

# Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar

Rekommendationer med tillhörande  
kunskapsunderlag  
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.

# Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat alla rekommendationer och tillhörande kunskapsunderlag för de *Nationella riktlinjerna för rörelseorganens sjukdomar*.

För varje rekommendation finns ett kunskapsunderlag med bästa tillgängliga kunskap. Kunskapsunderlaget har använts som underlag vid prioriteringen och formuleringen av rekommendationer (läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Den bästa tillgängliga kunskapen har sammanställts utifrån vad som har kommit fram i systematiska litteratursökningar i vetenskapliga databaser, manuell genomgång av referenslistor och kontakt med experter samt efterföljande evidensgradering enligt GRADE. För ett antal åtgärder är den bästa tillgängliga kunskapen systematisk insamling av beprövad erfarenhet. För ett antal rekommendationer finns även ett hälsoekonomiskt underlag.

Dokumentet har inte korrekturlästs, det kan därför finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Olivia Wigzell  
Generaldirektör



# Innehåll

Förord.....	3
Artros – Diagnostik, utredning och strukturerat omhändertagande.....	7
Artros – Fysisk träning och patientutbildning.....	38
Artros – Läkemedelsbehandling och annan smärtlindring .....	52
Artros – Kirurgi.....	254
Osteoporos – Diagnostik och utredning .....	292
Osteoporos – Fysisk träning och patientutbildning .....	327
Osteoporos – Läkemedelsbehandling och övriga åtgärder .....	390
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Diagnostik, prognostik och utredning .....	525
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Teamrehabilitering och samordning av vårdinsatser .....	647
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit .....	698
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Dosminskning eller utsättning av biologiskt läkemedel vid reumatoid artrit .....	862
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit .....	920
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid psoriasisartrit.....	977



# Artros – Diagnostik, utredning och strukturerat omhändertagande

Rad: A1:0

Tillstånd: Artros i knä eller höft

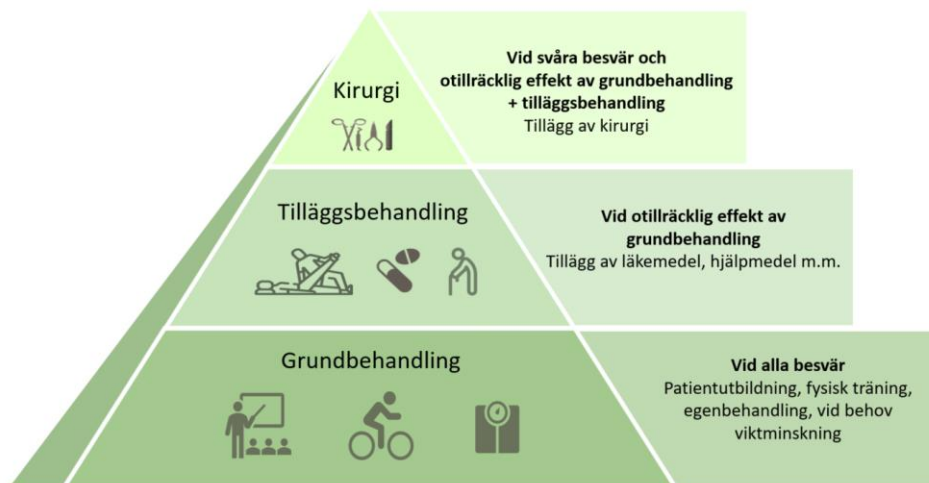
Åtgärd: Strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden bedöms ge stor patientnytta, och den berör en stor patientgrupp. Erfarenheter hos experter talar också för en god effekt av de behandlingar som ingår i behandlingspyramiden. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.											

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid (se bild nedan) syftar till att patienter med artros ska få rätt vård i rätt tid. Vårdinsatserna ges på tre nivåer där patienterna börjar med grundbehandling. Viktiga delar i grundbehandlingen utgörs av patientutbildning om sjukdomen artros och dess behandlingsalternativ, handledd strukturerad och individuellt anpassad träning, samt stöd för viktreduktion vid behov.



Efter den initiala grundbehandlingen ska uppföljning ske för att säkerställa effekten och kvalitetssäkra behandlingen, samt för att motivera patienten till fortsatt träning och fysisk aktivitet.

De patienter som inte får tillfredsställande resultat av grundbehandling kan få en tilläggsbehandling med smärtlindrande läkemedel, hjälpmedel för avlastning, passiv behandling som exempelvis manuell terapi för att öka ledrörligheten eller annan icke-farmakologisk åtgärd för att hantera smärta.

För några få patienter ger denna utökade, icke-kirurgiska behandling inte tillräcklig besvärslindring. De remitteras därför till ortopedkirurg för ställningstagande till eventuell operation. Samtidigt anpassas insatserna från grundnivån och tilläggsnivån individuellt för att patienten ska vara optimalt förberedd inför eventuell operation. Den typ av operation som kan bli aktuell på denna nivå är proteskirurgi.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet måttlig till stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

För personer med artros i knä eller höft ger ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid, bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat samtidigt som risken för onödig eller olämplig behandling minskar, jämfört med om behandlingspyramiden inte används (konsensus).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. Inga pågående studier som skulle kunna besvara frågeställningen har identifierats på ClinicalTrials.gov.

### *Konsensusutlåtande*

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande påstående:



För personer med artros i knä eller höft ger ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid, bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat samtidigt som risken för onödig eller olämplig behandling minskar, jämfört med om behandlingspyramiden inte används.

Konsensus uppnåddes eftersom 99 procent av 90 svarande instämde i påståendet.

### Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

### Översikt av granskade studier

#### Val av litteratur

Sökning efter systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier i september 2019. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal systematiska översikter	Antal randomiserade kontrollerade studier
Studier som granskades på titel- och abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	710	670
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	0	0
Systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	0

### Litteratursökning

<b>Databas:</b> Cochrane Library <b>Databasleverantör:</b> Wiley			
<b>Datum:</b> 2019-09-09, 2019-09-10			
<b>Ämne:</b> Ger ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid, bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat samtidigt som risken för onödig eller olämplig behandling minskar, jämfört med om behandlingspyramiden inte används, för personer med artros i knä eller höft?			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
		<b>Population: Patienter med artros i knä eller höft: 1 OR 2 = 3</b>	
		<b>Intervention: Strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid: 4 OR (4 AND 5) OR (4 AND 5 AND 6)</b>	
		1. Grundbehandling: information om artros, råd om egenvård, råd om att öka sin fysiska aktivitet, hjälp att träna samt, vid behov, viktreduktion – <b>Patientutbildning, träning, viktninskning =4</b>	
		2. tilläggsbehandling med <b>smärtlindrande läkemedel (farmakologisk smärtlindring), hjälpmedel eller passiv behandling</b> som exempelvis <b>manuell terapi</b> för att öka ledrörligheten eller <b>akupunktur</b> för att hantera smärta. = 5	
		3. <b>Kirurgi</b> - ortopedkirurg för ställningstagande till eventuell operation samtidigt som de kan behålla in-	

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley

**Datum:** 2019-09-09, 2019-09-10

**Ämne:** Ger ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid, bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat samtidigt som risken för onödig eller olämplig behandling minskar, jämfört med om behandlingspyramiden inte används, för personer med artros i knä eller höft?

		satser från grund- och tilläggsnivån. Den typ av operation som kan bli aktuell på denna nivå är proteskirurgi. = 6	
		<b>Outcome: Bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat = 10</b>	
	Mesh	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees OR MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Hip] explode all trees	4264
	FT/TIAB	("hip osteoarthr*" or "hip-osteoarthr*" or coxarthros* or "knee osteoarthrit*" or "knee-osteoarthrit*");ti,ab,kw	1110
		1 OR 2	5080
	Mesh FT/TIAB <b>(Grundbehandling)</b>	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] this term only OR MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] explode all trees OR MeSH descriptor: [Diet, Reducing] explode all trees MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees OR ("patient education" or "education of patients" or "weight loss" or "weight reduction program*" or diet* or exercise* or "care pathway*");ti,ab,kw	177296
	Mesh FT/TIAB <b>(kompletterande behandl.)</b>	MeSH descriptor: [Pain] explode all trees and with qualifier(s): [prevention & control - PC] OR MeSH descriptor: [Massage] this term only OR MeSH descriptor: [Acupuncture Therapy] this term only OR MeSH descriptor: [Bandages] this term only OR ("pharmacological pain relief" or "pharmacological treatment" or acupuncture or "support bandage*" or "supportive bandage*" or massage*);ti,ab,kw	32344
	Mesh FT/TIAB <b>(Kirurgi)</b>	MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees and with qualifier(s): [surgery - SU] OR MeSH descriptor: [Knee Prosthesis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hip Prosthesis] explode all trees OR ("prosthetic surgery" or "knee prosthesis" or "hip prosthesis");ti,ab,kw	4063
	<b>(Grund + kompl.)</b>	4 AND 5	3359
	<b>(Grund + kompl.+ kirurgi)</b>	4 AND 5 AND 6	15
	Mesh FT/TIAB	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees OR MeSH descriptor: [Treatment Outcome] explode all trees OR ("pain relief" or "pain reduction" or "improved function*" or "treatment outcome" or "quality of life" or QoL or "health-related quality of life");ti,ab,kw	265024
	P + I + O Grund	3 AND 4 AND 10	727
		11 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Cochrane Reviews	<b>8CDSR 1 Protocol</b>
		11 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Cochrane Central	<b>709 Central</b>
	P + I + O Grund+ kompl	3 AND 7 AND 10	80

<b>Databas:</b> Cochrane Library <b>Databasleverantör:</b> Wiley			
<b>Datum:</b> 2019-09-09, 2019-09-10			
<b>Ämne:</b> Ger ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid, bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat samtidigt som risken för onödig eller olämplig behandling minskar, jämfört med om behandlingspyramiden inte används, för personer med artros i knä eller höft?			
		14 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Cochrane Reviews	<b>1 CDSR</b>
		14 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Cochrane Central	<b>79 Central</b>
	P + I + O Grund+ kompl+ ki- rurgi	3 AND 8 AND 10	9
		17 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Cochrane Reviews	<b>0 CDSR</b>
		17 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Cochrane Central	<b>9 Central</b>

<b>Databas:</b> PubMed <b>Databasleverantör:</b> NML			
<b>Datum:</b> 2019-09-03, 2019-09-06, 2019-09-09			
<b>Ämne:</b> Ger ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid, bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat samtidigt som risken för onödig eller olämplig behandling minskar, jämfört med om behandlingspyramiden inte används, för personer med artros i knä eller höft?			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
		<b>Population: Patienter med artros i knä eller höft</b>	
		<b>Intervention: Strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid (4 OR (4 AND 5) OR (4 AND 5 AND 6) OR 20 OR (20 AND 5) OR (20 AND 5 AND 6)</b>	
		1. information om artros, råd om egenvård, råd om att öka sin fysiska aktivitet, hjälp att träna samt, vid behov, viktreduktion – <b>Patientutbildning, träning, viktminskning =4 respektive 20</b>	
		2. tilläggsbehandling med <b>smärtlindrande läkemedel (farmakologisk smärtlindring), hjälpmedel eller passiv behandling</b> som exempelvis <b>manuell terapi</b> för att öka ledrlörligheten eller <b>akupunktur</b> för att hantera smärta. = <b>5</b>	
		3. <b>Kirurgi</b> - ortopedkirurg för ställningstagande till eventuell operation samtidigt som de kan behålla insatser från grund- och tilläggsnivån. Den typ av operation som kan bli aktuell på denna nivå är proteskirurgi. = <b>6</b>	
		<b>Outcome: Bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat = 10</b>	
	Mesh	("Osteoarthritis, Knee"[Mesh]) OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh]	24632
	FT/TIAB	hip osteoarthr*[tiab] OR hip-osteoarthr*[tiab] OR coxarthros*[tiab] OR knee osteoarthrit*[tiab] OR knee-osteoarthrit*[tiab]	13540
		1 OR 2	29424
	Mesh FT/TIAB (Grundbehandling)	"Patient Education as Topic"[Mesh:NoExp] OR "Weight Reduction Programs"[Mesh] OR "Diet, Reducing"[Mesh] OR "Exercise"[Mesh] OR patient education[tiab] OR education of patients[tiab] OR	1037052

**Databas: PubMed Databasleverantör: NML**

**Datum: 2019-09-03, 2019-09-06, 2019-09-09**

**Ämne:** Ger ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid, bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat samtidigt som risken för onödig eller olämplig behandling minskar, jämfört med om behandlingspyramiden inte används, för personer med artros i knä eller höft?

		weight loss[tiab] OR weight reduction program*[tiab] OR diet*[tiab] OR exercise*[tiab]	
	Mesh FT/TIAB (kompletterande behandling)	"Pain/prevention and control"[Mesh] OR "Pain/therapy"[Mesh] OR "Massage/therapeutic use"[Mesh:NoExp] OR "Acupuncture Therapy/therapeutic use"[Mesh:NoExp] OR "Bandages/therapeutic use"[Mesh:NoExp] OR pharmacological pain relief[tiab] OR pharmacological treatment[tiab] OR acupuncture[tiab] OR support bandage*[tiab] OR supportive bandage*[tiab] OR massage*[tiab]	202596
	Mesh FT/TIAB (Kirurgi)	"Osteoarthritis/surgery"[Mesh] OR "Knee Prosthesis"[Mesh] OR "Hip Prosthesis"[Mesh] OR prosthetic surgery[tiab] OR knee prosthesis[tiab] OR hip prosthesis[tiab]	46138
	(Grundbehandling + kompletterande)	4 AND 5	15479
	(Grundbehandling + kompletterande + kirurgi)	4 AND 5 AND 6	81
		4 OR 7 OR 8	1037052
	Mesh FT/TIAB	Quality of life[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR pain relief[tiab] OR pain reduction[tiab] OR improved function*[tiab] OR treatment outcome[tiab] OR quality of life[tiab] OR QoL[tiab] OR health-related quality of life[tiab]	1290557
		3 AND 4 AND 10	1182
		11 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>156</b>
		11 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>506</b>
		3 AND 7 AND 10	236
		14 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>43</b>
		14 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>153</b>
		3 AND 8 AND 10	41
		17 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>2</b>
		17 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>18</b>
	Grundbehandling	"Patient Education as Topic"[Mesh:NoExp] OR "Weight Reduction Programs"[Mesh] OR "Diet, Reducing"[Mesh] OR "Exercise"[Mesh] OR patient education[tiab] OR education of patients[tiab] OR	983826

**Databas: PubMed Databasleverantör: NML**

**Datum: 2019-09-03, 2019-09-06, 2019-09-09**

**Ämne:** Ger ett strukturerat omhändertagande och behandling enligt behandlingspyramid, bättre förutsättningar för ett optimalt behandlingsresultat samtidigt som risken för onödig eller olämplig behandling minskar, jämfört med om behandlingspyramiden inte används, för personer med artros i knä eller höft?

		weight loss[tiab] OR weight reduction program*[tiab] OR diet*[tiab] OR exercise*[tiab] OR care pathway*[tiab]	
		3 AND 20 AND 10	1178
		21 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>98</b>
		21 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>507</b>
	Grundbehandling + kompletterande	20 AND 5	15385
		3 AND 24 AND 10	232
		25 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>27</b>
		25 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Publication date from 2000/01/01- , English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>120</b>
	Grund + kompletterande + kirurgi	20 AND 5 AND 6	98
		3 AND 28 AND 10	41
		29 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Meta-analysis, Systematic Reviews	0
		29 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>15</b>
		29 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Guideline, English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>1</b>
		25 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Guideline, English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>3</b>
		21 AND Filters activated: Publication date from 2000/01/01- , Guideline, English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>3</b>

Rad: A1:1

Tillstånd: Symtom som ger misstanke om artros i knä eller höft

Åtgärd: Diagnostik med stöd av en samlad bedömning av anamnes, symtom och kliniska fynd

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad. Åtgärden ger bättre möjlighet till en god diagnostik, vilket är avgörande för en fortsatt effektiv handläggning och behandling.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karakteriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Det finns inte något standardiserat test för att diagnostisera artros i knä eller höft. Åtgärden är diagnostisering av artros med stöd av en samlad bedömning av anamnes, symtom och kliniska fynd och innebär att samla in och värdera riskfaktorer (t.ex. ålder, kön, övervikt, tidigare ledskada, överbelastning under arbete eller fritid samt ärftlighet), patientrapporterade symtom (t.ex. belastningssmärta, nedsatt funktion och morgonstelhet) och kliniska fynd vid ledundersökning (t.ex. krepitationer, nedsatt rörlighet, felställd eller breddökad led).

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid symtom som ger misstanke om artros i knä ger en samlad bedömning av anamnes, symtom och kliniska fynd en sensitivitet på 84–95 procent och en specificitet på 69–89 procent för att ställa diagnosen artros i knä jämfört med expertbedömning (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vid symtom som ger misstanke om artros i höft ger en samlad bedömning av anamnes, symtom och kliniska fynd en sensitivitet på 86 procent och en specificitet på 75 procent för att ställa diagnosen artros i höft jämfört med expertbedömning (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Bilddiagnostik som tillägg till den kliniska bedömningen är inte nödvändig för att ställa diagnos när personer uppvisar typiska symtom och kliniska fynd på artros (konsensus).

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

*Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår flera översikter varav vissa återfinns i två kliniska riktlinjer, som även fungerat som underlag [1-5]. En av de ingående studierna i översikten av Schofman och medarbetare [1] studerade klassifikationskriterier för diskriminerande förmåga mellan personer med och utan artros i knä [6]. Ytterligare en studie av samma författare [7], som finns publicerad i översikten av Reijman och medarbetare [5], utvärderade sju vanligt förekommande diagnostiska kriterier som ofta har använts i epidemiologiska studier vid artros i höft. Studierna visar att en samlad bedömning av anamnes, symtom och kliniska fynd utan röntgen med stor sannolikhet räcker för att diagnostisera artros i knä eller höft. Studierna av Altman och medarbetare har också legat till grund för flera riktlinjers diagnoskriterier för artros.

I en översikt av Zhang och medarbetare, med låg kvalitet, konstaterades att enskilda symtom eller kliniska fynd inte har tillräcklig diagnostisk tillförlitlighet vid artros i knä [3]. Flera typiska symtom och kliniska fynd behöver ingå för att ställa en korrekt diagnos, det vill säga, anamnes med riskfaktorer (t.ex. ålder, kön, övervikt, tidigare lefskada, överbelastning under arbete eller fritid samt ärftlighet) i kombination med patientrapporterade symtom (t.ex. belastningssmärta, nedsatt funktion och morgonstelhet) och ett till tre kliniska fynd vid ledundersökning (t.ex. krepitationer, nedsatt rörlighet och breddökad led). Med en bakgrundsprevalens av artros i knä på 12,5 procent hos personer som är 45 år och äldre var den uppskattade sannolikheten 99 procent för att ställa en korrekt diagnos vid närvaro av alla sex symtom och kliniska fynd. Ju fler symtom och kliniska fynd desto större sannolikhet för artros i knä, även när det inte fanns några röntgenfynd.

Både i NICE [4] och i EULARS [2] riktlinjer är rekommendationen att en samlad klinisk bedömning är tillräcklig för att ställa diagnosen artros om personerna uppvisar typiska symtom och kliniska fynd och att bilddiagnostik inte ger någon ytterligare information. Flera andra internationella riktlinjer ger samma rekommendation [8-11], liksom de nationella riktlinjerna för rörelseorganens sjukdomar gjorde 2012.

EULAR publicerade sina riktlinjer och rekommendationer kring användningen av bilddiagnostik vid artros under 2017 [2]. En systematisk översikt identifierade flera studier som använde bilddiagnostik som diagnostisk metod, men bara en studie undersökte om bilddiagnostik som tillägg till den kliniska bedömningen ökar den diagnostiska tillförlitligheten. Studien undersökte diagnostisk tillförlitlighet av ultraljud som tillägg till klinisk bedömning jämfört med enbart klinisk bedömning av hand och fot. Eftersom det i princip inte fanns något underlag från olika typer av bilddiagnostik och från olika leder, som t.ex. knä och höft, som är aktuellt här, rekommenderar EULAR ingen systematisk användning av bilddiagnostik vid typiska symtom och kliniska fynd. En expertpanel, som bestod av 14 personer (10 experter,

en epidemiolog, en patientrepresentant, en projektmedlem och en ordförande) från olika europeiska länder, dock inte Sverige, fick skatta via en webbenkät hur mycket de höll med om rekommendationen. Level of agreement (LOA) var 8,7 (95% konfidensintervall, KI, 7,9–9,4), på en skala från 0 till 10, för påståendet ”*Imaging is not required to make the diagnosis in patients with typical (usage-related stiffness, short duration morning stiffness, age over 40, symptoms affecting one or a few joints) presentations of OA*”. Konsensus uppnåddes vid en LOA på 8,0. Flera rundor av enkäten, enligt delphi teknik, kunde skickas ut för att nå konsensus. För aktuell frågeställning uppnåddes konsensus vid första rundan.

