <p>Observation time: 54 weeks</p>	<p>Results: Median change in synovial thickness from baseline to week 18 measured by a total thickness score calculated as the sum of the individual thickness score of all 10 MCP joints: Gr. 1: median reduction 50 %, Controlgr.: median increase 1,2 % (p=0,014 for comparison vs. placebo)</p> <p>Median change in synovial vascularity from baseline to week 18 measured by total color Doppler area calculated as the sum of the individual joint scores of all 10 MCP joints: Gr. 1: median reduction 98,4 %, Controlgr.: median reduction 30,7 % (p=0,017 for comparison vs. placebo)</p> <p>In the placebo + MTX group there were a significant positive correlation between baseline synovial thickness and vascularity and progression in total vdH-Sharp score after 54 weeks. There was no correlation in the infliximab group.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The delay or reversal of inflammatory and joint-destructive mechanisms in patients with early RA was already apparent following 18 weeks of treatment with infliximab + MTX and was reflected in radiologic changes at 54 weeks.</p>	<p>Comments: This study also included other outcomes such as progression of joint damage from baseline to week 54 assessed by total vdH-Sharp score. There was a greater progression of joint damage from baseline to week 54 in the placebo + MTX group as compared with the infliximab + MTX group. The difference was only significant when the scores of the two assessors was seen separately and not when based on the mean scores of the two. This is not commented upon. There was no significant difference between the groups in change from baseline to week 18 and 54 in DAS28, EULAR good and moderate response or ACR20 and ACR50. The study was not powered for finding differences in these clinical endpoints.</p> <p>The dose of infliximab given was above the licensed.</p> <p>With the small number of patients this study acts primarily as a hypothesis-generating study.</p> <p>Financial support for the study was provided by Centocor and by a core grant from the Arthritis Research Campaign. Centocor had a role in the data analysis and the data interpretation, but not in the data collection or study design.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Quinn et al., 2005, United Kingdom</p> <p>Journal: Arthritis and Rheumatism 52(1): 27-35</p> <p>Title: 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.</p> <p>Aims: To assess the impact of infliximab on MRI evidence on synovitis and bone lesions over 12 months and on clinical outcome 12 months after stopping infliximab in patients with early, poor-prognosis, previously untreated RA.</p>	<p>Study design: Single centre, randomised, double blind placebo controlled study.</p> <p>Population: Patients with early (<12 months of symptoms), poor-prognosis and previously untreated RA.</p> <p><i>Study group:</i> n=10; mean age 51 y; mean symptom duration 7,4 ± 4,6 mo</p> <p><i>Control group:</i> N= 10; mean age 53 y; mean symptom duration 6 ± 3.7 mo</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Infliximab i.v. 3 mg/kg + MTX (starting at 7.5 and increasing to 15 -25 mg/week according to clinical response) Infusion at week 0, 2, 6 and then every 8 week</p> <p><i>Control group:</i> Placebo + MTX (as above)</p> <p>Primary outcome: Synovitis (measured by MRI) at week 14</p> <p>Observation time: 12 months, with a further open-label phase up to 24 months</p>	<p>Results: A significant reduction in the median total synovitis score at week 14 compared with baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> - St.gr.: 5.5 to 3.4 - Controlgr.: 6.2 to 5.9 (p<0.05) <p>Median total synovitis score at week 54:</p> <ul style="list-style-type: none"> - St.gr.: 3.8 - Controlgr.: 6.6 (p<0.05) <p><i>Adverse events:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cutaneous vasculitis after a single infusion of infliximab (1pts) - Abnormal liver function test results (1 pts in the study group) - Infusion reaction (1 pts) <p>Conclusions as stated by the authors: Remission induction with infliximab plus MTX provided a significant reduction in MRI evidence of synovitis and erosions at 1 year. At 2 years, functional and quality of life benefits were sustained, despite withdrawal of infliximab therapy.</p>	<p>Comments: Secondary outcomes in this study included MRI-measured at synovitis, bone edema and erosion scores at 4 weeks and 54 weeks, conventional radiographs and clinical disease activity measures (incl. ACR response, DAS28 and functional assessments according to HAQ scores at 54 weeks. Quality of life was measured at 0, 14 and 54 weeks.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Bekhterev – etanercept:

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Gorman et al; 2002; Northern California</p> <p>Journal: New England Journal of Medicine 346(18):1349-1356.</p> <p>Title: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α</p> <p>Aims: To evaluate the efficacy of etanercept for the treatment of AS</p>	<p>Study design: Phase I: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Phase II: Open-label extension (where both groups received etanercept) This table is only referring from phase I.</p> <p>Population: 40 patients with active, inflammatory AS</p> <p><i>Study group:</i> n=20; mean age 38 y; mean disease duration 15 y <i>Control group:</i> n=20; mean age 39 y; mean disease duration 12 y</p> <p>Intervention*: <i>Study group:</i> Etanercept s.c. 25 mg twice weekly <i>Control group:</i> Placebo s.c. twice weekly</p> <p>* the patients were allowed to continue receiving some selected DMARDs during the trial</p> <p>Primary outcomes: ASAS20 at 4 month</p> <p>Observation time: Four months</p>	<p>Results at 4 months: Achieved ASAS20*: Study group: 16 pts (80%) Control group: 6 pts (30%) P=0.004 *Pts in the study group had significantly greater improvement in four of the five primary outcome measures that were combined to determine the ASAS20 (mean swollen joint score did not reach statistical significance).</p> <p>- Pts in the study group had significantly greater improvement in most secondary outcome measures compared to the control group.</p> <p>- The study group had significantly greater improvement in quality of life measures, particular those related to physical function.</p> <p>Adverse events: There were no serious a.e. and the two groups did not differ significantly with regard to either the overall rate of a.e. or the rates of specific events. Most common a.e.: reactions at the injection site (study gr.: 5 pts.; control gr.: 1 pts.) and minor infections of the upper respiratory tract (study gr.: 10 pts.; control gr.: 12 pts.)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Treatment with etanercept for four months resulted in rapid, significant, and sustained improvements in patients with AS.</p>	<p>Comments: Secondary outcomes in this study included: Physicians global assessment of disease activity, measures of spinal mobility, the scores of enthesitis and peripheral-joint tenderness, the erythrocyte sedimentation rate, and the C-reactive proteins level</p> <p>Number of drop-outs: Study group: 1 (due to personal reasons unrelated to the study) Control group: 2 (due to lack of efficacy)</p> <p>There were some differences between the treatment groups at baseline, but this commented on in the paper (the study group had both lower SF-36 score for physical functioning and lower mean hemoglobin level)</p> <p>This study was partly supported by grant from Immunex. One of the authors has served as a consultant to Immunex.</p> <p>Quality of the study: High (but with few patients included and with a short duration).</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Brandt et al.; 2003; Germany</p> <p>Journal: Arthritis and rheumatism 48(6):1667-1675.</p> <p>Title: Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis.</p> <p>Aims: To investigate the efficacy of etanercept in the treatment of active AS.</p>	<p>Study design: Randomised, placebo-controlled, multicenter trial. Investigator and patients remained blinded until week 12.</p> <p>Two phases: Phase I: placebo-controlled phase of 6 weeks Phase II: observational phase of 24 weeks</p> <p>Population: 33 patients with active AS</p> <p><i>Study group:</i> n=16 ; mean age 40 y; mean disease duration 15 y</p> <p><i>Control group:</i> n=17; mean age 32; mean disease duration 11 y</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Etanercept s.c. 25 mg twice weekly: 12 weeks Follow up: 12 weeks</p> <p><i>Control group:</i> Placebo s.c.: 6 weeks Etanercept s.c. 25 mg twice weekly: 12 weeks Follow up: 12 weeks</p> <p>Primary outcome: An improvement in disease activity of $\geq 50\%$ between baseline and week 6, measured by BASDAI</p>	<p>Results: Achieved $\geq 50\%$ improvement in BASDAI at week 6: Study group: 8 pts (57% [95%CI 35-83%]) Control group: 1 pts (6% [95%CI 2-30%]) P=0.004</p> <p>Achieved $\geq 20\%$ improvement in BASDAI at week 6: Study group: 85.7% Control group: 31.3% P=0.004</p> <p>Achieved $\geq 70\%$ improvement in BASDAI at week 6: Study group: 1 pts Control group: 0 pts</p> <p><i>Adverse events:</i> There were no serious adverse events, and the 2 groups did not differ significantly with regard to either the overall rate of adverse events or the rates of specific events in weeks 0-6. Most common adverse events: injection site reaction (2 in the study group and none in the control group) and minor infections.</p> <p>Conclusions as stated by the authors (relates to the whole observation time): On a short-term basis (3 months), treatment with etanercept is clearly efficacious in patients with active AS who are receiving NSAID therapy but not DMARDs or steroids. After cessation of therapy, almost</p>	<p>Comments: The secondary outcome parameters in this study included: improvements in numeric rating scale for spinal pain, BASFI, BASMI, SF-36, the ASAS response criteria, serum C-reactive protein (CRP) level and erythrocyte sedimentation rate (ESR).</p> <p>Drop-outs in phase I: Three pts were withdrawn from the study before receiving any study drug, due to lack of compliance (n=2) and surgery for a vertebral fracture (n=1). A fourth pts dropped out after one week of treatment due to lack of compliance.</p> <p>This study includes very few patients and the controlled phase last only for 6 weeks. This is a too short time period to evaluate the effect of etanercept.</p> <p>This study was partly funded by grants from Wyeth Pharma, who provided the study drug.</p> <p>Quality of the study: High (but with few patients included and a short placebo controlled phase)</p>