En kompletterande litteratursökning med sökning till och med september 2018 identifierade ett antal systematiska översikter [12-16]. Dessa översikter bekräftar tidigare slutsatser, att nyttan med bilddiagnostik vid typiska symptom och kliniska fynd vid artros är oklar på grund av att det saknas relevanta studier eller att befintliga inte helt relevanta studier visar varierande resultat.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om hur stor risken är för att missa ett allvarligt tillstånd som är behandlingskrävande genom att endast förlita sig på den kliniska bedömningen.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

En kompletterande sökning gjordes för publikationsdatum 2015 till 2018 utifrån den sökstrategi som finns publicerad i EULARS riktlinje [2].

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Inkluderade studier	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Annat mått	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Schiphof et al 2008	SÖ	Altman 1986, tvärsnittsstudie	Personer med smärta i knäled med röntgenbild som antyder artrosförändring, n=130 Personer med knäsmärta som inte har artros (RA eller annan ledsjukdom), n=107	Indextest 1: Knäsmärta och minst 3 av 6 kriterier i) ålder > 50 år ii) stelhet < 30 min iii) krepitationer iv) palpationsömhet över led v) breddökad led vi) ingen värmeökning  Indextest 2: Knäsmärta och minst 4 av 6 ovanstående kriterier  Referenstest: Klinisk diagnos av experter och verifierad av röntgenfynd som ses vid artros	I1 Sensitivitet 0,95 Specificitet 0,69  I2 Sensitivitet 0,84 Specificitet 0,89		Låg-medelhög för SÖ Låg för Altman 1986	
Reijman et al, 2004	SÖ	Altman 1991, tvärsnittsstudie	Personer med smärta i höftled med röntgenbild som antyder artrosförändring, n=114  Personer med smärta i höftled som enligt expert utifrån kliniska fynd och	Indextest 1: Kliniska kriterier enligt nedan i) höftsmärta ii) inåttrotation $\geq 15$ grader iii) smärta vid inåttrotation iv) morgonstelhet i höft $\leq 60$ min v) ålder > 50 år	I1 Sensitivitet 0,86 Specificitet 0,75  I2 Sensitivitet 0,86 Specificitet 0,75  I3		Hög för SÖ Låg för Altman 1991	

Författare, år	Studiedesign	Inkluderade studier	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Annat mått	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			röntgen inte har artros (RA eller annan ledsjukdom), n=87	<p>Indextest 2: Kliniska kriterier enligt nedan med eller utan laborietester</p> <p>i) höftsmärta</p> <p>ii) inåtrotation <math>\geq 15</math> grader</p> <p>iii) höftflexion <math>\leq 115</math> grader</p> <p>iv) SR <math>\leq 45</math> mm/tim</p> <p>Indextest 3: Kliniska kriterier enligt nedan och laborietester samt röntgenfynd</p> <p>i) höftsmärta</p> <p>ii) 2 av följande, osteofyter, nedsatt ledspringhöjd, SR &lt; 20 mm/tim</p> <p>Referenstest: Expertbedömning</p>	Sensitivitet 0,89 Specificitet 0,91			

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Samlad klinisk bedömning vs expertbedömning och röntgen, artros i knä	237 (1) [1, 6]	Sensitivitet 0,84–0,95 Specificitet 0,69–89	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Bara en studie
Samlad klinisk bedömning vs expertbedömning, artros i höft	201 (1) [5, 7]	Sensitivitet 0,86 Specificitet 0,75	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Bara en studie

## Litteratursökning

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-09-05</b>			
<b>Ämne: Personer med misstanke om artros i knä eller höft. Klinisk bedömning, bilddiagnostik</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH/FT	"Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR Osteoarthritis, Knee[Mesh] OR hip osteoarthr*[tiab] OR coxarthrit[tiab] OR knee osteoarthrit*[tiab]	26059
2.	MeSH/FT	"Osteoarthritis"[Mesh] OR osteoarthrosis[tiab] OR osteophyte[tiab] OR joint space narrowing[tiab] OR degenerative joint disease*[tiab]	60639
3.	MeSH/FT	Hip joint[Mesh] OR Knee joint[Mesh] OR hip[tiab] OR knee*[tiab]	251987
4.		2 AND 3	32118
5.		1 OR 4	36668
6.	MeSH/FT	"Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR magnetic resonance[tiab] OR MRI*[tiab] OR imaging[ti] OR resonance imaging[tiab] OR diagnostic imaging[tiab] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR ultrason*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR sonograph*[tiab] OR ecograph*[tiab] OR ecotomograph*[tiab] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "Contrast Media"[Mesh] OR CAT scan*[tiab] OR CT[tiab] OR "Radiography"[Mesh] OR "X-Rays"[Mesh] OR x-ray*[tiab] OR roentgen*[tiab] OR radiogram*[tiab] OR radiograph*[tiab] OR "Radionuclide Imaging"[Mesh] OR scintigraph*[tiab] OR scintiphograph*[tiab] OR ("gamma camera" OR "radionuclide") AND imag*[tiab] OR radioisotope scan*[tiab] OR "Positron-Emission Tomography"[Mesh] OR positron emission tomograp*[tiab] OR PET scan*[tiab]	3196619
7.		5 AND 6 Publication date from 2015/01/01	3039
8.		Filters: Systematic Reviews; English	<b>123</b>

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-09-05</b>			
<b>Ämne: Personer med misstanke om artros i knä eller höft. Klinisk bedömning, bilddiagnostik</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH/FT	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Hip] explode all trees OR MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees OR (hip NEXT osteoarthr* OR coxarthrit[tiab] OR knee NEXT osteoarthrit*);ti,ab,kw	6470
2.		MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees OR MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees OR MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees	45374
3.		(magnetic NEXT resonance OR MRI OR resonance NEXT imaging OR diagnostic NEXT imaging);ti,ab,kw	48320
4.		(ultrasonography OR ultrasound OR sonography OR roentgen OR radiogram OR radiography OR radiographic);ti,ab,kw	41223
5.		2 OR 3 OR 4	87190
6.	MeSH/FT	1 AND 5	1670

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-09-05

Ämne: Personer med misstanke om artros i knä eller höft. Klinisk bedömning, bilddiagnostik

7.	FT	(predict* OR diagnoses OR diagnosis OR diagnostic OR accura* OR sensitivity OR specificity OR defect* OR reproducibility OR reliability OR valid* OR early NEXT identification):ti,ab,kw	304903
8.		6 AND 7	974
9.		Publication Year from 2015-	<b>CDSR 2</b>

## Referenser

1. Schiphof, D, de Klerk, BM, Koes, BW, Bierma-Zeinstra, S. Good reliability, questionable validity of 25 different classification criteria of knee osteoarthritis: a systematic appraisal. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61(12):1205-15.
2. Sakellariou, G, Conaghan, PG, Zhang, W, Bijlsma, JWJ, Boyesen, P, D'Agostino, MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(9):1484-94.
3. Zhang, W, Doherty, M, Peat, G, Bierma-Zeinstra, MA, Arden, NK, Bresnihan, B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(3):483-9.
4. Osteoarthritis. Care and management in adults. Clinical guideline CG177. Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for health and care excellence; 2014. Hämtad 2018-08-30 från <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/evidence/full-guideline-pdf-191761311>.
5. Reijman, M, Hazes, JM, Koes, BW, Verhagen, AP, Bierma-Zeinstra, SM. Validity, reliability, and applicability of seven definitions of hip osteoarthritis used in epidemiological studies: a systematic appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(3):226-32.
6. Altman, R, Asch, E, Bloch, D, Bole, G, Borenstein, D, Brandt, K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(8):1039-49.
7. Altman, R, Alarcon, G, Appelrouth, D, Bloch, D, Borenstein, D, Brandt, K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991; 34(5):505-14.
8. Nationale kliniske retningslinjer, faglige visitationsretningslinjer, knæartrose, udredning, diagnostik, behandling, rehabilitering. Sundhedsstyrelsen; oktober 2012. Hämtad 2018-09-18 från <https://www.sst.dk/~media/CD7B016D7F9C4766A1530172473FD5F2.ashx>.
9. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd edn. East Melbourne, Vic: RACGP, 2018. Hämtad 2018-09-18 från <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-0a-2nd-edition.pdf>.

10. BMJ Best practice. Osteoarthritis. Approach. Hämtad 2018-09-18 från <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/diagnosis-approach#referencePop32>.
11. KNGF Guideline for Physical Therapy in patients with Osteoarthritis of the hip and knee. Royal Dutch Society for Physical Therapy (Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, KNGF); 2010. Hämtad 2018-09-18 från [https://www.fysionet-evidencebased.nl/images/pdfs/guidelines\\_in\\_english/osteoarthritis\\_of\\_the\\_hip\\_and\\_knee\\_practice\\_guidelines\\_2010.pdf](https://www.fysionet-evidencebased.nl/images/pdfs/guidelines_in_english/osteoarthritis_of_the_hip_and_knee_practice_guidelines_2010.pdf).
12. Aguilar, HN, Battie, MC, Jaremko, JL. MRI-based hip cartilage measures in osteoarthritic and non-osteoarthritic individuals: a systematic review. *RMD open*. 2017; 3(1):e000358.
13. Boesen, M, Ellegaard, K, Henriksen, M, Gudbergsen, H, Hansen, P, Bliddal, H, et al. Osteoarthritis year in review 2016: imaging. *Osteoarthritis and cartilage*. 2017; 25(2):216-26.
14. Culvenor, AG, Oiestad, BE, Hart, HF, Stefanik, JJ, Guermazi, A, Crossley, KM. Prevalence of knee osteoarthritis features on magnetic resonance imaging in asymptomatic uninjured adults: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2018.
15. MacKay, JW, Low, SBL, Smith, TO, Toms, AP, McCaskie, AW, Gilbert, FJ. Systematic review and meta-analysis of the reliability and discriminative validity of cartilage compositional MRI in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2018; 26(9):1140-52.
16. Hart, HF, Stefanik, JJ, Wyndow, N, Machotka, Z, Crossley, KM. The prevalence of radiographic and MRI-defined patellofemoral osteoarthritis and structural pathology: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2017; 51(16):1195-208.

Rad: A1:2

Tillstånd: Symtom som ger misstanke om artros i knä eller höft

Åtgärd: Bilddiagnostik som tillägg till klinisk bedömning

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet							Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden är sällan avgörande för fortsatt handläggning och behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett internationellt konsensusförfarande.											
Kommentar: Bilddiagnostiken tillför ingen information när diagnosen är säker. Den kan däremot behövas inför ett ställningstagande till kirurgisk åtgärd.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Åtgärden är bilddiagnostik med röntgen, ultraljud eller MR som tillägg till klinisk bedömning.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Bilddiagnostik som tillägg till den kliniska bedömningen är inte nödvändigt för att ställa diagnos när personer uppvisar typiska symtom och kliniska fynd på artros (konsensus).

Behovet av att undersöka strukturförändringar med bilddiagnostik är inte nödvändig förutom då personer uppvisar atypiska symtom och kliniska symtom och osäkerhet råder om diagnos eller då indikationen är ledprotesoperation. Studier som undersöker överensstämmelse mellan bilddiagnostik och klinisk bedömning ger kraftigt varierande resultat.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår ett underlag från EULAR och NICE [1, 2]. I EULARS och NICE riktlinjer är rekommendationen att en samlad klinisk bedömning är tillräcklig för att ställa diagnosen artros om personerna uppvisar typiska symptom och kliniska fynd och att bilddiagnostik inte ger någon ytterligare information. NICE riktlinjer visar, som väntat, att överensstämmelse mellan bilddiagnostik och klinisk bedömning kraftigt varierar mellan studier. NICE har även gått igenom litteraturen på området under 2017 och slutsatsen är att inget nytt har tillkommit som förändrar deras ställningstagande [7]. Flera andra internationella riktlinjer ger samma rekommendation [3-6], liksom de nationella riktlinjerna för rörelseorganens sjukdomar gjorde 2012.

EULAR publicerade sina riktlinjer och rekommendationer kring användningen av bilddiagnostik vid artros under 2017 [1]. En systematisk översikt identifierade flera studier som använde bilddiagnostik som diagnostisk metod, men bara en studie undersökte om bilddiagnostik som tillägg till den kliniska bedömningen ökar den diagnostiska tillförlitligheten. Studien undersökte diagnostisk tillförlitlighet av ultraljud som tillägg till klinisk bedömning jämfört med enbart klinisk bedömning av hand och fot. Eftersom det i princip inte fanns något underlag från olika typer av bilddiagnostik och från olika leder, som t.ex. knä och höft, som är aktuellt här, rekommenderar EULAR ingen systematisk användning av bilddiagnostik vid typiska symptom och kliniska fynd. En expertpanel, som bestod av 14 personer (10 experter, en epidemiolog, en patientrepresentant, en projektmedlem och en ordförande) från olika europeiska länder, dock inte Sverige, fick skatta via en webbenkät hur mycket de höll med om rekommendationen. Level of agreement (LOA) var 8,7 (95% konfidensintervall, KI, 7,9–9,4), på en skala från 0 till 10, för påståendet *”Imaging is not required to make the diagnosis in patients with typical (usage-related stiffness, short duration morning stiffness, age over 40, symptoms affecting one or a few joints) presentations of OA”*. Konsensus uppnåddes vid en LOA på 8,0. Flera rundor av enkäten, enligt delphi teknik, kunde skickas ut för att nå konsensus. För aktuell frågeställning uppnåddes konsensus vid första rundan.

En kompletterande litteratursökning med sökning till och med september 2018 identifierade ett antal systematiska översikter [8-12]. Dessa översikter bekräftar tidigare slutsatser, att nyttan med bilddiagnostik vid typiska symptom och kliniska fynd vid artros är oklar på grund av att det saknas relevanta studier eller att befintliga inte helt relevanta studier visar varierande resultat.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

En kompletterande sökning gjordes för publiceringsdatum 2015 till 2018 utifrån den sökstrategi som finns publicerad i EULARS riktlinje [1].

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Inkluderade studier	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Annat mått	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Sakellariou et al., 2017	Nationell riktlinje inkl. SÖ, av kohort- eller tvärsnittsstudier	Inga relevanta studier identifierades för frågeställningen om tillägg av bilddiagnostik till klinisk bedömning ger någon ytterligare fördel vid artros i höft eller knä	Personer med artros i hand, fot, höft eller knä	Indextest: Bilddiagnostik Referenstest: Bilddiagnostik och klinisk bedömning			Hög för SÖ	En studie identifierades som undersökte artros i hand och fot. Studier finns som undersöker bilddiagnostik som diagnostisk metod ensamt men inte som tillägg till klinisk bedömning. Slutsatserna är som för NICE riktlinje att den diagnostiska tillförlitligheten varierar och den metodologiska kvaliteten är bristfällig.



## Litteratursökning

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-09-05</b>			
<b>Ämne: Personer med misstanke om artros i knä eller höft. Klinisk bedömning, bilddiagnostik</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
9.	MeSH/FT	"Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR Osteoarthritis, Knee[Mesh] OR hip osteoarthr*[tiab] OR coxarthrit[tiab] OR knee osteoarthrit*[tiab]	26059
10.	MeSH/FT	"Osteoarthritis"[Mesh] OR osteoarthrosis[tiab] OR osteophyte[tiab] OR joint space narrowing[tiab] OR degenerative joint disease*[tiab]	60639
11.	MeSH/FT	Hip joint[Mesh] OR Knee joint[Mesh] OR hip[tiab] OR knee*[tiab]	251987
12.		2 AND 3	32118
13.		1 OR 4	36668
14.	MeSH/FT	"Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR magnetic resonance[tiab] OR MRI*[tiab] OR imaging[ti] OR resonance imaging[tiab] OR diagnostic imaging[tiab] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR ultrason*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR sonograph*[tiab] OR ecograph*[tiab] OR ecotomograph*[tiab] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "Contrast Media"[Mesh] OR CAT scan*[tiab] OR CT[tiab] OR "Radiography"[Mesh] OR "X-Rays"[Mesh] OR x-ray*[tiab] OR roentgen*[tiab] OR radiogram*[tiab] OR radiograph*[tiab] OR "Radionuclide Imaging"[Mesh] OR scintigraph*[tiab] OR scintiphograph*[tiab] OR ("gamma camera" OR "radionuclide") AND imag*[tiab] OR radioisotope scan*[tiab] OR "Positron-Emission Tomography"[Mesh] OR positron emission tomograp*[tiab] OR PET scan*[tiab]	3196619
15.		5 AND 6 Publication date from 2015/01/01	3039
16.		Filters: Systematic Reviews; English	<b>123</b>

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-09-05</b>			
<b>Ämne: Personer med misstanke om artros i knä eller höft. Klinisk bedömning, bilddiagnostik</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
10.	MeSH/FT	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Hip] explode all trees OR MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees OR (hip NEXT osteoarthr* OR coxarthrit OR knee NEXT osteoarthrit*);ti,ab,kw	6470
11.		MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees OR MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees OR MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees	45374
12.		(magnetic NEXT resonance OR MRI OR resonance NEXT imaging OR diagnostic NEXT imaging);ti,ab,kw	48320
13.		(ultrasonography OR ultrasound OR sonography OR roentgen OR radiogram OR radiography OR radiographic);ti,ab,kw	41223
14.		2 OR 3 OR 4	87190
15.	MeSH/FT	1 AND 5	1670

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-09-05

Ämne: Personer med misstanke om artros i knä eller höft. Klinisk bedömning, bilddiagnostik

16.	FT	(predict* OR diagnoses OR diagnosis OR diagnostic OR accura* OR sensitivity OR specificity OR defect* OR reproducibility OR reliability OR valid* OR early NEXT identification):ti,ab,kw	304903
17.		6 AND 7	974
18.		Publication Year from 2015-	<b>CDSR 2</b>

## Referenser

1. Sakellariou, G, Conaghan, PG, Zhang, W, Bijlsma, JWJ, Boyesen, P, D'Agostino, MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(9):1484-94.
2. Osteoarthritis. Care and management in adults. Clinical guideline CG177. Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for health and care excellence; 2014. Hämtad 2018-08-30 från <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/evidence/full-guideline-pdf-191761311>.
3. Nationale kliniske retningslinjer, faglige visitationsretningslinjer, knæartrose, udredning, diagnostik, behandling, rehabilitering. Sundhedsstyrelsen; oktober 2012. Hämtad 2018-09-18 från <https://www.sst.dk/~media/CD7B016D7F9C4766A1530172473FD5F2.ashx>.
4. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd edn. East Melbourne, Vic: RACGP, 2018. Hämtad 2018-09-18 från <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-oa-2nd-edition.pdf>.
5. BMJ Best practice. Osteoarthritis. Approach. Hämtad 2018-09-18 från <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/diagnosis-approach#referencePop32>.
6. KNGF Guideline for Physical Therapy in patients with Osteoarthritis of the hip and knee. Royal Dutch Society for Physical Therapy (Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, KNGF); 2010. Hämtad 2018-09-18 från [https://www.fysionet-evidencebased.nl/images/pdfs/guidelines\\_in\\_english/osteoarthritis\\_of\\_the\\_hip\\_and\\_knee\\_practice\\_guidelines\\_2010.pdf](https://www.fysionet-evidencebased.nl/images/pdfs/guidelines_in_english/osteoarthritis_of_the_hip_and_knee_practice_guidelines_2010.pdf).
7. Osteoarthritis. Care and management in adults. Clinical guideline CG177. Appendix A: A summary of evidence from 2017 surveillance of Osteoarthritis (2014). London: National Institute for health and care excellence. Hämtad 2018-08-30 från <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/evidence/appendix-a-summary-of-new-evidence-from-surveillance-pdf-4550088782>.
8. Aguilar, HN, Battie, MC, Jaremko, JL. MRI-based hip cartilage measures in osteoarthritic and non-osteoarthritic individuals: a systematic review. *RMD open.* 2017; 3(1):e000358.
9. Boesen, M, Ellegaard, K, Henriksen, M, Gudbergsen, H, Hansen, P, Bliddal, H, et al. Osteoarthritis year in review 2016: imaging. *Osteoarthritis and cartilage.* 2017; 25(2):216-26.

10. Culvenor, AG, Oiestad, BE, Hart, HF, Stefanik, JJ, Guermazi, A, Crossley, KM. Prevalence of knee osteoarthritis features on magnetic resonance imaging in asymptomatic uninjured adults: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2018.
11. MacKay, JW, Low, SBL, Smith, TO, Toms, AP, McCaskie, AW, Gilbert, FJ. Systematic review and meta-analysis of the reliability and discriminative validity of cartilage compositional MRI in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2018; 26(9):1140-52.
12. Hart, HF, Stefanik, JJ, Wyndow, N, Machotka, Z, Crossley, KM. The prevalence of radiographic and MRI-defined patellofemoral osteoarthritis and structural pathology: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2017; 51(16):1195-208.

Rad: A1:3

Tillstånd: Symtom som ger misstanke om fler potentiellt allvarliga hälsotillstånd än artros i knä eller höft

Åtgärd: Bilddiagnostik som tillägg till klinisk bedömning

Prioritet												
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		Icke-göra	FoU
Motivering												
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad, och åtgärden gör det möjligt att identifiera potentiellt allvarliga hälsotillstånd. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett internationellt konsensusförfarande.												
Kommentar: Den differentialdiagnos som misstänks styr valet av bilddiagnostisk metod.												

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karakteriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Tillståndet misstänkt artros i knä eller höft där osäkerhet råder om diagnos inkluderar personer som visar atypiska symtom eller kliniska fynd efter en samlad klinisk bedömning (anamnes, symtom och kliniska fynd). Åtgärden är bilddiagnostik med röntgen, ultraljud eller MR som komplement till den kliniska bedömningen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Bilddiagnostik som komplement till klinisk bedömning ökar förutsättningarna för att utesluta alternativa diagnoser när personer uppvisar atypiska symtom eller kliniska fynd på artros (konsensus).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma den diagnostiska tillförlitligheten av bilddiagnostik (röntgen, ultraljud eller MR) vid artros.

## Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

## Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår underlag från två kliniska riktlinjer [1, 2]. I NICE riktlinjer från 2014 undersöktes sambandet mellan diagnos ställd utifrån röntgen, ultraljud och MR jämfört med en diagnos ställd utifrån klinisk bedömning [2]. Studierna varierade i hur de utförts, det vill säga om de använt bilddiagnostik ensamt eller i kombination med klinisk bedömning. Men överlag så fanns det ingen tydlig överensstämmelse mellan bilddiagnostik och klinisk bedömning utan den varierade kraftigt mellan studierna.

NICE sammanställde också tillförlitligheten av olika bilddiagnostiska metoder vid differentialdiagnostik av artros. Studierna som identifierades var heterogena i förhållande till studiedesign, population, intervention och utfall. Den vetenskapliga evidensen varierade också beroende på vilket tillstånd som identifierades och vilken bilddiagnostisk metod som användes. Överlag var det vetenskapliga underlaget otillräckligt eller begränsat. NICE ger därför ingen rekommendation om vilken bilddiagnostisk metod som bör användas för att upptäcka alternativa sjukdomar eller tillstånd hos personer med misstänkt artros. Rekommendationen är att vara uppmärksam på atypiska symtom och kliniska fynd (tidigare trauma, förlängd morgonstelhet, snabb försämring av symtom och varm och svullen led) och där bilddiagnostik kan vara till hjälp för att bekräfta eller utesluta en annan eller en ytterligare diagnos (t.ex. gikt, reumatoid artrit/septisk artrit eller tumör). NICE har även gått igenom litteraturen på området under 2017 och slutsatsen är att inget nytt har tillkommit som förändrar deras ställningstagande [3].

EULAR publicerade sina riktlinjer och rekommendationer kring användningen av bilddiagnostik vid artros under 2017 [1]. En systematisk översikt identifierade flera studier som använde bilddiagnostik som diagnostisk metod, men bara en studie undersökte om bilddiagnostik som tillägg till den kliniska bedömningen ökar den diagnostiska tillförlitligheten. Studien undersökte diagnostisk tillförlitlighet av ultraljud som tillägg till klinisk bedömning jämfört med enbart klinisk bedömning av hand och fot. När ultraljud lades till ökade förutsättningarna för att särskilja artros från reumatoid artrit. Inga studier identifierades som undersökte om tillägget av bilddiagnostik till klinisk bedömning gav någon fördel jämfört med enbart klinisk bedömning vid differentialdiagnostik.

EULARS expertpanel var dock av uppfattningen att bilddiagnostik kan vara till hjälp i den diagnostiska processen när personer uppvisar atypiska symtom eller kliniska fynd på artros. Expertpanelen som bestod av 14 personer (10 experter, en epidemiolog, en patientrepresentant, en projektmedlem och en ordförande) från olika europeiska länder, dock inte Sverige, fick skatta via en webbenkät hur mycket de höll med om rekommendationen. Level of agreement (LOA) var 9,6 (95% konfidensintervall, KI, 9,1–10), på en skala från 0 till 10, för påståendet ”*In atypical presentations, imaging is recommended to help confirm the diagnoses of OA and/or make alternative or additional diagnoses*”. Konsensus uppnåddes vid en LOA på 8,0. Flera

rundor av enkäten, enligt delphi teknik, kunde skickas ut för att nå konsensus. För aktuell frågeställning uppnåddes konsensus vid första rundan.

Flera andra internationella riktlinjer ger samma rekommendation [4-7], liksom de nationella riktlinjerna för rörelseorganens sjukdomar gjorde 2012.

En kompletterande litteratursökning med sökning till och med september 2018 identifierade ett antal systematiska översikter [8-12]. Dessa översikter bekräftar tidigare slutsatser, att nyttan med bilddiagnostik vid typiska symptom och kliniska fynd vid artros är oklar på grund av att det saknas relevanta studier eller att befintliga inte helt relevanta studier visar varierande resultat.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Kännedom om två riktlinjer och deras underlag har legat till grund för slutsatserna. En kompletterande sökning gjordes för publikationsdatum 2015 till 2018 utifrån den sökstrategi som finns publicerad i EULARS riktlinje [1].

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Inkluderade studier	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Annat mått	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar	
NICE, 2014, uppdaterad litteratursökning 2017	Nationell riktlinje inkl. SÖ, av kohort- eller tvärsnittstudier	SÖ: Schipof et al., 2008 (n=2)	Personer med eller utan knäartros <i>LaValley 2001</i>	Indextest: Klinisk bedömning med hjälp av olika screening frågor (3 olika metoder) och röntgen Referenstest: Röntgen	Sensitivitet 46–84% Specificitet 73–94%	Positivt prediktivt värde (PPV) 30,5–52,1 Likelihood ratio (LR)+ 3,1–7,8 LR- 0,28–0,57	Låg-medelhög för SÖ	Översikten av Schiphof 2008 har litet annat fokus än frågeställningen i NICE och därför har endast två studier matchat PICO.	
			Personer med eller utan knäartros <i>Felson 1997</i>	Indextest: Röntgen Referenstest: Klinisk bedömning och röntgen	Sensitivitet 54–77% Specificitet 37–77%	LR+ 1,23–2,53 LR- 0,53–0,67			
		SÖ: Kinds 2011 (n=39)	Personer med höft- eller knäartros	Indextest: Röntgen Referenstest: Klinisk bedömning		Antal studier som överensstämmer/inte överensstämmer/är icke konsekventa mellan kliniska och röntgenologiska kriterier för att diagnostisera artros i knä eller höft 4 av 39 överensstämmer (10%) 7 av 39 överensstämmer inte (18%) 28 av 39 icke konsekventa (72%)	Medelhög för SÖ		Översikten av Kinds 2011 redovisade inte sensitivitet eller specificitet utan överensstämmelse mellan metoder.
		SÖ: Keen et al., 2009 (n=25)	Personer med artros i knä, höft, fot, hand eller bäcken.	Indextest: Ultraljud Referenstest: Klinisk bedömning eller symtombild		Överensstämmelse mellan metoderna Patologi: <i>Brosk</i>	Hög för SÖ		Populationen som studerades inkluderade personer som hade artros i andra leder

Författare, år	Studiedesign	Inkluderade studier	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Annat mått	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						<p>1 av 2 studier hade överensstämmande utfall</p> <p><i>Senor och ligament</i> 1 av 3 studier överensstämde, 1 av 3 hade inget resultat och 1 av 3 överensstämde inte.</p> <p><i>Cortical</i> 1 studie som inte överensstämde</p> <p><i>Led (synovial)</i> 7 av 10 studier överensstämde, 2 av 10 studier visade ingen överensstämmelse och 1 studie rapporterade inte överensstämmelse.</p>		som inte ingick i protokollet.
		Iagnocco et al., 2010 (n=82), tvärsnittsstudie	Personer med kronisk, smärftful knäartros	Indextest: Ultraljud av båda knän Referenstest: Klinisk bedömning av båda knän		Statistisk säkerställd korrelation mellan Ultraljud score och VAS score och Lequesne index score.	Hög	
		Petron et al., 2010, n=100, retrospektive kohortstudie	Personer som genomgått MR	Indextest: MR av knä Referenstest: Klinisk bedömning gjord av remitterande primärvårdsläkare och specialist		<p>Antal diagnoser ställda av: Primärvårdsläkare Pre MR: 6/100 Post MR: 40/100</p> <p>Specialist Pre MR: 28/100 Post MR: 37/100</p>	Hög	Inkluderade personer som hade genomfört MR men som inte behövde ha artros eller knäsmärta.
		Koornat et al., 2006, prospektiv kohortstudie, n=210	Personer diagnostiserade med artros. 40-70 år, artros i åtminstone 2 ställen i	Indextest: MR Referenstest: Klinisk bedömning		<p>Cartilaginous defects: 1,12 (0,40, 3,14)</p> <p>Osteophytes:</p>	Hög	Inkluderade personer som inte ingår i NICE studieprotokoll och fokuserade främst på



Författare, år	Studiedesign	Inkluderade studier	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Annat mått	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			hand, ryggrad, knä eller höft.			1,05 (0,34, 2,90) Subchondral cysts: 1,71 (0,81, 3,61) Bone marrow oedema: 1,36 (0,65, 2,85) Meniscal tears: 1,26 (0,58, 2,74) Subluxation of meniscus: 1,03 (0,48, 2,21) Effusion grade 2 or 3: 9,99 (1,13, 88,3) Bakers cysts: 1,68 (0,80, 3,53)		genetik av artros och inkluderade tvillingar.
Sakellariou et al., 2017	Nationell riktlinje inkl. SÖ, av kohort- eller tvärsnittstudier	Inga relevanta studier identifierades för frågeställningen om tillägg av bilddiagnostik till klinisk bedömning ger någon ytterligare fördel vid artros i höft eller knä	Personer med artros i hand, fot, höft eller knä	Indextest: Bilddiagnostik Referenstest: Bilddiagnostik och klinisk bedömning			Hög för SÖ	En studie identifierades som undersökte artros i hand och fot. Studier finns som undersöker bilddiagnostik som diagnostisk metod ensamt men inte som tillägg till klinisk bedömning. Slutsatserna är som för NICE riktlinje att den diagnostiska tillförlitligheten varierar och den metodologiska kvaliteten är bristfällig.

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Röntgen vs klinisk bedömning, artros i knä eller höft	41 studier [2]	Varierande resultat	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Evidensgradering av NICE. De har dock inte tagit hänsyn till överensstämmelse eller precision eftersom ingen metaanalys är utförd.  <i>P g a de varierande resultaten är det troligt att underlaget snarare är otillräckligt och att det inte går att uttala sig om den diagnostiska tillförlitligheten av bilddiagnostik.</i>  SÖ av Kinds (2011) rapporterar resultat kring överensstämmelse. Styrkan i sambandet är inte redovisat. Utfallsmått och jämförelsealternativ skiljer sig åt mellan studier. Schiphof (2008) har en något annorlunda frågeställning än NICE och endast 2 studier inkluderades.
Ultraljud vs klinisk bedömning, artros i knä, höft, hand eller fot	48 studier [2]	Varierande resultat	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)	Evidensgradering av NICE. Se ovan. SÖ av Keen (2009) som har låg kvalitet och endast några av de inkluderade studierna var aktuella för NICE frågeställning.
MR vs klinisk bedömning	310 (2) [2]	Varierande resultat	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Evidensgradering av NICE. Se ovan. Ingen av studierna uppfyller egentligen P i PICO.

## Litteratursökning

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-09-05</b>			
<b>Ämne: Personer med misstanke om artros i knä eller höft. Klinisk bedömning, bilddiagnostik</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
17.	MeSH/FT	"Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR Osteoarthritis, Knee[Mesh] OR hip osteoarthr*[tiab] OR coxarthrit[tiab] OR knee osteoarthrit*[tiab]	26059
18.	MeSH/FT	"Osteoarthritis"[Mesh] OR osteoarthrosis[tiab] OR osteophyte[tiab] OR joint space narrowing[tiab] OR degenerative joint disease*[tiab]	60639
19.	MeSH/FT	Hip joint[Mesh] OR Knee joint[Mesh] OR hip[tiab] OR knee*[tiab]	251987
20.		2 AND 3	32118
21.		1 OR 4	36668
22.	MeSH/FT	"Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR magnetic resonance[tiab] OR MRI*[tiab] OR imaging[ti] OR resonance imaging[tiab] OR diagnostic imaging[tiab] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR ultrason*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR sonograph*[tiab] OR ecograph*[tiab] OR ecotomograph*[tiab] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "Contrast Media"[Mesh] OR CAT scan*[tiab] OR CT[tiab] OR "Radiography"[Mesh] OR "X-Rays"[Mesh] OR x-ray*[tiab] OR roentgen*[tiab] OR radiogram*[tiab] OR radiograph*[tiab] OR "Radionuclide Imaging"[Mesh] OR scintigraph*[tiab] OR scintiphograph*[tiab] OR ("gamma camera" OR "radionuclide") AND imag*[tiab] OR radioisotope scan*[tiab] OR "Positron-Emission Tomography"[Mesh] OR positron emission tomograp*[tiab] OR PET scan*[tiab]	3196619
23.		5 AND 6 Publication date from 2015/01/01	3039
24.		Filters: Systematic Reviews; English	<b>123</b>

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-09-05</b>			
<b>Ämne: Personer med misstanke om artros i knä eller höft. Klinisk bedömning, bilddiagnostik</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
19.	MeSH/FT	MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Hip] explode all trees OR MeSH descriptor: [Osteoarthritis, Knee] explode all trees OR (hip NEXT osteoarthr* OR coxarthrit[tiab] OR knee NEXT osteoarthrit*);ti,ab,kw	6470
20.		MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees OR MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees OR MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees	45374
21.		(magnetic NEXT resonance OR MRI OR resonance NEXT imaging OR diagnostic NEXT imaging);ti,ab,kw	48320
22.		(ultrasonography OR ultrasound OR sonography OR roentgen OR radiogram OR radiography OR radiographic);ti,ab,kw	41223
23.		2 OR 3 OR 4	87190
24.	MeSH/FT	1 AND 5	1670

25.	FT	(predict* OR diagnoses OR diagnosis OR diagnostic OR accurate* OR sensitivity OR specificity OR defect* OR reproducibility OR reliability OR valid* OR early NEXT identification):ti,ab,kw	304903
26.		6 AND 7	974
27.		Publication Year from 2015-	<b>CDSR 2</b>

## Referenser

1. Sakellariou, G, Conaghan, PG, Zhang, W, Bijlsma, JWJ, Boyesen, P, D'Agostino, MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(9):1484-94.
2. Osteoarthritis. Care and management in adults. Clinical guideline CG177. Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for health and care excellence; 2014. Hämtad 2018-08-30 från <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/evidence/full-guideline-pdf-191761311>.
3. Osteoarthritis. Care and management in adults. Clinical guideline CG177. Appendix A: A summary of evidence from 2017 surveillance of Osteoarthritis (2014). London: National Institute for health and care excellence. Hämtad 2018-08-30 från <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/evidence/appendix-a-summary-of-new-evidence-from-surveillance-pdf-4550088782>.
4. Nationale kliniske retningslinjer, faglige visitationsretningslinjer, knæartrose, udredning, diagnostik, behandling, rehabilitering. Sundhedsstyrelsen; oktober 2012. Hämtad 2018-09-18 från <https://www.sst.dk/~media/CD7B016D7F9C4766A1530172473FD5F2.ashx>.
5. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd edn. East Melbourne, Vic: RACGP, 2018. Hämtad 2018-09-18 från <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-oa-2nd-edition.pdf>.
6. BMJ Best practice. Osteoarthritis. Approach. Hämtad 2018-09-18 från <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/diagnosis-approach#referencePop32>.
7. KNGF Guideline for Physical Therapy in patients with Osteoarthritis of the hip and knee. Royal Dutch Society for Physical Therapy (Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, KNGF); 2010. Hämtad 2018-09-18 från [https://www.fysionet-evidencebased.nl/images/pdfs/guidelines\\_in\\_english/osteoarthritis\\_of\\_the\\_hip\\_and\\_knee\\_practice\\_guidelines\\_2010.pdf](https://www.fysionet-evidencebased.nl/images/pdfs/guidelines_in_english/osteoarthritis_of_the_hip_and_knee_practice_guidelines_2010.pdf).
8. Aguilar, HN, Battie, MC, Jaremko, JL. MRI-based hip cartilage measures in osteoarthritic and non-osteoarthritic individuals: a systematic review. *RMD open.* 2017; 3(1):e000358.
9. Boesen, M, Ellegaard, K, Henriksen, M, Gudbergesen, H, Hansen, P, Bliddal, H, et al. Osteoarthritis year in review 2016: imaging. *Osteoarthritis and cartilage.* 2017; 25(2):216-26.

10. Culvenor, AG, Oiestad, BE, Hart, HF, Stefanik, JJ, Guermazi, A, Crossley, KM. Prevalence of knee osteoarthritis features on magnetic resonance imaging in asymptomatic uninjured adults: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2018.
11. MacKay, JW, Low, SBL, Smith, TO, Toms, AP, McCaskie, AW, Gilbert, FJ. Systematic review and meta-analysis of the reliability and discriminative validity of cartilage compositional MRI in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2018; 26(9):1140-52.
12. Hart, HF, Stefanik, JJ, Wyndow, N, Machotka, Z, Crossley, KM. The prevalence of radiographic and MRI-defined patellofemoral osteoarthritis and structural pathology: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2017; 51(16):1195-208.

# Artros – Fysisk träning och patientutbildning

Rad: A2:2

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Fysisk träning

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden minskar smärtan och förbättrar funktionsförmågan. Den har också andra positiva hälsoeffekter.											

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karakteriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Fysisk träning inriktas på att lindra smärtan och förbättra funktionen. Åtgärden avser regelbunden konditions-, styrke- och funktionsträning med målsättning av lindra smärta och förbättra funktion.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

## Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä ger regelbunden konditions-, styrke- och funktionsträning utvärderat direkt efter avslutat träningsprogram jämfört med ingen träning

- en måttlig smärtlindring med 12 poäng på en 0 till 100 skala (95 % KI 10 till 15) eller 27 % (95 % KI 21 % to 32 %) (hög tillförlitlighet),
- troligen en måttlig förbättring i funktion med 10 poäng på en 0 till 100 skala (95 % KI 8 till 13) eller 26 % (95 % KI 20 till 32 %) (måttlig tillförlitlighet),
- en liten förbättring i livskvalitet med 4 poäng på en 0 till 100 skala (95 % KI 2 till 5) eller 9 % (95 % KI 5 till 13 %) (hög tillförlitlighet).

Vid artros i höft ger regelbunden konditions-, styrke- och funktionsträning utvärderat direkt efter avslutat träningsprogram jämfört med ingen träning

- en liten smärtlindring med 8 poäng på en 0 till 100 skala (95 % KI 4 till 11) eller 28 % (95 % KI 14 till 38 %) (hög tillförlitlighet),
- en liten förbättring i funktion med 7 poäng på en 0 till 100 skala (95 % KI 1 till 12) eller 24 % (95 % KI 3 till 42 %) (hög tillförlitlighet),
- möjligen ingen eller en liten förbättring i livskvalitet, standardiserat medelvärde (SMD) = 0,07 (95 % KI -0,23 till 0,36) (låg tillförlitlighet).

Kommentar

Skillnaden i smärtlindring och funktionsförbättring vid artros i knä eller höft är kliniskt relevanta. Skillnaden i livskvalitet vid artros i knä eller höft är inte kliniskt relevanta. Det kan bero på de skalor som har använts eller på tidpunkten för mätningen; effektmåtten har studerats direkt efter avslutat träningsprogram i de granskade studierna. I allmänhet tar det längre tid att uppnå kliniskt relevanta skillnader i livskvalitet. En stor observationsstudie från Danmark har till exempel visat en ökning i livskvalitet med 20 % (mätt med Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score eller Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score quality of life subscale) efter deltagande i 8 veckors fysioterapeut-ledd patientutbildning och träning när 3405 personer med artros i knä eller höft undersöktes efter ett år [1].