	Observation time: Studygroup: 24 weeks Controlgroup: 30 weeks	all patients experienced a relapse within a few weeks. Thus it seems probable that etanercept must be administered continuously in most AS patients to achieve permanent inhibition of the inflammatory process.	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Davis et al; 2003; multinational</p> <p>Journal: Arthritis and rheumatism 48(11):3230-3236</p> <p>Title: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial.</p> <p>Aims: To determine the safety and efficacy of etanercept in adults with moderate to severe active ankylosing spondylitis (AS).</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind placebo-controlled trial. Multicenter study (conducted at 28 investigational sites in 5 countries: US, Canada, The Netherlands, Germany, and France)</p> <p>Population: 277 patients with active AS. <i>Studygroup:</i> n=138; mean age 42 y; mean disease duration (AS) 10 y <i>Controlgroup:</i> n=139; mean age 42 y; mean disease duration 11 y</p> <p>Intervention*: <i>Studygroup:</i> Etanercept s.c. 25 mg twice weekly <i>Controlgroup:</i> Placebo s.c. twice weekly</p> <p>* the patients were allowed to continue receiving some selected DMARDs during the trial and were stratified by concomitant use of DMARDs.</p> <p>Primary outcome: Percentage of patients achieving the ASAS20 response at week 12 and 24.</p> <p>Observation time: 24 weeks</p>	<p>Results: Achieved ASAS20 at week 12: Study group: 59% Control group: 28% P=0.0001</p> <p>Achieved ASAS20 at week 24: Study group: 57% Control group: 22% P=0.0001</p> <p>The ASAS20, ASAS50 and ASAS70 responses in the study group and the control group were significantly different as early as at week 2 and was maintained over the 24 weeks of the study.</p> <p>Partial remission of AS was achieved by a significantly higher proportion of patients in the study group at all time points (at week 24; 17% in the study group vs. 4% in the control group).</p> <p><i>Adverse events:</i> The most frequently a.e. (study gr. vs. control gr.): Injection site reaction: 30% vs 9%; injection site bruising 21% vs 17%; upper respiratory tract infection: 20% vs 12%; headache: 14% vs 12% .</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Etanercept is a highly effective and well tolerated treatment in patients with active AS.</p>	<p>Comments: Other outcome measures in this study included among others: achievement of ASAS50 and ASA70, BASDAI, spinal mobility, tender and swollen joint counts, acute phase reactants and assessor's global assessments (all outcome measures were assessed at 2, 4, 8, 12 and 24 weeks).</p> <p>Number of drop-outs: Study group: 12 pts (7 due to adverse events; 3 due to lack of efficacy, 2 were lost to follow up) Control group: 19 pts (1 due to adverse events, 13 due to lack of efficacy, 1 was lost to follow up, 2 voluntarily withdrew, 2 due to lack of adherence to the protocol.</p> <p>This study was supported by Immunex Corporation. One of the authors is applied by Immunex Corporation.</p> <p>Quality of the study: High</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Calin et al; 2004; multinational</p> <p>Journal: Annals of the Rheumatic Diseases 2004; 63(12):1594-1600.</p> <p>Title: Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis.</p> <p>Aims: To evaluate the safety and efficacy of etanercept to treat adult patients with AS</p>	<p>Study design: Randomised, double blind, placebo-controlled study. Multi-centre study (conducted at 14 sites in European)</p> <p>Population: 84 patients with active AS <i>Study group:</i> n=45; mean age 45 y; mean disease duration 15 y <i>Control group:</i> n=39; mean age 41 y; mean disease duration 10 y</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Etanercept s.c. 25 mg twice weekly <i>Control group:</i> Placebo s.c. twice weekly</p> <p>* the patients were allowed to continue receiving some selected DMARDs during the trial and were stratified on the basis of concomitant DMARD use at baseline.</p> <p>Primary efficacy endpoint: ASAS20 at 12 weeks</p> <p>Observation time: 12 weeks</p>	<p>Results: Achieved ASAS20 at 12 weeks: Study group: 26 (60%) Control group: 9 (23%) P<0.001 The primary endpoint was not significantly effected by the concomitant use of DMARDs (p=0.632), nor was there an interactions effect between DMARDs and etanercept on ASAS20 at week 12 (p=0.694)</p> <p>Achieved ASAS50 at 12 weeks: Study group: 49% Control group: 10% p<0.01</p> <p>Achieved ASAS70 at 12 weeks: Study group: 24% Control group: 10% p – not mentioned</p> <p>Adverse events: Adverse events were mostly mild to moderate, and there were no discontinuations for safety reasons. The most frequent a.e.: injection site reactions: Study group: 33% Control group: 15% P=0.0028 One serious a.e. reported in the study group (acute myocardial infarction/grade 3 abnormality of liver function test results)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Etanercept is a well tolerated and effective treatment for reducing clinical symptoms and signs of AS</p>	<p>Comments: Secondary endpoints in this study included: improved scores on individual components of ASAS, BASDAI, CRP, ESR and spinal mobility tests.</p> <p>Number of drop-outs: Study group: 2 pts (1 because he did not meet the criterion of active disease, 1 withdrew his consent 8 days after treatment was started). Control group: 0</p> <p>This study was funded by Wyeth research. Two of the authors are applied by Wyeth Research.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Bekhterev – infliximab:

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Braun et al.; 2002; Germany</p> <p>Journal: Lancet 359(9313):1187-1193</p> <p>Title: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial.</p> <p>Aims: To assess the effectiveness of infliximab in treatment of patients with ankylosing spondylitis (AS)</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo controlled trial. Multi-centre study (conducted at</p> <p>Population: 70 patients with severe AS</p> <p><i>Study group:</i> N=35; mean age 41 y; mean disease duration 16 y <i>Control group:</i> N=35; mean age 39 y; mean disease duration 15 y</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Infliximab i.v. 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6 <i>Control group:</i> Placebo i.v. at weeks 0, 2 and 6.</p> <p>Primary outcome: Regression of disease activity by 50% between baseline and week 12, measured by BASDAI</p> <p>Observation time: 12 weeks</p>	<p>Results: More patients in the study group archived a 50% improvement in BASDAI at week 12 than in the control group: Study group: 53% (95%CI 37-69) Control group: 9% (95%CI 3-22) Difference 44%[95%CI 23-61], p=0.0001)</p> <p>20% and 70% improvement in 12-week BASDAI scores were also recorded in significantly more pts given infliximab than controls (20% improvements difference 39% [16-58], p=0.001; 70% improvement 18% [4-30]; p=0.045)</p> <p><i>Adverse events:</i> Most frequent a.e.: upper respiratory infections: Study group: 12 of 34 pts (35%) Control group: 18 of 35 pts (51%)</p> <p>Seroius a.e.: Study group: 3 (systemic tuberculosis in the lymph node and spleen; high fever, enlarged lymph nodes and pulmonary lesions, biopsies showed bronciocentric allergic granulomatosis of the lung; transient leucopenia) Control group: none</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The results show that treatment with</p>	<p>Comments: The secondary outcomes in this study included: improvements in visual analogue score for spinal pain, BASFI, BASMI, SF-36, the working group response criteria, concentration of C - reactive protein in serum and erythrocyte sedimentation rate.</p> <p>Number of drop-outs: Study group: 4 pts (3 due to serious adverse events, 1 due to non-compliance). Control group: none</p> <p>This was a short study with few patients included. There were a high number of serious adverse events in the study group (3 of 35).</p> <p>This study was partly funded by Essex Pharma, Munich, who provided the study drug. One of the authors was applied by Essex Pharma.</p> <p>Quality of the study: High (but with relatively few patients included and a short study duration).</p>

		infliximab is effective in patients with active ankylosing spondylitis. Since there are some potentially serious adverse effects, they recommend that this treatment mainly be used in co-operation with rheumatological centres.	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Van den Bosch et al; 2002; Belgium</p> <p>Journal: Arthritis and rheumatism 2002; 46(3):755-765.</p> <p>Title: Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy.</p> <p>Aims: To confirm in a placebo controlled trial the safety and efficacy profile of infliximab in short term treatment of patients with active spondylarthropathy (SpA)</p>	<p>Study design: Randomised, double blind, placebo controlled trial.</p> <p>Population: 40 patients with active SpA</p> <p><i>Study group:</i> n_{tot}=20; AS: n=3; median age 44 y; median disease duration 10 y. AS+PA: n=6; median age 45 y; median disease duration 12 y PsA; n=9; median age 48 y; median disease duration 5 y uSpA: n=2; median age 42 y; median disease duration 2 y</p> <p><i>Control group:</i> n_{tot}=20; AS: n=6; median age 47 y; median disease duration 17 y. AS+PA: n=4; median age 46 y; median disease duration 19 y PsA; n=9; median age 47 y; median disease duration 5 y uSpA: n=1; median age 54 y; median disease duration 5 y</p> <p>(AS+PA=AS with peripheral arthritis uSpA=undifferentiated spondylarthropathy)</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Infliximab i.v. 5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6.