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Individer med ledsmärta på grund av artros upplever ofta en tillfälligt ökad ledsmärta när de börjar träna. Det kan göra att de slutar träna. I de granskade studierna var dock studieavbrotten ungefär lika många i interventionsgruppen som i kontrollgruppen. Åtta studier i översikten med knäartrospatienter rapporterade biverkningar. Det handlade om ökad smärta i knä eller rygg, men inga allvarliga biverkningar. Fem studier i översikten med höftartrospatienter rapporterade biverkningar. Varje studie rapporterade endast en eller två händelser och de var alla relaterade till (temporärt) ökad smärta på grund av träningen. Den temporära smärtökningen som kan upplevas när träning påbörjas avtar med antal träningstillfällen [2].

*Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår två systematiska översikter, en som har studerat knäartros [3] och en som har studerat höftartros [4].

I studierna deltog vuxna män och kvinnor med knä- respektive höftartros. De hade diagnostiserats med artros utifrån vedertagna diagnoskriterier eller hade självrapporterad artrossjukdom med kronisk ledsmärta (med eller utan radiografisk konfirmation).

Åtgärden bestod av någon typ av fysisk träning på land, oavsett innehåll, varaktighet, frekvens och intensitet på träningen. Gemensamt för all träning var att den hade för avsikt att minska artrossymtomen. De effekter som presenteras i detta underlag uppmättes direkt efter avslutat träningsprogram.

Kontrollgruppen fick antingen en åtgärd utan träning eller ingen åtgärd, till exempel väntelista. Studier som jämförde fysisk träning med manuell terapi ingick inte.

Vid en sökning i Clinical Trials databas i oktober 2019 identifierades pågående studier.

*Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

*Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Fransen 2015 [3]	SR, inkl. 54 RCT  Litteratursökning maj 2013	3913 patienter med knäartros	Intervention: Fysisk träning på land med syfte att minska symtomen på knäartros. All typ av träning oavsett innehåll, varaktighet, frekvens och intensitet.  Kontroll: En åtgärd utan träning eller ingen åtgärd, till exempel väntelista.	3537 patienter (44 RCT)  SMD 0,49 (95%KI 0,39 till 0,59)  Absolut riskreduktion 12 poäng (95%KI 10 till 15) på en 0-100 skala  Relativ riskreduktion 27% (95%KI 21% till 32%)  NNTB 4 (95%KI 3 till 5)	3913 patienter (44 RCT)  SMD 0,52 (95%KI 0,39 till 0,64)  Absolut förbättring 10 poäng (95%KI 8 till 13) på en 0-100 skala  Relativ förbättring 26% (95%KI 20% till 32%)  NNTB 4(95%KI 3 till 5)	1073 patienter (13 RCT)  SMD 0,28 (95%CI 0,15 till 0,40)  Absolut förbättring 4 poäng (95%KI 2 to 5) på en 0-100 skala  Relativ förbättring 9% (95%KI 5% till 13%)  NNTB 8 (95%KI 5 till 14)	Låg risk för bias vad gäller SÖn. Medelhög risk för bias för alla effektmått.	
Fransen 2014 [4]	SR, inkl. 10 RCT  Litteratursökning februari 2013	814 patienter med höftartros	Intervention: Fysisk träning på land med syfte att minska symtomen på knäartros. All typ av träning oavsett innehåll, varaktighet, frekvens och intensitet.	549 patienter (9 RCT)  SMD 0,38 (95%KI 0,20 till 0,55)  Absolut riskreduktion 8 poäng (95%KI 4 till 11) på en 0-100 skala Relativ riskreduktion 28% (95%KI 14% till 38%) NNTB:6 (95%KI 4 till 11)	521 patienter (9 RCT)  SMD 0,33 (95%KI 0,05 till 0,54)  Absolut förbättring 7 poäng (95%KI 1 till 12) på en 0-100 skala Relativ förbättring 24% (95%KI 3% till 42%) NNTB:6 (95%CI 4 till 41)	183 patienter (3 RCT) SMD 0,07 (95%KI -0,23 till 0,36)	Låg risk för bias vad gäller SÖn. Medelhög risk för bias för alla effektmått.	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			Kontroll: En åtgärd utan träning eller ingen åtgärd, till exempel väntelista.					

KI = konfidensintervall; NNTB=Number Needed to Treat for Benefit; RCT = randomised controlled trial; SR = systematic review; SMD = standardized mean difference

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen (medelvärde)	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/-riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta, knäartros (0-100 skala)	3537 (44) [3]	44 poäng	Riskreduktion (95% KI) 12 poäng (10 till 15)	27% (95%KI 21% till 32%)	⊕⊕⊕⊕		
Funktion, knäartros (0-100 skala)	3913 (44) [3]	38 poäng	Förbättring (95% KI) 10 poäng (8 till 13)	26% (95%KI 20% till 32%)	⊕⊕⊕○	Heterogenitet (-1)	
Livskvalitet, knäartros (0-100 skala)	1073 (13) [3]	43 poäng	Förbättring (95% KI) 4 poäng (2 till 5)	9% (95%KI 5% till 13%)	⊕⊕⊕⊕		
Smärta, höftartros (0-100 skala)	549 (9) [4]	29 poäng	Riskreduktion (95% KI) 8 poäng (4 till 11)	28% (95%KI 14% till 38%)	⊕⊕⊕⊕		
Funktion, höftartros (0-100 skala)	521 (9) [4]	29 poäng	Förbättring (95% KI) 7 poäng (1 till 12)	24% (95%KI 3% till 42%)	⊕⊕⊕⊕		
Livskvalitet, höftartros	183 (3) [4]		SMD 0,07 (95%KI -0,23 till 0,36)		⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	

## Litteratursökning

Litteratursökningen gjordes i MEDLINE, Embase and Central den 9 maj 2019.

Sökstrategi systematiska översikter:

(Osteoarthritis[tiab] OR "Osteoarthritis"[MeSH] OR Osteoarthrosis[tiab] OR Osteoarthroses[tiab] OR Osteoarthritides[tiab])

AND

("Exercise"[MeSH] OR "Exercise Therapy"[MeSH] OR "Physical Fitness"[MeSH] OR "Exercise Test"[MeSH] OR "Exercise Tolerance"[MeSH] OR "Sports"[MeSH] OR "PLIABILITY"[MeSH] OR "Physical Endurance"[MeSH] OR "Physical therapy modalities"[MeSH] OR Exertion\*[tiab] OR exercis\*[tiab] OR sport\*[tiab] OR ((physical[tiab] OR motion[tiab]) AND (fitness[tiab] OR therap\*[tiab])) OR (physical\*[tiab] AND endur\*[tiab]) OR ((strength\*[tiab] OR isometric\*[tiab] OR isotonic\*[tiab] OR isokinetic\*[tiab] OR aerobic\*[tiab] OR endurance[tiab] OR weight\*[tiab]) AND (exercise\*[tiab] OR train\*[tiab])) OR physiotherap\*[tiab] OR kinesiotherap\*[tiab] OR "Hydrotherapy"[MeSH] OR Rehabilitation[MeSH] OR rehab\*[tiab] OR skate\*[tiab] OR skating[tiab] OR run\*[tiab] OR jog\*[tiab] OR treadmill\*[tiab] OR swim\*[tiab] OR bicycle\*[tiab] OR cycle\*[tiab] OR cycling[tiab] OR walk\*[tiab] OR row[tiab] OR rows[tiab] OR rowing[tiab] OR muscle strength\*[tiab] OR Aquatic exercise\*[tiab] OR "Walking"[MeSH] OR "Running"[MeSH] OR "Resistance exercise"[MeSH] OR "Weight lifting"[MeSH] OR Cycling[tiab] OR "Strengthening"[MeSH] OR Gymnastic\*[tiab] OR Pool therapy[tiab] OR Cardiovascular training[tiab])

AND

(Systematic review[tiab] OR Systematic Review[Publication Type] OR Review Literature as topic[MeSH] OR Clinical Guideline[tiab] OR Guideline[publication type] OR Guidelines as topic[MeSH] OR Meta-analyses[tiab] OR Meta-analysis as topic[MeSH])

Sökstrategi randomiserade kontrollerade studier:

(Osteoarthritis[tiab] OR "Osteoarthritis"[MeSH] OR Osteoarthrosis[tiab] OR Osteoarthroses[tiab] OR Osteoarthritides[tiab])

AND

("Exercise"[MeSH] OR "Exercise Therapy"[MeSH] OR "Physical Fitness"[MeSH] OR "Exercise Test"[MeSH] OR "Exercise Tolerance"[MeSH] OR "Sports"[MeSH] OR "PLIABILITY"[MeSH] OR "Physical Endurance"[MeSH] OR "Physical therapy modalities"[MeSH] OR Exertion\*[tiab] OR exercis\*[tiab] OR sport\*[tiab] OR ((physical[tiab] OR motion[tiab]) AND (fitness[tiab] OR therap\*[tiab])) OR (physical\*[tiab] AND endur\*[tiab]) OR ((strength\*[tiab] OR isometric\*[tiab] OR isotonic\*[tiab] OR isokinetic\*[tiab] OR aerobic\*[tiab] OR endurance[tiab] OR weight\*[tiab]) AND (exercise\*[tiab] OR train\*[tiab])) OR physiotherap\*[tiab] OR kinesiotherap\*[tiab] OR "Hydrotherapy"[MeSH] OR Rehabilitation[MeSH] OR rehab\*[tiab] OR skate\*[tiab] OR skating[tiab] OR run\*[tiab] OR jog\*[tiab] OR treadmill\*[tiab] OR swim\*[tiab] OR bicycle\*[tiab] OR cycle\*[tiab] OR cycling[tiab] OR walk\*[tiab] OR row[tiab] OR rows[tiab] OR rowing[tiab] OR muscle strength\*[tiab] OR Aquatic exercise\*[tiab] OR "Walking"[MeSH] OR "Running"[MeSH] OR "Resistance exercise"[MeSH] OR "Weight lifting"[MeSH] OR Cycling[tiab] OR "Strengthening"[MeSH] OR Gymnastic\*[tiab] OR Pool therapy[tiab] OR Cardiovascular training[tiab])

AND

(Randomized controlled trial as topic[MeSH] OR Randomized controlled trial [Publication Type] OR randomi\*[tiab] OR random allocation[tiab] OR control group[tiab])

## Referenser

1. Skou, ST, Roos, EM. Good Life with osteoArthritis in Denmark (GLA:D): evidence-based education and supervised neuromuscular exercise delivered by certified physiotherapists nationwide. BMC musculoskeletal disorders. 2017; 18(1):72.
2. Sandal, LF, Roos, EM, Bogesvang, SJ, Thorlund, JB. Pain trajectory and exercise-induced pain flares during 8 weeks of neuromuscular exercise in individuals with knee and hip pain. Osteoarthritis and cartilage. 2016; 24(4):589-92.
3. Fransen, M, McConnell, S, Harmer, AR, Van der Esch, M, Simic, M, Bennell, KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. The Cochrane database of systematic reviews. 2015; 1:Cd004376.
4. Fransen, M, McConnell, S, Hernandez-Molina, G, Reichenbach, S. Exercise for osteoarthritis of the hip. The Cochrane database of systematic reviews. 2014; (4):Cd007912.

Rad: A2:4

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Patientutbildning som tillägg till fysisk träning

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden ökar sjukdomsförståelsen och följsamheten till fysisk träning och övriga behandlingar. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Strukturerad patientutbildning som tillägg till handledd fysisk träning syftar till att ge en ökad kunskap om artros, vilket kan bidra till ett förbättrat hälsotillstånd för patienten. Fysisk träning inriktas på att lindra smärta och förbättra ledfunktionen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä eller höft ger strukturerad patientutbildning som tillägg till handledd fysisk träning bättre sjukdomsförståelse och bättre följsamhet till den handledda träningen jämfört med att patienten inte får sådan utbildning (konsensus).

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se Konsensusutlåtande nedan.

Two ongoing studies that can be relevant for the question have been identified.

1. Patient education and basic body awareness therapy in hip osteoarthritis: a randomized controlled trial. Patients: Hip Osteoarthritis. Interventions: Patient education and basic body awareness therapy vs. patient education. University of Bergen, Bergen, Norway. NCT02884531.
2. Effect of exercise as non-surgical treatments on time to total hip replacement surgery. Conditions: Osteoarthritis. Interventions: Supervised exercise vs. patient education. Odense University Hospital, Denmark, Odense, Denmark. NCT01697241.

### *Konsensusutlåtande*

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande påstående:

Vid artros i knä och höft ger strukturerad patientutbildning som tillägg till handledd fysisk träning bättre sjukdomsförståelse och bättre följsamhet till den handledda träningen jämfört med att patienten inte får sådan utbildning.

Konsensus uppnåddes eftersom 98 procent av 89 svarande instämde i påståendet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

### *Översikt av granskade studier*

#### **Val av litteratur**

Resultat från litteratursökningarna i februari 2018 (SÖ) och i oktober 2018 (RCT).

Beskrivning	Antal SÖ	Antal RCT
Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 011	605
Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå	5	6
SÖ/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget	0	0

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome; RCT = randomiserad kontrollerad studie;

SÖ = systematisk litteraturöversikt

## Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteo-arth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[ <i>sb</i> ])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
Study types: Systematic review	
systematic[ <i>sb</i> ]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

**Cochrane Library via Wiley 25 January 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
Combined sets	
	CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161



Search terms	Items found
	EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthri*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti	<u>70,785</u>
1 OR 2	110475
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	<u>294,239</u>
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
Combined sets	
3 AND 4	3356
7 NOT 5	3327
8 AND 6	3164

**Cinahl via EBSCO 10 October 2018**

**Title: patientutbildning A2:4**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
((MH "Osteoarthritis, Hip") OR (MH "Osteoarthritis, Knee") OR ((MH "Osteoarthritis") AND ((MH "Hip") OR (MH "Knee"))))	5,581
Ti ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)) OR AB ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip))	8,777
1 OR 2	10,808
Intervention: group education	
MH "Patient Education" OR MH "Support Groups" OR MH "Coping Education" OR MH "Group Processes" OR MH "Self Care" OR MH "Teaching Methods" OR MH "Therapeutic Exercise Education"	101,084
Ti (Osteoarth* AND (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching))	218
TX (Osteoarth* N6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching))	789
4 OR 5 OR 6	101,715
Combined sets	
(3 AND 7) OR MH "Osteoarthritis Education" OR (MH "Osteoarthritis, Knee/ED") OR (MH "Osteoarthritis, Hip/ED")	545

Search terms	Items found
Combined sets, limited to RCTs (Search filter: SIGN filter - CINAHL for EBSCO (created by Mark Clowes)) & languages	
9 AND ((MH "Clinical Trials+") OR TX clinic* n1 trial* OR ( TX ( (singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*) ) ) OR TX randomi* control* trial* OR (MH "Random Assignment") OR TX random* allocat* OR TX placebo* OR (MH "Placebos") OR (MH "Quantitative Studies") OR TX allocat* random* OR ZT "clinical trial" )	255
10 AND Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	252

### Cochrane Library via Wiley 10 October 2018 (CENTRAL)

#### Title: patientutbildning A2:4

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh "Osteoarthritis, Knee"] OR ([mh "Osteoarthritis"] AND ([mh "Knee Joint"] OR [mh "Knee"])) OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR ([mh "Osteoarthritis"] AND ([mh "Hip Joint"] OR [mh "Hip"]))	4206
((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)):ti,ab,kw	10870
1 OR 2	10871
Intervention: group education	
[mh "Patient Education as Topic"] OR [mh "Self-Help Groups"] OR [mh "Self Care"] OR [mh "Group Processes"]	14905
(Osteoarth* AND (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)):ti	268
(Osteoarth* ADJ6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)):ti,ab,kw	0
4 OR 5	15119
Combined sets	
3 AND 6	326
8 NOT (pubmed:an)	CENTRAL/ 119

### Medline via OvidSP 10 October 2018

#### Title: patientutbildning A2:4

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
Exp "Osteoarthritis, Knee"/ OR (("Osteoarthritis"/ AND (Exp "Knee Joint"/) OR Exp "Knee"/)) OR Exp "Osteoarthritis, Hip"/ OR (Exp "Osteoarthritis" AND (Exp "Hip Joint"/ OR Exp "Hip"))	41532
((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)).ti OR ((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR "degenerative arthrit*" OR "degenerative joint disease*") AND (knee OR knees OR hip)).kf	18059
((osteoarth* OR osteo-arth* OR gonarthros* OR arthros* OR degenerative arthrit* OR degenerative joint disease*) AND (knee OR knees OR hip)).ti,ab limited to "pubmed not medline"	3794
1 OR 2 OR 3	50379
Intervention: group education	
Patient Education as Topic/ OR Self-Help Groups/ OR Self Care/ OR Group Processes/	124230

Search terms		Items found
	(Osteoarth* AND (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)).ti	425
	(Osteoarth* ADJ6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)).ti,ab,kw	643
	5 OR 6 OR 7	124847
Combined sets &limits		
	4 AND 8	687
	9 limited to ((danish or english or norwegian or swedish) and "therapy (maximizes sensitivity)")	358

# Artros – Läkemedelsbehandling och annan smärtlindring

Rad: A3:0

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Akupunktur med eller utan elstimulering

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden har en liten effekt på smärta.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Akupunktur har sitt ursprung i traditionell kinesisk medicin och syftar till att behandla symtom genom att införa mycket tunna nålar vid specifika punkter på kroppen. Vi har endast inkluderat studier vi bedömer bottenar i den traditionella kinesiska medicinen och exkluderat studier av till exempel dry needling, som har en annan förklaringsmodell. Akupunktur med elstimulering går till på samma sätt som traditionell akupunktur men med tillägg av elektrisk stimulering av nålarna. Vi benämner båda traditionell akupunktur och akupunktur med elstimulering som akupunktur i texten.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

## Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä ger akupunktur jämfört med sham-akupunktur

- möjligen en liten smärtlindring (MD  $-0,95$  poäng (95 % KI  $-1,57$  till  $-0,33$ )) efter åtta veckor (låg tillförlitlighet)
- möjligen en obetydlig förbättring av funktion (MD  $-1,22$  poäng (95 % KI  $-2,44$  till  $0$ )) efter 26 veckor (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av akupunktur på funktion vid knäartros efter åtta veckor (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av akupunktur på livskvalitet vid knäartros efter 12 veckor (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av akupunktur på smärta vid knäartros efter 26 veckor (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av akupunktur på livskvalitet vid knäartros efter ett år (mycket låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Den skala som använts för smärtlindring är WOMAC underskala smärta. Skalan kan ha värden mellan 0 och 20 där lägre värden innebär mindre smärta. Det finns många olika värden som anges som kliniskt relevant skillnad, men en skillnad i effekt på ungefär ett skalsteg räknas ändå som liten.

Den skala som använts för funktion är WOMAC underskala funktion. Skalan kan ha värden mellan 0 och 68 där lägre värden innebär större funktion. Det finns många olika värden som anges som minsta kliniskt relevanta skillnad men en skillnad i effekt på drygt ett skalsteg räknas ändå som obetydlig.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtta randomiserade kontrollerade studier (RCT) rapporterade biverkningar som innefattade mindre blåmärken, blödning eller smärta vid nålinsättningsställen.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt publicerad år 2010 [1] samt en randomiserad kontrollerad studie publicerad år 2014 [2]. Översikten innehåller 16 studier med totalt 3 489 patienter. Tolv studier undersökte endast artros i knä, en inkluderade patienter med artros i knä eller höft, och tre inkluderade endast patienter med artros i höft. Ungefär två tredjedelar av patienterna i studierna om artros i knä var kvinnor. Elva studier kunde inkluderas i metaanalyser. Författarna inkluderade endast studier med en minsta uppföljningstid på sex veckor. Medelåldern i alla studier var över 60 år och i genomsnitt hade patienterna haft artrossmärta i minst fem år. Åtta av studierna använde sham-akupunktur som kontroll. Resultaten redovisades på kort tid (ungefär åtta veckor) och på lång tid (26 veckor).

I studien av Hinman och medförfattare ingick 282 patienter, varav 140 var relevanta för frågeställningen. Patienterna var över 50 år, hade haft smärta av knäartros i minst tre år och kände av smärtan flertalet dagar. Ungefär hälften var kvinnor. Resultaten redovisades på kort tid (12 veckor) och lång tid (1 år). Slutsatserna baserades på 1 773 personer för smärta vid 8 veckor, 1 767 personer för funktion vid 8 veckor och 1 399 personer för smärta och funktion vid 26 veckor. Slutsatserna för utfallen smärta och funktion vid 1 år och fysisk och psykisk livskvalitet baserades på 140 personer.