</p>	<p>Results: Patients global assessment of disease activity at week 12 (baseline value): Study group: 18 (67; p≤0.001) Control group: 69 (54) P (study gr. vs control gr.) ≤0.001</p> <p>Physicians global assessment of disease activity at week 12 (baseline value): Study group: 17 (68; p≤0.001) Control group: 72 (67) P (study gr. vs control gr.) ≤0.001</p> <p><i>Adverse events:</i> - 2 serious a.e. in the study group (one considered to be drug related) - no significant differences in the incidence of a.e. between the groups - The most common a.e.: infections (6 in both groups)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: TNF-α blockade with infliximab in patients with active SpA was well tolerated and resulted in significant clinical and laboratory improvements in this short-term, placebo-controlled study. However, the occurrence of tuberculosis in one patient necessitates strict inclusion criteria and long-term follow-up.</p>	<p>Comments: The primary endpoints were chosen because there are no validated outcome measurements for the diseases of the SpA concept as a whole. Wherever applicable, specific subgroup-focused measurements were determined.</p> <p>This study was supported by grants from Schering-Plough and Centocor.</p> <p>Number of drop-outs: Not reported</p> <p>Quality of the study: High</p>

	<p><i>Control group:</i> Placebo i.v. at weeks 0, 2 and 6</p> <p>Primary outcome: Improvements in the patient and physician assessment of global disease activity measured on a 100-mm visual analog scale (VAS) at week 12.</p> <p>Observation time: 12 weeks</p>		
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Marzo-Ortega et al; 2005; United Kingdom</p> <p>Journal: Annals of the Rheumatic Diseases 64 (11):1568-1575.</p> <p>Title: Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: A clinical and imaging study.</p> <p>Aims: To examine the efficacy and safety of infliximab combined with MTX compared with MTX alone in the treatment of AS using MRI and DXA to monitor its impact on bone</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Single centre study</p> <p>Population: 42 patients with active AS</p> <p><i>Study group:</i> N=28; mean age 41 y; mean disease duration 8 y</p> <p><i>Control group:</i> N=14; mean age 39 y; mean disease duration 10 y</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Infliximab i.v. 5mg/kg + MTX</p> <p><i>Control group:</i> Placebo i.v. + MTX</p> <p>The infusion regimen was weeks 0, 2, 6, 14 and 22.</p> <p>Primary outcome: Evaluation of change in the BASDAI score at weeks 4, 10 and 30</p> <p>Observation time: 30 weeks</p>	<p>Results: Mean change in BASDAI score from baseline to weeks 4, 10 and 30, respectively*: Study group: -2.0 (p<0.001), -3.1 (p<0.001), -1.2 (p=0.002) Control group: -0.7 (p=0.124), 1.4 (p=0.030), 0.8 (p=0.106)</p> <p>*Achieved statistically significant difference between treatment groups only in week 10.</p> <p><i>Adverse events:</i> No severe adverse events were seen in either group. The most frequent adverse events were minor infections (study gr. 5 pts and control gr. 2 pts).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Infliximab in combination with MTX was a safe and efficacious treatment in AS over 6 months and was associated with significant regression in enthesitis/osteitis as determined by MRI. However, disease flares were reported 8 weeks after the last infusion, indicating that addition of MTX failed to extend the Infliximab dosing interval.</p>	<p>Comments: Secondary outcomes in this study included among others: ASAS20, measurements using MRI and DXA.</p> <p>Number of drop-outs: study group: 2 pts (1 before starting the treatment and 1 due to personal reasons) Control group: 5 pts (4 due to clinical inefficacy or new flares requiring extra intervention and 1 due to non-compliance).</p> <p>For this study it would be more relevant to have the following treatment groups: Infliximab + MTX vs. infliximab</p> <p>MRI and DXA was only carried out on a subgroup.</p> <p>This study was supported by Schering-Plough, UK.</p> <p>Quality of the study: High (but the problem to be addressed are less relevant for this report)</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Van der Heijde et al; 2005; Multinational</p> <p>Journal: Arthritis & Rheumatism 2005; 52(2):582-591</p> <p>Title: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT).</p> <p>Aims: To evaluate the efficacy and safety of Infliximab in patients with AS.</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Multicentre study (conducted in 33 centres throughout the US, Canada and Europe).</p> <p>Population: Patients having active AS for at least 3 months prior to screening.</p> <p><i>Study group:</i> n=201; mean age 40 y; mean disease duration 8 y</p> <p><i>Control group:</i> n=78; mean age 41 y; mean disease duration 13 y.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Infliximab i.v. 