Enligt databasen ClinicalTrial.gov pågår eller planeras tretton studier som ämnar undersöka effekten av akupunktur vid artros i knä.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning februari 2018 (SÖ) och oktober 2018 (RCT)

Beskrivning	Antal SÖ	Antal RCT
Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO.	4 011	871
Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå.	4	73
SÖ/RCT/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget	1	1

RCT = randomiserad kontrollerad studie; SÖ = systematisk översikt

### Tabellering av inkluderade studier

Författare. år. referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Manheimer et al, 2010 [1]	Systematic review including 16 RCT	n=3 489 Mean age: over 60 years Women: about two-thirds	I: acupuncture K: sham (10 RCT)  5 RCTs used flexible formula for selecting acupuncture points. 10 RCTs used set formula. In one RCT the person performing acupuncture decided on the acupoints for each individual patient	WOMAC pain subscale Acupuncture vs sham Follow-up 8 weeks Change from baseline SMD: -0.29 (95% CI. -0.48 to -0.10) (8 RCTs. n=1773)	WOMAC function subscale Acupuncture vs sham Follow-up 8 weeks Change from baseline SMD: -0.29 (95% CI. -0.49 to -0.08) (8 RCTs. n=1767)		Unclear (SR) Assessed by SBU using AMSTAR. The authors assessed the risk of bias for the included studies to be low.	
		12 RCTs included only people with osteoarthritis of the knee. 1 included a mix of		WOMAC pain subscale Acupuncture vs sham Follow-up 26 weeks Change from baseline	WOMAC function subscale Acupuncture vs sham Follow-up 26 weeks Change from baseline			

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Hinman et al, 2014, [2]	RCT	<p>people with osteoarthritis of the hip and knee. and 3 includes only people with osteoarthritis of the hip.</p> <p>Mean duration of knee osteoarthritis pain of at least 5 years</p> <p>282 patients &gt;50 years with chronic knee pain</p> <p>Knee pain &gt;3 months most days 4 or more of 10 on NRS morning stiffness &lt;30 minutes</p>	<p>5 RCTs used electroacupuncture in all or some of the patients</p> <p>I: A combined Western and traditional Chinese medicine style of acupuncture C: sham laser acupuncture</p> <p>Twenty-minute treatments were delivered once or twice weekly for 12 weeks, with 8 to 12 sessions in total permitted</p>	<p>SMD: -0.10 (95% CI -0.21 to 0.01) (4 RCTs, n=1399)</p> <p><u>Follow-up 12 weeks</u> <b>NRS</b> – (0–10, higher=worse) MD: -0.4 (95% -1.2 to 0.4) p=0.34</p> <p>Average pain on <b>walking NRS</b> MD: -0.5 (95% CI -1.4 to 0.3) p=0.22</p> <p>Average pain on <b>standing NRS</b> MD: 0.0 (95% CI -0.8 to 0.8) p=0.93</p> <p><b>WOMAC</b> pain subscale (0-20) MCID ≥12% improvement from baseline</p>	<p>SMD: -0.11 (95% CI -0.22 to 0.00) (4 RCTs, n=1398)</p> <p><u>Follow-up 12 weeks</u> <b>WOMAC</b> function subscale (0–68) MCID 6 units MD: -1.7 (95% -6.1 to 2.6) p=0.43</p> <p>Average daily activity restriction over the previous week (<b>NRS</b>, 0–10, higher=worse) MD: 0.1 (95% CI -0.8 to 1.1) p=0.78</p>	<p><u>Follow-up 12 weeks</u> <b>Assessment of Quality of Life instrument version 2</b> (-0.04 to 1.00 (higher = better) MCID. 0.06 units MD: -0.01 (95% CI -0.07 to 0.04) p=0.64</p> <p><b>Mental component SF-12.</b> 0–100 (higher=better). MCID ≥12% improvement from baseline MD: -1.1 (95% CI -4.8 to 2.7) p=0.57</p> <p><b>Physical component SF-12.</b> 0–100 (higher=better). MCID ≥12% improvement from baseline</p>	<p>Assessed by SBU RoB2: some concerns: Randomisation Adherence Outcome Measurement</p>	<p>All estimated mean difference (MD) are adjusted for baseline values</p> <p>Participants completed questionnaires at baseline, 12 weeks and 1 year</p> <p>Other outcomes were average pain on walking etc and are not included in the table</p>



Författare. år. referens	Studie- design	Population	Åtgärd i intervent- ions- och kontroll- grupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systema- tiska fel (bias)	Kommentar
				MD: -0.1 (95% CI -1.4 to 1.1) p=0.83		MD: 1.8 (95% CI -2.0 to 5.6) p=0.35		
			Follow-up 1 year NRS – (higher=worse) MD: -0.1 (95% CI -1.1 to 1.0) p=.91		Follow-up 1 year WOMAC function subscale (0-68) MCID 6 units MD: -2.0 (95% CI -7.7 to 3.7) p=.49	Follow-up 1 year Assessment of Quality of Life instrument version 2 (-0.04 to 1.00 higher=better. MCID. 0.06 units) MD: -0.01 (95% CI -0.07 to 0.06) p=.83		
			Average pain on walking NRS MD: -0.2 (95% CI -1.3 to 0.8) p=.65		Average daily activityre- striction over the previous week (NRS. 0-10. higher=worse) MD: -0.8 (95% CI -1.8 to 0.3) p=.16	Mental component SF-12. 0-100 (higher=better). MCID ≥12% improvement from baseline MD: -0.6 (95% CI -5.6 to 4.4) p=.81		
			Average pain on standing NRS MD: 0.2 (95% CI -1.0 to 1.3) p=.79			Physical component SF-12. 0-100 (higher=better). MCID ≥12% improvement from baseline MD: 3.0 (95% CI -1.4 to 7.4) p=.18		
			WOMAC pain subscale (0- 20) MCID ≥12% improvement from Baseline MD: -1.0 (95% CI -3.0 to 0.9) p=.29					

CI = confidence interval; MD = mean difference; RCT = randomised controlled trial SMD = standard mean difference

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
<b>Smärta</b> korttid (8 veckor) WOMAC pain (0–20) Högre=sämre	1 773 (1) [1]	-2,66 poäng	0,95 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (1,57 till 0,33 poäng lägre)	⊕⊕○○* Låg tillförlitlighet	-2 Risk för snedvridning <sup>ab</sup>	Data från Hinman et al [2] motsäger inte resultaten.
<b>Smärta</b> långtid (26 veckor) WOMAC pain (0–20) Högre=sämre	1 399 (1) [1]	-2,92 poäng	0,36 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (0,76 poäng lägre till 0,04 poäng högre)	⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet	-2 Risk för snedvridning <sup>ab</sup> -1 precision <sup>c</sup>	Data från Hinman et al [2] motsäger inte resultaten.
<b>Funktion</b> korttid (8 veckor) WOMAC function (0–68) Högre=sämre	1 767 (1) [1]	-7,68 poäng	2,8 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (6,1 poäng lägre till 2,6 poäng högre)	⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet	-2 Risk för snedvridning <sup>ab</sup> -1 precision <sup>c</sup>	Data från Hinman et al [2] motsäger inte resultaten.
<b>Funktion</b> långtid (26 veckor) WOMAC function (0–68) Högre=sämre	1 399 (1)[1]	-9,94 poäng	1,22 poäng lägre i interventionsgruppen (2,44 poäng lägre – 0)	⊕⊕○○* Låg tillförlitlighet	-2 Risk för snedvridning <sup>ab</sup>	Data från Hinman et al [2] motsäger inte resultaten.
Livskvalitet fysisk korttid (12 veckor) SF-12 (0–100) Högre=bättre	122 (1) [2]		1,8 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (1,2 poäng lägre till 5,6 poäng högre)	⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet	-3 precision <sup>c,d</sup>	
Livskvalitet psykisk korttid (12 veckor) SF-12 (0–100) Högre=bättre	122 (1)[2]		1,1 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (4,8 poäng lägre till 2,7 poäng högre)	⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet	-3 precision <sup>c,d</sup>	
Livskvalitet fysisk långtid (1 år) SF-12 (0–100) Högre=bättre	110 (1) [2]		3,0 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (1,4 poäng lägre till 7,4 poäng högre)	⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet	-3 precision <sup>c,d</sup>	
Livskvalitet psykisk långtid (1 år) SF-12 (0–100) Högre=bättre	110 (1) [2]		0,6 poäng lägre medelvärde i interventionsgruppen (5,6 poäng lägre till 4,4 poäng högre)	⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet	-3 precision <sup>c,d</sup>	

<sup>a</sup>Oklart vilka resultat som används i metaanalysen

<sup>b</sup>Interventioner skiljer sig åt mellan studier. Kontrollbehandling skiljer sig åt mellan studier

<sup>c</sup>Konfidensintervallet innehåller värden som kan innebära både ökning och minskning

<sup>d</sup>En liten studie

## Litteratursökning

### Systematiska översikter

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*);ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
Combined sets	
	<b>CDSR/55</b> <b>DARE/746</b> Central/ 12460 CRM/57 <b>HTA/161</b> EED/229

Uppdatering 14 maj 2019 gav 199 unika träffar

Embase via Elsevier 3 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	65,932
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthri*) OR 'degenerative joint disease');kw,ti	80,276
1 OR 2	100,671
(femoroacetabular NEXT/1 impingement*)	3,371
3 OR 4	102,738
<b>Systematic review</b>	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview));kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*);kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature);kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*);kw,ti,ab	385,831
<b>Limits</b>	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
[review]/lim AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [embase]/lim	
Combined sets	
5 AND 6	3,308
9 NOT 7	3,280
10 AND 8	1,040

Uppdatering 13 maj 2019 gav 215 träffar

PubMed via NLM 02 February 2018  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
Study types: <b>Systematic review</b>	
systematic[sb]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
<b>5 AND 6</b>	2934
<b>12 NOT 7</b>	<b>2846</b>
13 AND 8	2689

PubMed via NLM 13 May 2019  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh:NoExp] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	58,365
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term])	57,359
1 OR 2	85,052
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	15,072
3 OR 4	90,665

Search terms	Items found
femoroacetabular impingement*[Title/Abstract] OR femoroacetabular impingement*[Other Term]	2,136
3 OR 5 OR 6	91,717
<b>Study types: Systematic review, meta-analysis</b>	
systematic[sb] <sup>1</sup>	
((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [sb] OR systematic review[pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR (meta-anal*[tiab] OR metaanal*[tiab])	237,598
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5,803,036
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
<b>7 AND 8</b>	2,889
<b>11 NOT 9</b>	<b>2,815</b>
12 AND 10	2,731
<b>13 AND Publication date from 2018/01/01 to 2019/12/31.</b>	671

## Primärstudier

Cochrane Library via Wiley 30 October 2018

**Title: rad A3:0 Akupunktur med eller utan elstimulering  
(Vilken effekt har akupunktur på smärta, fysisk funktion, livskvalitet hos personer med artros i knä.)**

**Uppdaterad sökstrategi av Manheimer et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis; Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 20 January 2010**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh arthritis] OR [mh osteoarthritis] OR [mh "joint diseases"] OR [mh arthralgia]	16,733
(arthritis OR osteoarth* OR osteo-arth* OR arthros* OR (degenerative NEXT arthrit*) OR "joint disease*" OR gonarthros* OR arthralgia):ti OR (arthritis OR osteoarth* OR osteo-arth* OR arthros* OR (degenerative NEXT arthrit*) OR "joint disease*" OR gonarthros* OR arthralgia):kw	28,129
1 OR 2	32,031
Intervention: acupuncture	
[mh acupuncture] OR [mh "acupuncture therapy"] OR [mh electroacupuncture] OR [mh moxibustion] OR [mh "medicine, oriental traditional"]	5061

<sup>1</sup> Search Strategy Used to Create the Systematic Reviews Subset on PubMed 2017 to 2018 – used before updating date: 02 February 2018

Search terms	Items found
(acupuncture OR auriculotherapy OR electroacupuncture OR moxibustion):ti	11,631
4 OR 5	11,966
Combined sets	
3 AND 6	579
<b>(7 AND 2007_2018) NOT (pubmed:an OR embase:an) = 89</b>	<b>CDSR/5 PROTO/0 Trials/84 CRM/0</b>

Embase via Elsevier 30 October 2018

**Title: rad A3:0 Akupunktur med eller utan elstimulering  
(Vilken effekt har akupunktur på smärta, fysisk funktion, livskvalitet hos personer med artros i knä.)**

**Uppdaterad sökstrategi av Manheimer et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis; Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 20 January 2010**

Search terms	Items found
Population: osteoarthritis	
'arthritis'/de OR 'osteoarthritis'/exp	182,309
(osteoarthritis OR 'joint diseases' OR arthralgia or 'joint pain' or 'chronic joint symptoms' OR gonarthrosis or osteoarthrosis or ostoarthrosis or 'degenerative arthritis'):ti,ab,kw	108,198
1 OR 2	
Intervention: acupuncture	
'acupuncture'/exp OR 'acupuncture analgesia'/exp OR 'electroacupuncture'/exp OR 'traditional medicine'/exp	116,864
(acupuncture OR auriculotherapy OR electroacupuncture OR moxibustion OR 'traditional medicine'):ti,ab,kw	47,515
4 OR 5	126,956
Study types: randomised controlled trials and other trials	
('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de) OR (('randomi?ed controlled' NEXT/1 trial*) OR rct OR randomly OR 'random allocation' OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR placebo*):ti,ab	2,267,509
Combined sets	
3 AND 6	3,347
8 AND 7	1,254
<b>9 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2007-2018]/py</b>	<b>733</b>

Medline via OvidSP 30 October 2018

**Title: A3:0 Akupunktur med eller utan elstimulering**

**Vilken effekt har akupunktur på smärta, fysisk funktion, livskvalitet hos personer med artros i knä.**

**Uppdaterad sökstrategi av Manheimer et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis; Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 20 January 2010**

Search terms	Items found
Population: osteoarthritis	
arthritis/ or exp osteoarthritis/ or joint diseases/ or arthralgia/	115,962
(arthritis or osteoarthritis or joint pain or chronic joint symptoms or gonarthrosis or osteoarthritis or ostoarthrosis or degenerative arthritis or joint diseases or arthralgia).mp.	297,816
1 OR 2	297,816
Intervention: acupuncture	
Acupuncture/ or exp Acupuncture Therapy/ or moxibustion/ or electroacupuncture/ or medicine, oriental traditional/ or medicine, chinese traditional/	37,981
acupuncture.mp. or acupuncture therapy.mp. or auriculotherapy.mp. or electroacupuncture.mp. or moxibustion.mp or Oriental Traditional Medicine.mp. or Chinese traditional medicine.mp.	28,458
4 or 5	43,761
<b>Study design</b>	
clinical trial.pt. or randomized.ab. or randomized controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or placebo.ab. or exp clinical trial/ or randomly.ab. or trial.ti.	
Combined sets & limits	
3 AND 6	1,475
8 AND 7	566
9 AND (yr="2007 - 2019" and (danish or english or norwegian or swedish)))	263
10 NOT (animals/ not humans/)	251

## Referenser

1. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010:CD001977.
2. Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, Relf I, Forbes A, Crossley KM, et al. Acupuncture for chronic knee pain a randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association 2014;312:1313-1322. -20.

Rad: A3:1

Tillstånd: Artros i höft

Åtgärd: Akupunktur med eller utan elstimulering

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden har osäker effekt, och det finns alternativa åtgärder med större effekt.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karakteriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Akupunktur har sitt ursprung i traditionell kinesisk medicin och syftar till att behandla symtom genom att införa mycket tunna nålar vid specifika punkter på kroppen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

#### **Akupunktur jämfört med sham-akupunktur**

Vid höftartros har akupunktur

- möjligen ingen eller liten effekt på smärta (absolut effekt –2,1 poäng lägre på en skala 0–100 (95 % KI 7,9 poäng lägre till 3,6 poäng högre)) jämfört med sham-akupunktur (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller liten effekt på funktion (absolut effekt –2,1 poäng lägre på en skala 0–100 (95 % KI 7,3 poäng lägre till 3,0 poäng högre)) jämfört med sham-akupunktur (låg tillförlitlighet).

Vid höftartros går det inte att bedöma effekten av akupunktur jämfört med sham-akupunktur på livskvalitet (mycket låg tillförlitlighet).

#### **Akupunktur som tillägg till sedvanlig vård jämfört med endast sedvanlig vård**



Vid höftartros går det inte att bedöma effekten av akupunktur som tillägg till sedvanlig vård jämfört med endast sedvanlig vård på varken smärta, funktion eller livskvalitet (mycket låg tillförlitlighet).

### **Akupunktur jämfört med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs)**

Vid höftartros går det inte att bedöma effekten av akupunktur jämfört med NSAIDs på varken smärta eller funktion (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier som undersöker effekten av akupunktur jämfört med NSAIDs på livskvalitet.

### **Akupunktur jämfört med råd kombinerat med hembaserad träning**

Vid höftartros går det inte att bedöma effekten av akupunktur jämfört med råd på svårighetsgrad av symtom<sup>2</sup> (mycket låg tillförlitlighet).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Två randomiserade kontrollerade studier (RCT) rapporterade biverkningar som innefattade mindre blåmärken, blödning eller smärta vid nålinsättningsställen.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Översikten inkluderar sex RCT:er med totalt 413 patienter varav cirka två tredjedelar är kvinnor. Studiedeltagarna är huvudsakligen äldre patienter med en genomsnittlig medelålder på 61 till 67 år. Smärtans genomsnittliga varaktighet varierar mellan två och åtta år.