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6, 12 and 18</p> <p><i>Control group:</i> Placebo i.v. at weeks 0, 2, 6, 12 and 18</p> <p>Primary outcome: ASAS20 at week 24</p> <p>Observation time: 24 weeks</p>	<p>Results: Achieved ASAS20 at week 24: study group: 123 pts (61.2%) Control group: 15 pts (19.2%) P<0.001</p> <p>Patients in the study group also showed significant improvement in the BASDAI, BASFI, BASMI, chest expansion and physical component summary score of the SF-36</p> <p><i>Adverse events:</i> - Pts. with any adverse events: Study group: 82% Control group: 72%</p> <p>- Pts. with any serious adverse events: Study group: 3.5% Control group: 2.7%</p> <p>- The most frequent adverse event: Upper respiratory tract infection Study group: 13.9% Control group: 14.7%</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Infliximab was well tolerated and effective in a large cohort of patients with AS during a 24-week study period.</p>	<p>Comments: Secondary endpoint in this study included amongst others: ASAS40 and ASAS partial remission, and 20% improvement of in at least 5 of the following 6 ASAS assessment domains: spinal pain, patient's global assessment, function according to BASFI, morning stiffness CRP level and the BASMI score, disease activity, physical function, range-of-motion assessments, other musculoskeletal assessments and quality of life.</p> <p>Number of patients that discontinued study treatment: Study group: 4 pts (2 due to adverse events, 1 due to lack of efficacy and 1 due to protocol violation). 2 pts discontinued participation in the study. Control group: 4 pts (1 withdrew prior to receiving any infusions, 2 due to adverse events, 1 withdrew consent). 1 pts discontinued participation in the study.</p> <p>This study was supported by Centocor, Inc. Several of the authors are either applied by or have other relations to Centocor.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Psoriasisartritt – adalimumab:

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Mease et al.; 2005; Multi-national</p> <p>Journal: Arthritis & Rheumatism 52(10):3279-3289.</p> <p>Title: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.</p> <p>Aims: To evaluate the efficacy and safety of adalimumab in patients with moderately to severely active PsA</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo controlled study. Multicenter study (conducted at 50 sites in Europe, Canada and USA)</p> <p>Population: 315 patients with moderately to severely active PsA and a history of inadequate response to NSAIDs</p> <p><i>Study group:</i> N=151; mean age 49 y; mean disease duration (PsA) 10 y</p> <p><i>Control group:</i> N=162; mean age 49 y; mean disease duration (PsA) 9 y</p> <p>The degree of psoriasis was similar among those patients with $\geq 3\%$ body surface area skin involvement in both groups.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Adalimumab s.c. 40 mg every other week</p> <p><i>Control group:</i> Placebo s.c. every other week</p> <p>* Concomitant MTX therapy, which had been stable for at least 4 weeks, could be continued at a stable dosage.</p>	<p>Results: Achieved ACR20 at week 12: Study group: 87 (58%) Control group: 23 (14%) P<0.001</p> <p>Mean change in modified total Sharp score at week 24: Study group: -0.2 Control group: 1.0 P<0.001 (not clinically relevant due to the short observation time)</p> <p>Change in HAQ score; - baseline to week 12: Study group: -0.4 Control group: -0.1 P<0.001 - baseline to week 24: Study group: -0.4 Control group: -0.1 P<0.001</p> <p><i>Adverse events:</i> The incidences of adverse events were similar in both groups. - The most frequent a.e.: upper respiratory tract infection (study group 13%; control group 15%); Nasopharyngitis (study group 10%; control group 9%)</p> <p>- Number of serious a.e.: Study group: 5 Control group: 7</p>	<p>Comments: Secondary endpoint in this trial included amongst others: ACR20 response rate at week 24, ACR50/70 response rates at weeks 12 and 24, PsARC, SF-26, PASI</p> <p>Number of drop-outs: Study group: 11 pts (3 due to a.e., 3 withdrew consent, 2 due to abnormal laboratory value, 1 due to unsatisfactory therapeutic effect, 1 due to administrative problems, 1 due to other reasons). 2 pts assigned to the study group never received study medication and were excluded from all analyses.</p> <p>Control group: 13 pts (1 was lost to follow up, 1 due to a.e., 5 withdrew consent, 4 due to unsatisfactory therapeutic effect, 1 die to protocol violation, 1 due to other reasons).</p> <p>This study was supported by Abbot Laboratories. Several of the authors are either applied by, have received consulting fees/honoraria from or own stocks in Abbot or Amgen.</p> <p>Quality of the study: High</p>

	<p>Primary outcomes: - ACR20 at week 12; - change in modified total Sharp score at week 24</p> <p>Observation time: 24 weeks</p>	<p>Conclusions as stated by the authors: Adalimumab significantly improved joint and skin manifestations, inhibited structural changes on radiographs, lessened disability due to joint damage, and improved quality of life in patients with moderately to severely active PsA.</p>	
--	--	---	--

Psoriasisartritt – etanercept:

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Mease; 2000; Seattle</p> <p>Journal: Lancet 356(9227):385-390.</p> <p>Title: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial.</p> <p>Aims: To study the efficacy and safety of etanercept in patients with psoriatic arthritis and psoriasis.</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial</p> <p>Population: 60 patients with active PsA and inadequate response to NSAIDs</p> <p><i>Study group:</i> N=30; median age 46 y; median disease duration (PsA) 9 y; patients evaluable[¶] for psoriasis endpoints n=19</p> <p><i>Control group:</i> N=30; median age 44 y; median disease duration (PsA) 10 y; patients evaluable[¶] for psoriasis endpoints n=19</p> <p>[¶] ≥3% body surface area involvement</p> <p>Intervention*: <i>Study group:</i> Etanercept s.c. 25 mg twice weekly <i>Control group:</i> Placebo s.c. twice weekly</p> <p>* Concomitant MTX therapy, which had been stable for 4 weeks before study start, could be continued at a stable dosage of ≤25 mg/week (47% in each group)</p> <p>Primary endpoints: PsARC and PASI at 12 weeks</p> <p>Observation time: 12 weeks</p>	<p>Results at 12 weeks: Achieved PsARC: Study group: 26 (87%) Control group: 7 (23%) P<0.0001</p> <p>Achieved ACR20: Study group: 22 (73%) Control group: 4 (13%) P<0.0001</p> <p>Achieved a 75% improvement of PASI: Study group (n=19): 5 (26%) Control group (n=19): 0 p=0.0154 The median PASI improvement was 46% in the study group vs. 9% in the control group (p=0.0032)</p> <p><i>Adverse events:</i> No a.e. occurred in a significantly greater proportion in the Etanercept group relative to the placebo group. The most frequent a.e.: Upper respiratory tract events: Study group: 17 (57%) Control group: 17 (57%) Serious a.e.: Study group: 0 Control group: 1 (hospitalised for surgery to correct a rectal tear)</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Etanercept offers patients with psoriatic arthritis and psoriasis a new therapeutic option for control of theirs disease.</p>	<p>Comments: Secondary endpoint measures in this study included: ACR50/70 and individual measures of disease activity.</p> <p>Number of drop-outs: Study group: 0 pts Control group: 4 pts (3 due to lack of efficacy or refusal, 1 was lost to follow-up)</p> <p>Difference in baseline characteristics: Twice as many pts in the control group were receiving corticosteroids than in the study group, and in the groups evaluable for psoriasis, the control group had lower baseline PASI score.</p> <p>This study was supported by the Immunex Corporation.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Mease et al.; 2004; USA</p> <p>Journal: Arthritis & Rheumatism 50(7):2264-2272.</p> <p>Title: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression.</p> <p>Aims: To evaluate the safety, efficacy and effect on radiographic progression of etanercept in patients with PsA.</p>	<p>Study design: Phase I: Randomised, double-blind, placebo controlled trial Phase II: open-label Multicenter study (conducted at 17 sites in the US)</p> <p>Population: 205 patients with active PsA and an inadequate response to NSAIDs <i>Study group:</i> N=101; mean age 48 y; mean disease duration (PsA) 9 y; total sharp score 25.9 <i>Control group:</i> N=104; mean age 47 y; mean disease duration (PsA) 9 y; total sharp score 18.3</p> <p>Intervention*: Phase I: <i>Study group:</i> Etanercept 25 mg s.c. twice weekly <i>Control group:</i> Placebo s.c. twice weekly</p> <p>* Concomitant MTX therapy, which had been stable for 2 months, could be continued at a stable dosage of ≤ 25 mg/week (42% and 41% in each group, respectively).</p> <p>Phase II: <i>Both groups:</i> Etanercept 25 mg s.c. twice weekly</p> <p>Primary outcome: ACR20</p>	<p>Results: Achieved ACR20 at 12 weeks: Study group: 59% Control group: 15% P<0.0001</p> <p>Achieved ACR20 at 24 weeks: Study group: approx. 55% Control group: approx. 20% (the responses at week 24 was only shown in a graph and no p value was given)</p> <p>Radiographic disease progression at 12 months: Study group: -0.03 unit Control group: +1.00 unit P=0.0001</p> <p><i>Adverse events in phase I:</i> Adverse events and infections occurred in similar numbers and intensities in both groups. The most frequent adverse events:</p> <p>Injection site reaction: Study group: 36% Control group: 9%</p> <p>Upper respiratory tract infection: Study group: 21% Control group: 24%</p> <p>Injection site ecchymosis: Study group: 12% Control group: 11%</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Etanercept reduced joint symptoms, improved</p>	<p>Comments: Other outcomes in this study included: ACR50/70, HAQ, SF-36, PsARC, PASI.</p> <p>Number of drop-outs in phase I: Study group: 8 pts (1 due to a.e., 5 due to lack of efficacy, 1 as lost to follow up, 1 due to patient refusal) Control group: 32 pts (1 due to death, 1 due to a.e., 23 due to lack of efficacy, 3 was lost to follow up, 4 due to patients refusal)</p> <p>This study was supported by Immunex Corporation. Several of the authors are either applied by, have stock ownership or options in or have received consulting fees from Amgen.</p> <p>Quality of the study: High</p>

	Observation time: Phase I: 24 weeks Phase II: 48 week extension	psoriatic lesion, inhibited radiographic progression and was well tolerated in patients with PsA.	