Interventions- och kontrollgrupperna skiljer sig åt i de inkluderade studierna. Akupunktur jämfördes med sham-akupunktur (2 studier), NSAID (1 studie) och med råd kombinerat med hembaserad träning (1 studie). De andra två studierna undersökte akupunktur som tillägg till annan behandling. I den ena studien fick både interventions- och kontrollgruppen sedvanlig vård men interventionsgruppen fick även akupunktur. I den andra studien undersöktes akupunktur som tillägg till patientutbildning. Alla inkluderade studier hade en observationstid på minst fyra veckor, inklusive behandling och uppföljning.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

---

<sup>2</sup> Svårighetsgrad av symtom mätt med modifierat WOMAC-total och inkluderar frågor om smärta, stelhet, funktion och livskvalitet.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Systematiska översikter som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	46
Abstrakt som bedömdes vara relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som sedan granskades på fulltextnivå	10
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget	1

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar	
Manheimer et al, 2018 [1]	Systematic review including 6 RCTs	<p>n=413</p> <p>Mean age: 61–67 years</p> <p>Women: about two-thirds</p> <p>4 RCTs included only people with osteoarthritis of the hip, and 2 included a mix of people with osteoarthritis of the hip and knee.</p> <p>Mean duration of hip osteoarthritis pain from 2 to 8 years.</p>	<p>I: acupuncture</p> <p>C: sham acupuncture, NSAIDs, advice plus exercise.</p>	<p><b>Acupuncture vs. sham</b></p> <p>Follow-up 5 to 9 weeks</p> <p>WOMAC pain (0–100): –4.1% (95% CI, –15.5 to 7.0), or in SMD SMD=–0.13 (95% CI, –0.49 to 0.22) (2 studies, n=120)</p>	<p><b>Acupuncture vs. sham</b></p> <p>Follow-up 5 to 9 weeks</p> <p>WOMAC function (0–100): –3.8% (95% CI, –13.1 to 5.4) or in SMD SMD=–0.15 (95% CI, –0.51 to 0.21) (2 studies, n=120)</p>		Low		
				<p><b>Acupuncture + GP vs. GP</b></p> <p>Follow-up 13 weeks</p> <p>WOMAC pain (0–100) MD= –22.9 (95% CI, –29.22 to –16.58) favoring acupuncture (1 RCT, n=137)</p>	<p><b>Acupuncture + GP vs. GP</b></p> <p>Follow-up 13 weeks</p> <p>WOMAC function (0–100) MD= –19.0 (95% CI, –24.41 to –13.59) favoring acupuncture (1 RCT, n=137)</p>				<p><b>Acupuncture + GP vs. GP</b></p> <p>Follow-up 13 weeks</p> <p>SF-36 (0–100)</p> <p>Physical component MD= –4.00 (95% CI, –8.64 to –3.36) favoring acupuncture</p> <p>Mental component MD= –1.5 (95% CI, –4.27 to 1.27) (1 RCT, n=137)</p>
				<p><b>Acupuncture vs. NSAIDs</b></p> <p>MD= –5.67 (95% CI, –10.11 to –1.23) favoring acupuncture (1 RCT, n=60)</p>	<p><b>Acupuncture vs. NSAIDs</b></p> <p>MD= 5.80 (95% CI, 2.76 to 8.84) favoring acupuncture (1 RCT, n=60)</p>				

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				<b>Acupuncture vs. advice plus exercise</b> Modified WOMAC total (including pain, stiffness, function, and quality of life. Range 0–1600) MD= -135 (95% CI, -315.13 to 45.13) (1 RCT, n=28)				

C = Control; GP = General practitioner; I = Intervention; n = Number; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug; MD = Mean difference; RCT = Randomized controlled trial; SMD = Standardized mean difference

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal deltagare (antal studier) [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta	I: akupunktur K: sham-akupunktur	105 (2) [1]	Genomsnittlig smärtförändring: -7,6 poäng (skala 0–100, ju högre desto sämre)	-2,1 % (95 % KI, -7,9 till 3,6) <sup>†</sup> (2,1 poäng lägre än kontrollgruppen på en skala 0–100)	-4,1 % (95 % KI, -15,5 till 7,0) <sup>†</sup>	⊕⊕○○ <sup>†</sup>	-2 precision <sup>a</sup>	SMD= -0,13 (95 % KI, -0,49 till 0,22)
	I: akupunktur + sedvanlig vård K: sedvanlig vård	137 (1) [1]	Genomsnittlig poäng efter kontrollbehandling: 49,2 (skala 0–100, ju högre desto sämre)	-22,9 % (95 % KI, -29,2 till -16,6) (22,9 poäng lägre än kontrollgruppen på en skala 0–100)	-46,5 % (95 % KI, -59,3 till -33,7)	⊕○○○ <sup>†</sup>	-2 kvalitet <sup>b</sup> -1 precision <sup>c</sup>	
	I: akupunktur K: icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel	60 (1) [1]	Genomsnittlig poäng efter kontrollbehandling 61,5 (skala 0–100, ju högre desto sämre)	-5,67 % (95 % KI, -10,11 till -1,23) (5,67 poäng lägre än kontrollgruppen på en skala 0–100)	-9,2 % (95 % KI, -16,4 till -2,0)	⊕○○○ <sup>†</sup>	-2 kvalitet <sup>d</sup> -1 precision <sup>c</sup>	
Funktion	I: akupunktur K: sham-akupunktur	105 (2) [1]	Genomsnittlig funktionsförändring: -3,1 poäng (skala 0–100, ju högre desto sämre)	-2,1 % (95 % KI, -7,3 till 3,0) <sup>†</sup> (2,1 poäng lägre än kontrollgruppen på en skala 0–100)	-3,8 % (95 % KI, -13,1 till 5,4) <sup>†</sup>	⊕⊕○○ <sup>†</sup>	-2 precision <sup>a</sup>	SMD= -0,15 (95 % KI, -0,51 till 0,21)
	I: akupunktur + sedvanlig vård K: sedvanlig vård	137 (1) [1]	Genomsnittlig poäng efter kontrollbehandling: 49,2 (skala 0–100, ju högre desto sämre)	-19,0 % (95 % KI, -24,4 till -13,6) (19,0 poäng lägre än kontrollgruppen på en skala 0–100)	-38,6 % (95 % KI, -49,6 till -27,6)	⊕○○○ <sup>†</sup>	-2 Kvalitet <sup>b</sup> -1 precision <sup>c</sup>	
	I: akupunktur K: icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel	60 (1) [1]	Genomsnittlig poäng efter NSAIDs behandling 28,9 (skala 0–47, ju högre desto bättre)	12,34 % (95 % KI, 5,87 till -18,81) (5,8 poäng högre än kontrollgruppen på en skala 0–47)	20,0 % (95 % KI, 9,5 till 30,6)	⊕○○○ <sup>†</sup>	-2 kvalitet <sup>d</sup> -1 precision <sup>c</sup>	
Livskvalitet	I: akupunktur + sedvanlig vård K: sedvanlig vård	137 (1) [1]	<i>Delskala fysisk funktion</i> Genomsnittlig poäng efter kontrollbehandling: 30,8 (skala 0–100, ju högre desto bättre)	<i>Delskala fysisk funktion</i> 6,0 % (95 % KI, 8,64 till 3,36) (6 poäng högre än kontrollgruppen på en skala 0–100)	<i>Delskala fysisk funktion</i> 19,5 % (95 % KI, 28,1 till 10,9)	⊕○○○ <sup>†</sup>	-2 Kvalitet <sup>b</sup> -1 precision <sup>c</sup>	
			<i>Delskala mental hälsa</i>	<i>Delskala mental hälsa</i> 1,50 % (95 % KI, 4,27 till -1,27)	<i>Delskala mental hälsa</i> 3,0 % (95 % KI, 8,6 till -2,6)	⊕○○○ <sup>†</sup>	-2 Kvalitet <sup>b</sup> -1 precision <sup>c</sup>	

Effektmått	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal deltagare (antal studier) [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			Genomsnittlig poäng efter kontrollbehandling: 49,7 (skala 0–100, ju högre desto bättre)	(1,5 poäng högre än kontrollgruppen på en skala 0–100)				
Svårighetsgrad på symtom	I: akupunktur K: råd kombinerat med hembaserad träning	28 (1) [1]	Genomsnittlig poäng efter kontrollbehandling: 831 (skala 0–1600, ju högre desto sämre)	–8,4 % (95 % KI, –19,7 till 2,8) (135 poäng lägre än kontrollgruppen på en skala 0–1600)	–16,2 % (95 % KI, –37,9 till 5,4)	⊕○○○	–2 kvalitet <sup>b</sup> –1 precision <sup>c</sup>	MD= –135 poäng (95 % KI, –315 till 45 poäng)

I = intervention; K = Kontroll; KI = konfidensintervall; MD = medelvärdeskilnad; SMD = standardiserad medelvärdeskilnad

† Författarna till den systematiska översikten omvandlade SMD-värden till absoluta och relativa förändringar från baslinjen med hjälp av en metod som rekommenderas av Cochrane Musculoskeletal Group.

‡ SBU har reviderat författarnas evidensgradering.

a. Av drag för precision: det sammanvägda resultatet är baserat på två små studier vilket leder till stor spridning. Konfidensintervallet inkluderar dessutom värde som kan innebära förbättring eller försämring av smärta/funktion.

b. Av drag för kvalitet: resultatet baseras på en icke-blindad studie med hög risk för snedvridning.

c. Av drag för precision: resultatet bygger på en liten studie vilket leder till ett brett konfidensintervall.

d. Av drag för kvalitet: icke-blindad studie med oklart randomiseringsförfarande.

## Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteo-arth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

**Cochrane Library via Wiley 25 January 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms		Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>		
	[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
	ostearth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
	4 OR 5	13923
<b>Combined sets</b>		
		CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms		Items found
<b>Osteoarthritis</b>		
	'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
	(ostearth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthri*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	<u>70,785</u>
	1 OR 2	110475
<b>Systematic review</b>		
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	<u>294,239</u>
<b>Limits</b>		
	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
<b>Combined sets</b>		
	3 AND 4	3356
	7 NOT 5	3327
	8 AND 6	3164

**Referenser**

1. Manheimer E, et al. *Acupuncture for hip osteoarthritis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(5).

Rad: A3:2

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: TENS

Prioritet									
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Motivering									
Åtgärden har en liten effekt på smärta på kort sikt.									

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

TENS står för transkutan elektrisk nervstimulering och innebär att två gummiplattor placeras på båda sidor om det område man vill stimulera. En variabel ström läggs mellan plattorna vilket aktiverar hudnära nerver som stimulerar kroppens egna smärtlindringssystem. TENS-utrustningen kan lånas eller hyras ut av vårdgivaren och fungera som egenvård.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä har TENS i jämförelse med sham-TENS

- möjligen en liten smärtlindring på kort sikt, SMD  $-0,31$  (95 % KI  $-0,56$  till  $-0,06$ ) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen klinisk relevant effekt på funktion på kort sikt, MD  $-0,02$  (95 % KI  $-4,47$  till  $4,42$ ) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av TENS jämfört med sham-TENS på varken smärta eller funktion på medellång sikt (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier för att bedöma om TENS påverkar livskvalitet vid artros i knä jämfört med sham-TENS.

### Kommentar

Författarna till den ingående översikten bedömde att den sammanvägda effektstorleken för smärta vid korttidsuppföljningen var mindre än den minsta kliniska relevanta skillnaden som var 1,5 på skalan WOMAC pain [1].

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt som innefattar fyra randomiserade kontrollerade studier [1]. Slutsatserna baseras på 343 personer för utfallsmåttet smärta (korttid), 266 personer för funktion (korttid) och 221 personer för smärta/funktion (6 månader). I samtliga studier jämförs TENS med sham-TENS.

Vid sökning i [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) har följande pågående studier identifierats:

1. NCT03639441. "Dry Needling Treatment for Knee Osteoarthritis". Interventions: dry needling and TENS. Taiwan.
2. NCT02947451. "Immediate Effects of Manual Therapy Versus TENS in Patients with Knee Osteoarthritis". Interventions: Manual Therapy and TENS. Brazil.
3. NCT02730598. "Combined Application of Electrical Stimulated Antagonist Contraction During Walking (Walking Study)". Interventions: Hybrid Training System (HTS) and Sensory TENS. USA.
4. NCT02634814. "The KNEEhabilitation Study: Improving Disability in Individuals with Knee Osteoarthritis". Interventions: TENS therapeutic Exercise and Sham-TENS. USA.
5. NCT02036866. "Corticospinal Excitability and Rehab in Knee Osteoarthritis". Interventions: TENS, Physical Therapy Exercises and no Intervention. USA.
6. NCT01875042. "Effect of Transcutaneous Electrostimulation (TENS) on Pain and Physical Function in Patients with Knee Osteoarthritis". Interventions: TENS and Sham-TENS. Switzerland.
7. NCT01390285. "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Relation to Central Sensitization in Osteoarthritis of the Knee". Interventions: TENS and sham TENS. Belgium.
8. NCT00976079. "The Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Quadriceps Central Activation and Gait". Interventions: TENS and Placebo TENS. USA.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning januari och februari 2018.

Beskrivning	Antal systematiska översikter
Publikationer som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 011
Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå	4
Systematiska översikter/randomiserade kontrollerade studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome

### Tabellering av inkluderade studier

Författare År Referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Newberry et al 2017 [1]	SR incl. 4 RCTs	Adults (age 18 or over) with a diagnosis of OA of the knee  Participants n=436  Female (%) / Male (%) Female: 37–100% (median 79 %)  Mean age Mean age (y): 58–64	Intervention: TENS Control: Sham TENS	Short term (4–6 weeks) WOMAC pain (0–20, lower=better) SMD= -0.31 (95% CI, -0.56 to -0.06) (4 RCTs, n=343) Favors intervention  Medium term (6 months) WOMAC pain (0–20, lower=better) Study 1, MD (95% CI): TENS: MD=3.7 (2.8 to 4.7) Sham: MD=3.0 (1.8 to 4.2) Study 2, at baseline and 6 months (median (IRQ)): TENS: 9.0 (6.0); 7.0 (8.0) Sham: 9.0 (5.0); 6.0 (8.0)	Short term (4–6 weeks) WOMAC function (0–68, lower=better) MD= -0.02 (95% CI, -4.47 to 4.42)* (3 RCTs, n=266)  Medium term (6 months) WOMAC function (0–68, lower=better) MD= 0.14 (95% CI, -4.88 to 5.17)* (2 RCTs; n=221)	na	Low	Short term WOMAC pain: a random effects pooled estimate for all 4 studies showed a small significant effect of TENS treatment on WOMAC pain compared with a sham control that did not exceed the prespecified MCID  Participants in 2 studies also participated in an exercise program

Författare År Referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				No significant between-group differences (2 RCTs, n=221)				

CI=confidence interval; EQ-5D=EuroQol five-dimension scale; HSS=Hospital for Special Surgery knee scores, IQR=interquartile range; KOOS=Knee injury and Osteoarthritis Score; MCID=minimum clinically important difference; MD=mean difference; n=number; na=not available; OA=osteoarthritis; RCT=randomised controlled trial; VAS=Visual Analog Scale; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

\*framräknat av SBU

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka**	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta WOMAC smärta (0-20, lägre=bättre) 4-6 veckor	343 (4 RCT) [1]	na	SMD= -0,31 (95 % KI, -0,56 till -0,06)	na	⊕⊕○○ För en liten smärtlindring	-2 precision <sup>1</sup>	
Smärta WOMAC smärta (0-20, lägre=bättre) 6 månader	221 (2 RCT) [1]	na	Inga statistiskt signifikanta mellangruppskillnader Studie 1, MD (95 % KI): TENS: MD=3,7 (2,8 till 4,7) Sham: MD=3,0 (1,8 till 4,2) Studie 2, vid baslinje och 6 månader (median (IRQ)): TENS: 9,0 (6,0); 7,0 (8,0) Sham: 9,0 (5,0); 6,0 (8,0)	na	⊕○○○	-1 risk för snedvridning <sup>2</sup> -2 precision <sup>1</sup>	
Funktion WOMAC funktion (0-68, lägre=bättre) 4-6 veckor	266 (3 RCT) [1]	na	MD= -0,02 (95 % KI, -4,47 till 4,42)*	na	⊕⊕○○ För avsaknad av effekt	-2 precision <sup>1</sup>	
Funktion WOMAC funktion (0-68, lägre=bättre) 6 månader	221 (2 RCT) [1]	na	MD=0,14 (95 % KI, -4,88 till 5,17)*	na	⊕○○○	-1 risk för snedvridning <sup>2</sup> -2 precision <sup>1</sup>	

ICQ=interkvartilavstånd; KI=konfidensintervall; na=ej rapporterat; RCT=randomiserad kontrollerad studie; SMD=standardiserad medelvärdeskillnad; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

\*Framräknat av SBU

\*\*Evidensgraderat av SBU

<sup>1</sup>Av drag för precision: brett konfidensintervall

<sup>2</sup>Av drag för risk för snedvridning: stort bortfall efter 6 månader

## Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

### Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteo-arth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

### Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

#### Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
Combined sets	
	CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460

Search terms	Items found
	CRM/57 HTA/161 EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti	<u>70,785</u>
1 OR 2	110475
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	<u>294,239</u>
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
Combined sets	
3 AND 4	3356
7 NOT 5	3327
8 AND 6	3164

**Referenser**

1. Newberry, S.J., et al., *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. 2017, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).

Rad: A3:3

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Manuell terapi som enskild behandling

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt som enskild behandling, och det finns alternativa åtgärder med större effekt.											
Kommentar: Socialstyrelsen har inte utvärderat effekten av manuell terapi som tillägg till annan behandling.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Manuell terapi definieras i vår frågeställning som en behandlingsteknik där ledmobilisering eller manipulation ingår. Massageterapi ingår inte i frågeställningen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det går inte att bedöma effekten av antero-posterior mobilisering som enskild behandling på smärta och funktion vid knäartros (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av myofascial manipulation och mobilisering som enskild behandling på smärta vid knäartros (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier som undersöker effekten av antero-posterior mobilisering som enskild behandling på livskvalitet vid knäartros.

Det saknas studier som undersöker effekten av myofascial manipulation och mobilisering som enskild behandling på funktion och livskvalitet vid knäartros.

Det går inte att bedöma effekten av manuell terapi som tillägg till patientutbildning på smärta, funktion eller livskvalitet vid höftartros.

## Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

## Vilka studier ingår i granskningen?

Vi har identifierat fem systematiska översikter där manuell terapi vid knäartros jämförs med olika kontrollalternativ [1-5]. Från översikterna har vi bedömt att två randomiserade kontrollerade studier var relevanta utifrån frågeställningen [6, 7]. Vi har exkluderat de övriga studierna i de systematiska översikterna eftersom kriterierna för frågeställningen inte var uppfyllda. I de flesta studierna undersöktes effekten av manuell terapi som *tillägg* till fysisk aktivitet och inte som monoterapi. Vi exkluderade även studier där manuell terapi jämfördes med läkemedel eller akupunktur samt studier med massageterapi som intervention.

I studien av Moss och medarbetare från 2007 studerades effekten av antero-posterior mobilisering av knäled (tibiofemoral) hos 38 personer med knäartros [6]. Interventionen jämfördes med både manuell kontakt och ingen kontakt med utfallsmåten smärta och funktion.

Pollard och medarbetare undersökte ett eget utvecklat protokoll av manuell terapi för knä i en randomiserad kontrollerad studie från 2008 [7]. Interventionen som omfattade både mobilisering och manipulering, jämfördes med manuell kontakt utan direkt kraftpåverkan. I studien ingick 43 personer med artros i knä och utfallsmåttet var smärta.

Vi gjorde en kompletterande litteratursökning för att hitta eventuella primärstudier som publicerats efter översikternas sista sökdatum (september 2016). Inga studier hittades som uppfyllde de uppställda kriterierna för frågeställningen.

Vid sökning i Clinical Trials Databaser (t.ex. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) identifierades en relevant studie för manuell terapi vid knäartros. I studien, som hade genomförts i Saudiarabien, studerades effekten av mobilisering (mobilization with movement) på smärta och funktion jämfört med sham-mobilisering (NCT02865252).

Vi har identifierat en systematisk översikt som utvärderar manuell terapi vid höftartros [8]. Från översikten har vi bedömt att en randomiserad kontrollerad studie var relevant utifrån frågeställningen, det vill säga manuell terapi som *monoterapi* [9]. Studien är utförd i Danmark och publicerades år 2013. I denna trearmad studie ingick 111 patienter med höftartros. I studien studerades patientutbildningsprogram, med eller utan manuell terapi, jämfört med en kontrollgrupp som varken fick utbildning eller manuell terapi. Vi bedömde att patientutbildningen som gavs i studien var passiv så att den manuell tilläggsterapi som gavs skulle kunna anses som monoterapi. Vi exkluderade de övriga fem studierna som ingick i den systematiska översikten eftersom interventionsgrupperna i dessa studier fick manuell terapi som *tillägg* till fysisk aktivitet.

Vi gjorde en kompletterande litteratursökning för att hitta eventuella primärstudier som publicerats efter översiktens sista sökdatum (oktober 2014). Det resulterade i ytterligare en randomiserad kontrollerad studie [10]. Studien är utförd i Portugal och omfattar 40 patienter med höftartros. Patienterna randomiserades till antingen manuell terapi (mobilization with movement)

eller sham-manuell terapi. Studien ingår dock inte i underlaget på grund av den korta uppföljningstiden (fem minuter efter avslutad behandling).

Inga pågående studier har identifierats för manuell terapi vid höftartros.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning februari 2018 (SÖ) och december 2018 (RCT)

Beskrivning	Antal (sökningar SÖ)	Antal (kompletterande sökningar för RCT)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 011	1 976 + 648
Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå	6	7 + 2
SÖ/RCT/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget	(6) 3 relevanta RCT	0

PICO = population intervention control outcome; RCT = randomiserad kontrollerad studie; SÖ = systematisk översikt

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Moss et al 2007 [6]	RCT	N=38 <b>Mean age:</b> 65.3 years (SD 11; range 40–87) <b>Female:</b> 66% <b>Diagnosis:</b> Fulfilling the American College of Rheumatology classification for knee osteoarthritis (classification-tree format)	<b>Arm 1:</b> Anteroposterior (AP) mobilization of the tibiofemoral joint <b>Arm 2:</b> Manual contact (same as Arm 1 but without movement) <b>Arm 3:</b> No manual contact	<b>WOMAC pain</b> (0 to 20, higher=worse) % difference pre- to posttest (24 h before and after intervention) Arm 1: -0.50 (95% CI, -0.99 to 3.42) Arm 2: -0.84 (95% CI, -1.46 to 0.22) Arm 3: -0.42 (95% CI, -0.95 to 0.11)	<b>TUG</b> (seconds, less=better) % difference pre- to post-test Arm 1: -0.51 (95% CI, -3.51 to 3.41) Arm 2: -0.11 (95% CI, -2.20 to 1.98) Arm 3: 3.87 (95% CI, 1.74 to 6.00)		Medium*	Included in AHRQ 2012 [4]  The purpose of this study was to investigate the <i>immediate effect</i> of passive knee joint mobilization on measures of pain and function

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				"No significant difference between conditions"	"The difference between treatment and manual contact control was not statistically significant"			
Pollard et al 2008 [7]	RCT	N=43 <b>Mean age:</b> Intervention group: 56.5 years Control group: 54.6 years <b>Female:</b> 33% <b>Diagnosis:</b> Radiographs and medical diagnosis as per Forman et al (1983)	<b>Intervention:</b> Myofascial mobilization and manipulation <b>Control:</b> Non-forceful manual contact to the knee followed by interferential therapy set at zero. 3 treatments per week for 2 consecutive weeks	<b>VAS</b> (0–10 cm, higher=worse) Changes between intervention and control group: Pre-test 0.2 (95% CI, -1.1 to 1.5) Post-test 1.1 (95% CI, 0.1 to 2.2)			Low*	Included in AHRQ 2012 [4]
Poulsen et al 2013 [9]	RCT	N=118 <b>Age:</b> (mean (years) ± SD) Arm 1: 65.5 ± 7.3 Arm 2: 65.8 ± 8.5 Arm 3: 62.5 ± 9.4 <b>Women:</b> 41% <b>Diagnosis:</b> ACR and radiographic criteria	<b>Arm 1:</b> Patient education (PE) program <b>Arm 2:</b> Patient education program with added manual therapy (PE+MT) <b>Arm 3:</b> Minimal control intervention (MCI)	<b>11-box NRS pain</b> (0–10 scale, lower=better) Differences of mean change score at end of treatment (6 weeks)  <u>PE+MT vs. MCI</u> MD <sub>change</sub> = -1.9 (95% CI, -2.9 to -0.9) <u>PE vs. PE+MT</u>	<b>HOOS function in daily living</b> (0–100 scale, higher=better) Differences of mean change score at end of treatment (6 weeks)  <u>PE+MT vs. MCI</u> <u>PE vs. PE+MT</u>	<b>HOOS hip-related QoL</b> (0–100 scale, higher=better) Differences of mean change score at end of treatment (6 weeks)  <u>PE+MT vs. MCI</u> MD <sub>change</sub> =13 (95% CI, 6 to 20) <u>PE vs. PE+MT</u> MD <sub>change</sub> =12 (95% CI, 5 to 20)	Low**	The MT intervention includes 3 different manual therapies: trigger point release therapy (TPPR), muscular stretching by muscle energy technique (MET) and joint manipulation.  The patient program includes a total of 5 sessions: 1 initial personal interview, 3 group sessions and 1 follow-up interview (total time ~ 6h)

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				<p>MD<sub>change</sub>= -1.9 (95% CI, -2.9 to -0.8)  <u>PE vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>= -0.0 (95% CI, -1.0 to 0.9)</p> <p>Differences of mean change score at <i>follow-up</i> (12 months)  <u>PE+MT vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>= -0.5 (95% CI, -1.9 to 0.9)  <u>PE vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>= -0.5 (95% CI, -2.0 to 0.9)</p> <p><b>HOOS pain</b> (0-100 scale, higher=better)  Differences of mean change score at <i>end of treatment</i> (6 weeks)  <u>PE vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>= 0.7 (95% CI, -6 to 7)  <u>PE+MT vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>= 17 (95% CI, 11 to 23)  <u>PE vs. PE+MT</u></p>	<p>MD<sub>change</sub>=14 (95% CI, 7 to 20)  <u>PE vs. PE+MT</u>  MD<sub>change</sub>=14 (95% CI, 7 to 21)  <u>PE vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>=0 (95% CI, -7 to 6)</p> <p>Differences of mean change score at <i>follow-up</i> (12 months)  <u>PE+MT vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>=6 (95% CI, -7 to 14)</p> <p>Differences of mean change score at <i>follow-up</i> (12 months)  <u>PE+MT vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>=6 (95% CI, -4 to 16)  <u>PE vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>=3 (95% CI, -7 to 13)</p>	<p><u>PE vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>=1 (95% CI, -6 to 7)</p> <p>Differences of mean change score at <i>follow-up</i> (12 months)  <u>PE+MT vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>=6 (95% CI, -5 to 18)  <u>PE vs. MCI</u>  MD<sub>change</sub>=4 (95% CI, -7 to 14)</p>		

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				MD <sub>change</sub> = 16 (95% CI, 10 to 23)  Group differences of mean change score at follow-up (12 months) <u>PE vs. MCI</u> MD <sub>change</sub> =3 (95% CI, -7 to 13) <u>PE+MT vs. MCI</u> MD <sub>change</sub> = 6 (95% CI, -4 to 16)				

ACR=American College of Rheumatology; C=control; CS test=30 s Chair Stand; h=hours; HOA=hip osteoarthritis; HOOS=Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score; I=intervention; KL=Kellgren and Lawrence; NR=not reported; MT>manual therapy; NRPS=Numeric Rating Pain Scale; NRS=11 numeric rating scale; OTA=Overall Treatment Effect; RCT=randomised controlled trial; SR=systematic review; STW test=40 m Self-Paced Walk; TUG=Timed Up and Go; UC=usual care; VAS=Visual Analogue Scale; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

\* Assessment of methodological risk of bias was performed by the authors of the AHRQ-report [4]

\*\* Assessment of methodological risk of bias was performed by Wang et al [8]

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Knäartros						
Smärta WOMAC pain (skala 0–20, lägre=bättre)	I: Antero-posterior mobilisering K: Manuell kontakt utan rörelse	38 (1) [6]	% skillnad före och efter behandling I: -0,50 (95 % KI, -0,99 till 3,42) K: -0,84 (95 % KI, -1,46 till 0,22)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	-1 risk för snedvridning <sup>1</sup> -2 precision <sup>2</sup> -1 överförbarhet <sup>3,4</sup>	
	I: Antero-posterior mobilisering K: Ingen manuell kontakt	38 (1) [6]	% skillnad före och efter behandling I: -0,50 (95 % KI, -0,99 till 3,42) K: -0,42 (95 % CI, -0,95 to 0,11)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	-1 risk för snedvridning <sup>1</sup> -2 precision <sup>2</sup> -1 överförbarhet <sup>3,4</sup>	

Effektått	jåmförelse	Antal delta- gare (antal studier), samt [refe- rens]	Effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
VAS (skala 0–10, lägre=bättre)	I: Myofascial manipulation och mobili- sering K: Icke-krafftfull manuell kontakt	43 (1) [7]	MD=1,1 (95 % KI, 0,1 till 2,2)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	–2 precision <sup>2</sup> –1 överförbarhet <sup>3</sup>	I genomsnitt 1,1 poäng lägre för personer i interventions- gruppen
Funktion TUG-test (sekunder, fåre=bättre)	I: Antero-posterior mobilisering K: Manuell kontakt utan rörelse	38 (1) [6]	% skillnad före och efter behandling I: –0,51 (95 % KI, –3,51 till 3,41) K: –0,11 (95 % KI, –2,20 till 1,98)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	–1 risk för snedvrid- ning <sup>1</sup> –2 precision <sup>2</sup> –1 överförbarhet <sup>3,4</sup>	
	I: Antero-posterior mobilisering K: Ingen manuell kontakt	38 (1) [6]	% skillnad före och efter behandling I: –0,51 (95 % KI, –3,51 till 3,41) K: 3,87 (95 % KI, 1,74 till 6,00)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	–1 risk för snedvrid- ning <sup>1</sup> –2 precision <sup>2</sup> –1 överförbarhet <sup>3,4</sup>	

#### Höftartros

			Förändring från baslinje: kontroll- gruppen (medel, SD eller 95% KI)	Förändring från baslinje: (K–I) (95% KI)		
Smårta, 6 veckor NRS (skala 0–10, lägre=bättre)	I: Manuell terapi (TPPR, MET och led- manipulation) + patientutbildning K: patientutbildning	118 (1), [9]	Baslinje: 5,1 (2,0) 6 veckor: 5,3 (2,3)	–1,9 (–0,8 till –2,9)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	–1 Risk för snedvrid- ning <sup>5</sup> –2 Precision <sup>6</sup>
Smårta, 6 veckor HOOS pain (skala 0– 100, högre=bättre)	I: Manuell terapi (TPPR, MET och led- manipulation) + patientutbildning K: patientutbildning	118 (1), [9]	Baslinje: 64 (14) 6 veckor: 64 (16)	16 (10 till 23)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	–1 Risk för snedvrid- ning <sup>5</sup> –2 Precision <sup>6</sup>
Funktion, 6 veckor HOOS ADL (skala 0– 100, högre=bättre)	I: Manuell terapi (TPPR, MET och led- manipulation) + patientutbildning K: patientutbildning	118 (1), [9]	Baslinje: 68 (15) 6 veckor: 69 (18)	14 (7 till 21)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	–1 Risk för snedvrid- ning <sup>5</sup> –2 Precision <sup>6</sup>
Livskvalitet, 6 veckor HOOS QoL (skala 0– 100, högre=bättre)	I: Manuell terapi (TPPR, MET och led- manipulation) + patientutbildning K: patientutbildning	118 (1), [9]	Baslinje: 53 (18) 6 veckor: 51 (18)	12 (5 till 20)	⊕○○○ mycket låg tillförlitlighet	–1 Risk för snedvrid- ning <sup>5</sup> –2 Precision <sup>6</sup>

ADL= Aktiviteter i dagliga livet; CS test=30 sekunders Chair Stand; HOOS=Hjip disability and Osteoarthritis Outcome Score; I=interventionsgrupp; K=kontrollgrupp; MET= muscular stretching by muscle energy technique; MWM=mobilization with movement; NRS= Numerical Rating Scale; QoL=quality of life; STW test=40 m Self-Paced Walk; TPPR=trigger point release therapy; TUG=Timed up and go; VAS=Visuell analog skala; WOMAC=The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index;

<sup>1</sup>av drag för risk för snedvridning: ingen ITT-analys

<sup>2</sup>av drag för precision: breda konfidensintervall

<sup>3</sup>av drag för överförbarhet: få studiedeltagare försvårar generalisering av resultat till större population

<sup>4</sup>Av drag för överförbarhet: utfallen mättes 5 minuter efter avslutad behandling vilket försvårar generalisering av resultat till andra, mer relevanta, tidpunkter

<sup>5</sup>Av drag för studiekvalitet: studiedeltagarna var inte blindade och utfallsmåttet är självrapporterade.

<sup>6</sup>Av drag för precision: breda konfidensintervall.

# Litteratursökning

## Systematiska översikter

**Cochrane Library via Wiley 25 January 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*);ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
Combined sets	CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*));kw,ti	<u>70,785</u>
1 OR 2	110475
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview));kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*);kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature);kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*);kw,ti,ab	<u>294,239</u>
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
Combined sets	
3 AND 4	3356
7 NOT 5	3327
8 AND 6	3164

**PubMed via NLM 02 February 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
Study types: Systematic review systematic[sb]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

*Randomiserade kontrollerade studier*

**Cinahl via EBSCO 7 december 2018**  
**Title: Manuell terapi: knä och höft**

**Sökstrategin är baserad och redigerad med utgångspunkt i:**

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raaen L, Shanman R, Shekelle PG. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. (Prepared by the RAND Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00010-I.) AHRQ Publication No.17-EHC011-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2017. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).  
 DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER190>.

och

Wang Q, Wang TT, Qi XF, Yao M, Cui XJ, Wang YJ, Liang QQ(1). Manual Therapy for Hip



Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis Knee	
MH "Osteoarthritis, Knee" OR MH "Knee Pain+"	11,498
((MH "Osteoarthritis" OR MH "Arthralgia" OR MH "Chronic Pain") OR TI (osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR "chronic pain" OR "joint pain")) OR AB(osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR "chronic pain" OR "joint pain")) AND ((MH "Knee" OR MH "Knee Joint+") OR TI (knee OR knees OR patellofemoral OR patello-femoral) OR AB(knee OR knees)) OR TI ("knee pain" OR patellofemoral OR patello-femoral) OR AB ("knee pain" OR patellofemoral OR patello-femoral)	17,250
1 OR 2	20,908
Population: Osteoarthritis Hip	
MH "Osteoarthritis, Hip"	3,301
((MH "Osteoarthritis" OR MH "Arthralgia" OR MH "Chronic Pain") OR TI (osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR polyarthralgia* OR "joint pain" OR "chronic pain") OR AB(osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR polyarthralgia* OR "joint pain" OR "chronic pain")) AND ((MH "Hip" OR MH "Hip Joint" OR TI ("hip" OR "hips" OR "coxa" OR "coxas" OR acetabulofemoral* OR "articulatio coxae") OR AB("hip" OR "hips" OR "coxa" OR "coxas" OR acetabulofemoral* OR "articulatio coxae"))) OR TI (coxarthr*) OR AB(coxarthr*)	5,446
4 OR 5	6,840
Intervention: Manual therapy	
MH "Physical Therapy" OR MH "Exercise" OR MH "Manual Therapy+" OR MH "Chiropractic+" OR MH "Manipulation, Orthopedic" OR MH "Manipulation, Osteopathic" OR MH "Structural-Functional-Movement Integration" OR MH "Rolfing" OR MH "Trager Method" OR MH "Hellerwork" OR MH "Feldenkrais Method" OR MH "Alexander Technique" OR MH "Massage+" OR MH "Myofascial Release" OR MH "Reflexology" OR MH "Vibration" OR MH "Acupressure" OR MH "Shiatsu" OR MH "Tui Na" OR MH "Alternative Therapies"	142,089
TI(((hip OR knee* OR joint*) N5 (mobil#ation* OR "physical therapy" OR "physical therapies" OR exercise*)) OR (musculoskeletal N3 (manipulati* OR adjust* OR therap*)) OR (manual N3 therap*) OR (manipulati* N3 (adjust* OR therap*)) OR (orthopedic N3 (manipulati* OR adjustmen* OR therap*)) OR (chiropractic* N3 (manipulati* OR adjustmen* OR therap*)) OR (osteopathic* N3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR "soft tissue therapy" OR "soft tissue therapies" OR acupressure* OR shiatsu OR shiatzu OR "Zhi Ya" OR "Chih Ya" OR massage* OR "zone therapy" OR "zone therapies" OR reflexology OR rolfing OR bodywork* OR (orthopedic* W1 manipulation*) OR "CPM therap*" OR "trager" OR hellerwork OR (feldenkrais N2 (method* OR techniq* OR therap*)) OR (Alexander N2 (method* OR techniq* OR therap*)) OR vibration* OR myofascial OR "muscle energy technique*" OR "trigger point*" OR "proprioceptive neuromuscular facilitation*" OR "cyriax friction*" OR "lomilomi" OR "lomi-lomi" OR "amma" OR "ammo" OR effleurage OR petrissage OR "hacking" OR tapotement OR "complementary therap*" OR "complementary medicine" OR "alternative medicine" OR "Tui Na" OR "Tuina") OR AB((hip OR knee* OR joint*) N5 (mobil#ation* OR "physical therapy" OR "physical therapies" OR exercise*)) OR (musculoskeletal N3 (manipulati* OR adjust* OR therap*)) OR (manual N3 therap*) OR (manipulati* N3 (adjust* OR therap*)) OR (orthopedic N3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (chiropractic* N3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (osteopathic* N3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR "soft tissue therapy" OR "soft tissue therapies" OR acupressure* OR shiatsu OR shiatzu OR "Zhi Ya" OR "Chih Ya" OR massage* OR "zone therapy" OR "zone therapies" OR reflexology OR rolfing OR bodywork* OR (orthopedic* W1 manipulation*) OR "CPM therap*" OR "trager" OR myofascial OR "muscle energy technique*" OR "trigger point*"	49,666

Search terms	Items found
OR "proprioceptive neuromuscular facilitation*" OR "cyriax friction*" OR "lomilomi" OR "lomi-lomi" OR "amma" OR "ammo" OR effleurage OR petrissage OR "hacking" OR tapotement OR "complementary therap*" OR "complementary medicine" OR "alternative medicine" OR "Tui Na" OR "Tuina")	
7 OR 8	157,070
Combined sets	
3 AND 9	2,284
6 AND 9	614
Combined sets	
10 AND Limiters - Published Date: 20160101-20181231; Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	548
12 AND 13 =1,014 AND Published Date: 20140101-20181231; Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	209

### Cochrane Library via Wiley7 december 2018

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis Knee	
[mh "osteoarthritis, knee"]	3,268
(([mh osteoarthritis] OR [mh arthralgia] OR [mh "chronic pain"]) OR (osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR polyarthralgia* OR "joint pain" OR "chronic pain"):ti,ab,kw) AND ([mh knee] OR [mh "Knee Joint"]) OR (knee OR knees:ti,ab,kw))	8,226
(patellofemoral OR "patello-femoral"):ti,ab,kw	3,298
1 OR 2 OR 3	8,647
Population: Osteoarthritis Hip	
[mh "osteoarthritis, hip"]	835
(([mh osteoarthritis] OR [mh arthralgia] OR [mh "chronic pain"]) OR (osteoarthritis OR osteoarthritis* OR osteoarthros* OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthritis" OR arthralgia* OR polyarthralgia* OR "joint pain" OR "chronic pain"):ti,ab,kw) AND ([mh hip] OR [mh "Hip Joint"]) OR (hip OR hips OR coxa OR coxas OR acetabulofemoral* OR "articulatio coxae":ti,ab,kw))	2,792
coxarthr*:ti,ab,kw	137
5 OR 6 OR 8	2,846
Intervention: Manual therapy	
[mh "physical therapy modalities"] OR [mh "exercise movement techniques"] OR [mh "exercise therapy"] OR [mh "musculoskeletal manipulations"] OR [mh "manipulation, chiropractic"] OR [mh "manipulation, osteopathic"] OR [mh "manipulation, orthopedic"] OR [mh "therapy, soft tissue"] OR [mh acupuncture] OR [mh massage] OR [mh "motion therapy, continuous passive"] OR [mh vibration] OR [mh "complementary therapies"]	35,699
((hip OR hips OR knee OR knees OR joint OR joints) AND (mobilization* OR mobilisation* OR "physical therapy" OR exercise* OR physiotherap*)):ti,ab,kw OR ((musculoskeletal NEAR/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (manual NEXT/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (manipulati* NEXT/3 therap*) OR (orthopedic NEXT/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (chiropractic NEXT/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR (osteopathic NEXT/3 (manipulati* OR adjustment* OR therap*)) OR "soft tissue therapy" OR "soft tissue therapies" OR acupuncture* OR shiatsu OR Shiatzu OR "Zhi Ya" OR "Chih Ya" OR massage* OR (zone NEXT therap*) OR reflexology OR rolfing OR bodywork OR (CPM NEXT therap*) OR trager OR vibration* OR myofascial OR "muscle energy technique" OR "muscle energy techniques" OR (trigger NEXT point*) OR "proprioceptive neuromuscular facilitation" OR (cyriax NEXT friction*) OR lomilomi OR "lomi-lomi" OR amma OR ammo OR effleurage OR petrissage OR hacking OR tapotement OR (complementary NEXT therap*) OR (complementary NEXT medicine) OR (alternative NEXT medicine) OR "Tui Na" OR Tuina):ti,ab,kw)	21,266
9 OR 10	49,954

Search terms	Items found
Combined sets	
4 AND 11 AND with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Dec 2018, in Cochrane Reviews and Trials = 1,218	CDSR/16 Central/785
8 AND 11 AND with Publication Year from 2014 to 2018, with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Dec 2018, in Trials = 332	CDSR/5 Central/92