--	--	---	--

Psoraisartritt – infliksimab:

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Antoni et al.; 2005 Multi-national</p> <p>Journal: Arthritis & Rheumatism 52(4):1227-1236.</p> <p>Title: Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT).</p> <p>Aims: To investigate the efficacy and tolerability of infliximab therapy for the articular and dermatologic manifestations of active PsA</p>	<p>Study design: Phase I: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Phase II: Cross-over, blinded Multicentre study (conducted at 9 centres in Europe, Canada and the USA).</p> <p>Population: 104 patients with active PsA in whom prior therapy with at least one DMARD had failed</p> <p><i>Study group:</i> n=52; mean age 46 y; mean disease duration (PsA) 12 y. <i>Control group:</i> n=52; mean age 45; mean disease duration (PsA) 11 y</p> <p>Intervention*: <u>Phase I:</u> <i>Study group:</i> Infliximab i.v. 5 mg/kg at weeks 0,2,6,14 <i>Control group:</i> Placebo i.v. at weeks 0,2,6,14</p> <p><u>Phase II:</u> Both groups received infliximab *patients were allowed to receive concomitant therapy with one selected DMARD</p> <p>Primary efficacy outcome: ACR20 at week 16</p>	<p>Results in phase I (week 16): Achieved ACR20 response: Study group: 34 (65%) Control group: 5 (10%) P<0.001</p> <p>Achieved ACR50 response: Study group: 24 (46%) Control group: 0 (0%) P<0.001</p> <p>Achieved ACR70 response: Study group: 15 (29%) Control group: 0 (0%) P<0.001</p> <p>Change in mean HAQ score (from baseline to week 16): Study group: 1.2 to 0.6 Control group: 1.2 at both baseline and week 16. P<0.001</p> <p>Mean HAQ score at week 50: Study group: 0.5 Control group: 0.7</p> <p><i>Adverse events:</i> Both groups were similar in regard to the incidence of all adverse events in phase I (study gr. vs. control gr.): - All events: 38 vs. 33 - Treatment related events: 29 vs. 24 - Infusion related events: all: 4 vs. 5</p>	<p>Comments: Secondary outcome measures in trial included: PASI score, DAS28, rating of enthesitis and dactylitis and the Psoriatic Arthritis Response Criteria score.</p> <p>Number of drop-outs in phase I: Study group: 2 pts (1 due to adverse events and 1 withdrew consent) Control group: 3 pts (2 due to adverse events and 1 was lost to follow-up).</p> <p>Differences at baseline: More pts in the control group than in the study groups received concomitant MTX. This appeared to have little influence on the results. The mean CRP value was higher in the control group (31.1 mg/l) than in the study group (21.7 mg/l).</p> <p>This study was partly supported by grants from Centocor, Inc. and by the Schering-Plough Research Institute. Several of the authors were either applied by or have served as consultants for some of the manufacturers of TNF-blockers.</p> <p>Quality of the study: High</p>

	<p>Observation time: Phase I: 16 weeks Phase II: 34 weeks</p>	<p>treatment related 2 vs. 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Severe adverse events: all: 3 vs. 2 treatment related: 2 vs. 1 - Serious adverse events: all: 1 vs. 1 treatment related: 1 vs. 0 <p>The most frequently adverse events included: headache, bronchitis, upper respiratory tract infection, influenza-like symptoms, rhinitis and rash.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Therapy with infliximab at a dose of 5 mg/kg significantly improved the signs and symptoms of arthritis, psoriasis, dactylitis, and enthesitis in patients with active PsA that had been resistant to DMARD therapy. With continued infliximab treatment, benefits were sustained through 50 weeks. The benefit-to-risk ration appeared favourable in this study population.</p>	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Antoni et al.; 2005</p> <p>Journal: Annals of the Rheumatic Diseases 64(8):1150-1157.</p> <p>Title: Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial.</p> <p>Aims: To evaluate further the efficacy of infliximab in patients with active PsA, as observed in the smaller IMPACT trial.</p>	<p>Study design: Randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. At week 16, patients (in both groups) with <10% improvement from baseline entered early escape and received infliximab at weeks 16, 18 and 22 (still blinded). Multicentre study (conducted at 36 centres in Europe, Canada and the USA).</p> <p>Population: 200 patients with active PsA with an inadequate response to DMARDs or NSAIDs.</p> <p><i>Study group:</i> N=100; mean age 47 y; mean disease duration 8 y <i>Control group:</i> N=100; mean age 47 y; mean disease duration 8 y</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Infliximab i.v. 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6, 14 and 22. <i>Control group:</i> Placebo i.v. at weeks 0, 2, 6, 14 and 22.</p> <p>*Concomitant treatment with stable doses of MTX (up to 25 mg/week) was allowed</p> <p>Outcome: ACR20 response at week 14</p> <p>Observation time: Phase I: 16 weeks Phase II: up to 24 weeks</p>	<p>Results at week 14: Achieved ACR20 response: Study group: 58% Control group: 11% p<0.001 Achieved ACR50/70 response: Study group: 36% / 15% Control group: 3% / 1% p<0.001 Improvement according to PsARC: Study group: 77% Control group: 27% p<0.001</p> <p><i>Adverse events (only reported for the 24 week period):</i> - Combined group (included pts randomised to infliximab and pts randomised to placebo who entered early escape at week 16): n=150 - Placebo: n=97</p> <p><u>Any a.e.:</u> Combined group: 67% Control group: 67%</p> <p><u>The most common a.e.:</u> Upper respiratory tract infection Combined group: 10% Control group: 14%</p> <p><u>Serious a.e.:</u> Combined group: 9% Control group: 6%</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Infliximab 5 mg/kg through 24 weeks significantly improved active PsA, including dactylitis and enthesopathy, and associated psoriasis.</p>	<p>Comments: Other outcomes measures in this trial included: the presence of dactylitis in the hands and feet, the presence/absence of enthesopathy in the feet and the SF-36, PASI,</p> <p>No patients discontinued the study the first 16 weeks.</p> <p>Differences in baseline characteristics: there were more females in the control group (49%) than in the study group (29%).</p> <p>This study was funded by Centocor Inc. and Schering-Plough. Several of the authors were employed by, have served as consultants for or have received research support from Centocor.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