### Embase via Elsevier 6 december 2018

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis Knee	
'knee osteoarthritis'/exp	28,787
((('osteoarthritis'/exp OR 'arthralgia'/exp OR 'chronic pain'/exp OR osteoarthritis:ab,ti OR osteoarthritis*:ab,ti OR osteoarthros*:ab,ti OR 'degenerative arthritides':ab,ti OR 'degenerative arthritis':ab,ti OR arthralgia:ab,ti OR 'joint pain':ab,ti OR polyarthralgia*:ab,ti OR 'chronic pain':ab,ti) AND ('knee'/exp OR knee:ab,ti OR knees:ab,ti)) OR "knee pain":ab,ti OR (patellofemoral NEAR/3 pain):ab,ti OR (patello NEXT/2 femoral NEXT/2 pain):ab,ti	54,052
1 OR 2	57,848
Population: Osteoarthritis Hip	
'hip osteoarthritis'/exp	10,597
((('osteoarthritis'/exp OR 'arthralgia'/exp OR 'chronic pain'/exp OR osteoarthritis:ab,ti OR osteoarthritis*:ab,ti OR osteoarthros*:ab,ti OR 'degenerative arthritides':ab,ti OR 'degenerative arthritis':ab,ti OR arthralgia:ab,ti OR 'joint pain':ab,ti OR polyarthralgia*:ab,ti OR 'chronic pain':ab,ti) AND ('hip'/exp OR hip*:ab,ti OR hips:ab,ti OR coxa:ab,ti OR coxas:ab,ti OR acetabulofemoral*:ab,ti OR "articulatio coxae":ab,ti)) OR coxarthr*:ab,ti	27,811
4 OR 5	29,255
Intervention: Manual therapy	
'physiotherapy'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'manipulative medicine'/de OR 'musculoskeletal manipulation'/de OR 'chiropractic manipulation'/de OR 'osteopathic manipulation'/de OR 'acupressure'/de OR 'Shiatsu'/de OR 'Tui Na'/de OR 'manipulative medicine'/exp OR 'bodywork'/exp OR 'Alexander technique'/de OR 'Feldenkrais method'/de OR 'rolfing'/de OR 'chiropractic'/exp OR 'craniosacral therapy'/exp OR 'massage'/exp OR 'osteopathic medicine'/exp OR 'reflexology'/de OR 'soft tissue therapy'/de OR 'movement therapy'/de OR 'vibration'/de OR 'alternative medicine'/de	239,033
((hip OR knee OR knees OR joint OR joints) NEAR/3 mobilization*):ab,ti OR (musculoskeletal NEAR/3 (manipulation* OR adjust* OR therap*)):ab,ti OR (manual NEXT/3 therap*):ab,ti OR (manipulati* NEAR/3 (adjustment* OR therap*)):ab,ti OR (orthopedic NEAR/3 (manipulati* OR adjust* OR therap*)):ab,ti OR (chiropractic* NEAR/3 (manipulati* OR adjust* OR therap*)):ab,ti OR (osteopathic* NEAR/3 (manipulati* OR adjust* OR therap*)):ab,ti OR 'soft tissue therapy':ab,ti OR 'soft tissue therapies':ab,ti OR acupressure*:ab,ti OR shiatsu:ab,ti OR shiatzu:ab,ti OR 'zhi ya':ab,ti OR 'chih ya':ab,ti OR massage*:ab,ti OR 'zone therapy':ab,ti OR 'zone therapies':ab,ti OR reflexology:ab,ti OR rolfing:ab,ti OR bodywork*:ab,ti OR ((cpm NEXT/1 therap*):ab,ti) OR 'continuous passive motion':ab,ti OR trager:ab,ti OR hellerwork:ab,ti OR feldenkrais*:ab,ti OR (alexander NEXT/2 (method* OR techniq* OR therap*)):ab,ti OR vibration*:ab,ti OR myofascial:ab,ti OR (muscle NEXT/1 energy NEXT/1 technique*):ab,ti OR 'trigger point*':ab,ti OR (proprioceptive NEXT/1 neuromuscular NEXT/1 facilitation*):ab,ti OR (cyriax NEXT/1 friction*):ab,ti OR lomilomi:ab,ti OR 'lomi lomi':ab,ti OR 'trager':ab,ti OR 'amma':ab,ti OR 'ammo':ab,ti OR effleurage:ab,ti OR petrissage:ab,ti OR 'hacking':ab,ti OR tapotement:ab,ti OR (complementary NEXT/1 therap*):ab,ti OR 'complementary medicine':ab,ti OR 'alternative medicine':ab,ti OR 'tui na':ab,ti OR 'tuina':ab,ti OR (mulligan* NEXT/2 (techniq* OR method* OR therap*)):ab,ti	96,921
7 OR 8	285,222

Search terms	Items found
Combined sets	
(3 AND 9) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp	5,154
(6 AND 9) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp	2,042
Study types: randomised controlled trials and other trials	
((('clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de))	1,854,645
AVVAKTA	
Combined sets	
10 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [em-base]/lim AND [2016-2018]/py	619
11 AND AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [em-base]/lim AND [2014-2018]/py	318

#### PubMed via NLM 6 december 2018

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis Knee	
"Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	16,919
((("Osteoarthritis"[Mesh] OR "Arthralgia"[Mesh] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis* [tiab] OR osteoarthros* [tiab] OR degenerative arthritides[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR arthralgia [tiab] OR polyarthralgia* [tiab] OR joint pain* [tiab] OR chronic pain* [tiab]) AND ("Knee"[Mesh] OR "Knee Joint"[Mesh] OR knee[tiab] OR knees[tiab])) OR patellofemoral[tiab] OR patello-femoral[tiab]	37,905
1 OR 2	39,257
Population: Osteoarthritis Hip	
"Osteoarthritis, Hip"[Mesh]	7,818
((("Osteoarthritis"[Mesh] OR "Arthralgia"[Mesh] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis* [tiab] OR osteoarthros* [tiab] OR degenerative arthritides[tiab] OR degenerative arthritis[tiab] OR arthralgia [tiab] OR polyarthralgia* [tiab] OR joint pain* [tiab] OR chronic pain* [tiab]) AND ("Hip"[Mesh] OR "Hip Joint"[Mesh] OR hip[tiab] OR hips[tiab] OR coxa[tiab] OR coxas[tiab] OR acetabulofemoral* [tiab] OR articulatio coxae[tiab])) OR coxarthr* [tiab]	18,110
4 OR 5	18,779
Intervention: Manual therapy	
"Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh] OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Musculoskeletal Manipulations"[Mesh] OR "Kinesiology, Applied"[Mesh] OR "Manipulation, Chiropractic"[Mesh] OR "Manipulation, Osteopathic"[Mesh] OR "Manipulation, Orthopedic"[Mesh] OR "Therapy, Soft Tissue"[Mesh] OR "Acupressure"[Mesh] OR "Massage"[Mesh] OR "Motion Therapy, Continuous Passive"[Mesh] OR "Vibration"[Mesh] OR "Complementary Therapies"[Mesh]	351,714
(musculoskeletal[ti] OR (manual[ti] OR chiropractic* [ti] OR osteopathic[ti]) AND (manipulati* [ti] OR therap* [ti] OR adjustment* [ti]))	2,444

Search terms	Items found
((physical therap*[tiab] OR exercise*[tiab] OR physiotherapy[tiab]) NOT medline[SB])	38,651
((hip[tiab] OR knee[tiab] OR knees[tiab] OR joint[tiab] OR joints[tiab]) AND (mobilization*[tiab] OR mobilisation*[tiab])) OR musculoskeletal manipulation*[tiab] OR manual therap*[tiab] OR manual physical therap*[tiab] OR manipulation therap*[tiab] OR manipulative therap*[tiab] OR orthopedic manipulation*[tiab] OR orthopedic therap*[tiab] OR orthopedic adjustment*[tiab] OR chiropractic manipulation*[tiab] OR chiropractic adjustment*[tiab] OR osteopathic manipulati*[tiab] OR osteopathic manipulative treatment*[tiab] OR soft tissue therap*[tiab] OR soft tissue mobilization*[tiab] OR acupressure*[tiab] OR shiatsu[tiab] OR Shiatzu[tiab] OR "Zhi Ya" [tiab] OR "Chih Ya" [tiab] OR massage*[tiab] OR zone therap*[tiab] OR reflexology[tiab] OR rolfing[tiab] OR bodywork*[tiab] OR "CPM therap*" [tiab] OR "continuous passive motion*" [tiab] OR trager[tiab] OR hellerwork*[tiab] OR Feldenkrais[tiab] OR "alexander method" OR " alexander technique"[tiab] OR "alexander therapy"[tiab] OR vibration*[tiab] OR myofascial[tiab] OR muscle energy technique*[tiab] OR trigger point*[tiab] OR proprioceptive neuromuscular facilitation*[tiab] OR "cyriax friction*" [tiab] OR lomilomi[tiab] OR "lomilomi"[tiab] OR amma[tiab] OR ammo[tiab] OR effleurage[tiab] OR petrissage[tiab] OR hacking[tiab] OR tapotement[tiab] OR complementary therap*[tiab] OR complementary medicine[tiab] OR alternative medicine[tiab] OR "Tui Na" [tiab] OR Tuina[tiab]	100,518
7 OR 8 OR 9	453,547
Combined sets	
(3 AND 10) NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	3,767
(6 AND 10) NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	1,249
Combined sets	
11 AND Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31, Danish, English, Norwegian.	974
13 AND Publication date from 2014/01/01 to 2019/12/31, Danish, English, Norwegian.	428

## Referenser

1. Anwer, S, Alghadir, A, Zafar, H, Brismee, JM. Effects of orthopaedic manual therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2018; 104(3):264-76.
2. Xu, Q, Chen, B, Wang, Y, Wang, X, Han, D, Ding, D, et al. The Effectiveness of Manual Therapy for Relieving Pain, Stiffness, and Dysfunction in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2017; 20(4):229-43.
3. Newberry, SJ, FitzGerald, J, SooHoo, NF, Booth, M, Marks, J, Motala, A, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
4. Shamliyan, TA, Wang, SY, Olson-Kellogg, B, Kane, RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Physical Therapy Interventions for Knee Pain Secondary to Osteoarthritis. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.

5. French, HP, Brennan, A, White, B, Cusack, T. Manual therapy for osteoarthritis of the hip or knee - a systematic review. *Manual therapy*. 2011; 16(2):109-17.
6. Moss, P, Sluka, K, Wright, A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Manual therapy*. 2007; 12(2):109-18.
7. Pollard, H, Ward, G, Hoskins, W, Hardy, K. The effect of a manual therapy knee protocol on osteoarthritic knee pain: a randomised controlled trial. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. 2008; 52(4):229-42.
8. Wang, Q, Wang, TT, Qi, XF, Yao, M, Cui, XJ, Wang, YJ, et al. Manual Therapy for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2015; 18(6):E1005-20.
9. Poulsen, E, Hartvigsen, J, Christensen, HW, Roos, EM, Vach, W, Overgaard, S. Patient education with or without manual therapy compared to a control group in patients with osteoarthritis of the hip. A proof-of-principle three-arm parallel group randomized clinical trial. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013; 21(10):1494-503.
10. Beselga, C, Neto, F, Albuquerque-Sendin, F, Hall, T, Oliveira-Campelo, N. Immediate effects of hip mobilization with movement in patients with hip osteoarthritis: A randomised controlled trial. *Manual therapy*. 2016; 22:80-5.

Rad: A3:5

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Ortos

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	lcke-göra	FoU

Motivering  
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men erfarenheter hos experter talar för att åtgärden har effekt för vissa patientgrupper.  
Kommentar: Socialstyrelsen har inte utvärderat effekten av mjuka ortoser.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Knäortos är ett yttre stöd som kan användas i syfte att stabilisera eller omfördela belastning i knäleden vid smärta eller funktionsnedsättning [1]. Det finns olika typer av knäortoser. Detta underlag behandlar inte mjuka ortoser utan endast den typ av ortos som refereras till som ”unloader ortos”.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det går inte att bedöma effekten av ortos på vare sig smärta, funktion eller livskvalitet jämfört med sedvanlig behandling, och inte heller på smärta eller funktion jämfört med inläggssula, vid artros i leden mellan lår- och skenben i knäet (mycket låg tillförlitlighet). Det saknas studier för att bedöma effekten av ortos på livskvalitet jämfört med inläggssula, för samma patientgrupp.

Det går inte heller att bedöma effekten av ortos på smärta eller funktion jämfört med sedvanlig behandling, vid artros i leden mellan knäskål och lårben (mycket låg tillförlitlighet). Det saknas studier för att bedöma effekten av ortos på livskvalitet jämfört med sedvanlig behandling, för samma patientgrupp. Det saknas också studier för att bedöma effekten av ortos på smärta, funktion eller livskvalitet jämfört med inläggssula.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ingen av studierna har systematiskt mätt och rapporterat biverkningar. En studie rapporterade att några anledningar till avslutad behandling i gruppen

som fick ortos var hudirritation och dålig passform [2]. En annan studie rapporterade att en patient fick bilateral svullnad av benen (ortosen bars på ett ben) [3]. I en tredje studie fanns ingen information om eventuella biverkningar [4].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen för systematiska översikter inom området artros genererade 4 011 referenser. Tre översikter bedömdes motsvara den uppsatta frågeställningen [5-7]. De kvalitetsgranskades med ROBIS-mallen och bedömdes ha låg till medelhög risk för snedvridning. Den senaste översikten genomförde år 2016 en litteratursökning efter primärstudier och det bedömdes därför nödvändigt att göra en kompletterande litteratursökning.

Den kompletterande sökningen gjordes från 2014 och identifierade 461 referenser för både systematiska översikter och primärstudier. Totalt sju kompletterande primärstudier identifierades i sökningen [8-14]. Vid en genomgång av referenslistorna identifierades ytterligare en studie [15]. Totalt hittades alltså åtta kompletterande primärstudier.

Eftersom fler studier tillkommit sedan de senaste översikternas litteratursökningar bedömdes det att slutsatserna från översikterna skulle ha kunnat ändrats. I underlaget redovisas därför inte resultaten från dessa översikter. Istället kvalitetsgranskades de sex primärstudierna i översikterna som motsvarade frågeställningen [2-4, 16-18], tillsammans med de åtta kompletterande primärstudierna [8-15].

Elva studier exkluderades på grund av hög risk för snedvridning [8-18]. Anledningen till den höga risken för snedvridning var till exempel en kombination av oblandat studieupplägg tillsammans med ett högt bortfall; en analys som inte gjorts på intention-to-treat-basis (ITT); oklara uppgifter om baslinjevariabler eller skillnader i dessa som inte tagits hänsyn till i analysen; omotiverade ändringar i analysplanen från studieprotokollet eller att studien varit företagssponsrad. Flera av studierna rapporterade heller inte de data som behövdes för att användas i en metaanalys (såsom spridningsmått kring effekten).

Tre studier bedömdes ha medelhög risk för snedvridning och ingår i detta underlag. Studierna var så pass olika att de inte gick att lägga samman i en metaanalys. En av studierna jämförde ortos med inläggssula [4] och bedömdes därför inte kunna läggas samman med de två andra studierna som hade sedvanlig behandling som jämförelse [2, 3]. De två studier som jämförde ortos med sedvanlig behandling, undersökte två skilda patientgrupper och kunde därför inte läggas samman i en metaanalys. Båda patientgrupperna hade artros i knäet men i så pass olika delar av knäet att effekten av ortos kunde bli olika i de olika grupperna.

Enligt databasen ClinicalTrial.gov pågår, eller planeras för, fyra studier som ämnar undersöka effekten av ortos vid artros i knä. Status på två av studierna har inte uppdaterats på mer än två år efter planerat slutförande (NCT02873403, NCT02706106). De andra två studierna rekryterar för närvarande deltagare. Den ena studien (NCT03684850) planerar att studera förändringar i flera mått på funktion, smärta och livskvalitet hos 120 personer



som randomiserats till tre grupper (ortos, träning, biomekaniskt skodon). Studien förväntas vara avslutad i oktober 2019. Den andra studien (NCT03633071) planerar att studera förändringar i flera mått på funktion och smärta hos 50 personer utan kontrollgrupp. Studien förväntas vara avslutad i juni 2020.

I litteratursökningen identifierades sju studieprotokoll. Ett protokoll tillhörde en av de studier som är med i underlaget [19]. För de resterande protokollen identifierades ingen publicerad studie. En planerad studie var markerad som avslutad år 2018 [20] och var utan kontrollgrupp. En planerad studie var markerad som avslutad år 2017 [21] och var utan kontrollgrupp. Tre planerade studier var markerade som avslutade år 2016 [22-24]. Den ena skulle ha jämfört ortos med en kontrollgrupp [22], den andra skulle ha jämfört två typer av ortoser i en randomiserad dubbelblindad studie [23] och den tredje skulle ha jämfört två typer av ortoser i en randomiserad studie på äldre personer med artros [24]. En planerad studie var markerad som avslutad 2013 [25] och skulle ha jämfört effekter av randomisering till ortos eller kontrollgrupp.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning februari 2018 (endast systematiska översikter). Ytterligare en litteratursökning av primärstudier utfördes i januari 2019.

Beskrivning	Antal (systematiska översikter)	Antal (primärstudier)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 011	461
Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå	33	56
Systematiska översikter/RCT/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlag	0	3

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome; RCT= randomiserad kontrollerad studie

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för snedvridning	Kommentar
Brouwer et al 2006 [2]	RCT Follow-up after 3, 6, and 12 months	Patients with uni-compartmental tibio-femoral OA of the knee and malalignment.  Participants (n) Intervention=60 Control=57  Female (%)/Male (%) Intervention=48/52 Control=51/49  Mean age (SD) Intervention=na	Intervention Conservative treatment with additional brace treatment for medial or lateral unloading.  Control Conservative treatment alone.	Pain (VAS; 0 to 10, higher=worse) Mean difference (95% CI) adjusted for baseline values between intervention and control groups:  At 3 months= -0.73 (-1.62 to 0.16) p>0.05  At 6 months= -0.58 (-1.48 to 0.32) p>0.05	Knee function (HSS; 0 to 100, higher=better) Mean difference (95% CI) adjusted for baseline values between intervention and control groups:  At 3 months= 3.5 (-0.24 to 7.24) p>0.05  At 6 months= 3.2 (-0.58 to 6.98) p>0.05	EQ-5D Quality of Life (EQ-5D; 0 to 1) Mean difference (95% CI) adjusted for baseline values between intervention and control groups:  At 3 months= 0.03 (-0.05 to 0.12) p>0.05  At 6 months= 0.01 (-0.08 to 0.10) p>0.05	Moderate	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för snedvridning	Kommentar
		Control=na Total=59.2 (13.7)  Severity of OA Ahlbäck grade 1 OA (%): Intervention=68 Control=58  Ahlbäck grade 2 OA (%): Intervention=32 Control=42		At 12 months= -0.81 (-1.76 to 0.14) p>0.05  Overall= -0.63 (-1.38 to 0.12) p>0.05	At 12 months= 3.0 (-1.05 to 7.05) p>0.05  Overall= 3.0 (-0.41 to 6.41) p>0.05  Walking distance (km) Mean difference (95% CI) adjusted for baseline values between intervention and control groups:  At 3 months= 1.21 (0.12 to 2.28) p<0.05*  At 6 months= 0.79 (-0.40 to 1.98) p>0.05  At 12 months= 1.34 (0.05 to 2.63) p<0.05*  Overall= 1.25 (0.15 to 2.35) p<0.05*	At 12 months= 0.01(-0.08 to 0.10) p>0.05  Overall= 0.02 (-0.05 to 0.09) p>0.05		
Callaghan et al 2015 [3]	RCT Follow-up after 6 weeks	Patients with painful patellofemoral OA  <u>Participants (n)</u> Intervention=63 Control=63	<u>Intervention</u> Baseline treatment and a patellar brace  <u>Control</u>	<u>Pain (VAS; 0 to 10, higher=worse)</u> Mean at follow-up (95% CI) when controlling for baseline values:	<u>KOOS ADL subscale (100 to 0, higher=better)</u> Mean at follow-up (95% CI) when controlling for baseline values	na	Moderate	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för snedvridning	Kommentar
		<p><u>Female (%) / Male (%)</u> Intervention=64/36 Control=51/49</p> <p><u>Mean age (SD)</u> Intervention=54.5 (6.7) Control=56.4 (8.1)</p> <p><u>Severity of OA</u> Kellgren and Lawrence grade 2 or 3 Intervention=na Control=na</p>	Baseline treatment alone	<p>Intervention=5.0 (4.5 to 5.5) Control=6.3 (5.9 to 6.8)</p> <p>Difference=-1.3 (-2.0 to -0.7) p&lt;0.001*</p> <p><u>KOOS pain subscale (100 to 0, higher=better)</u> Mean at follow-up (95% CI) when controlling for baseline values:</p> <p>Intervention=57.5 (53.5 to 61.5) Control=51.8 (48.6 to 54.9)</p> <p>Difference= 5.7 (0.6 to 10.8) p=0.03*</p>	<p>Intervention=60.8 (58.0 to 63.6) Control=56.3 (53.4 to 59.2)</p> <p>Difference=4.5 (0.5 to 8.5) p=0.03*</p>			
van Raaij et al 2010 [4]	RCT Follow-up after 6 months	<p>Patients with symptomatic medial tibiofemoral knee OA; Kellgren and Lawrence grade 1 or higher</p> <p><u>Participants (n)</u> Intervention=46 Control=45</p> <p><u>Female (%) / Male (%)</u> Intervention=35/65 Control=65/35</p>	<p><u>Intervention</u> Knee brace consisting of a thigh shell and a calf shell connected by coated aluminum hinges on the medial and lateral side</p> <p><u>Control</u> Shoe-inserted leather sole with a lateral wedge cork elevation of 10 mm</p>	<p><u>Pain (VAS; 0 to 10, higher=worse)</u> Mean difference adjusted for gender and pain medication:</p> <p>Intervention (SD)=-1.0 (2.2) Control (SD)=-0.9 (2.4)</p> <p>Difference (95% CI)=0.06 (-1.05 to 0.93) p=na</p>	<p><u>WOMAC (0 to 100, higher=better)</u> Mean difference adjusted for gender and pain medication:</p> <p>Intervention (SD)=4.0 (18.9) Control (SD)=4.2 (16.9)</p> <p>Difference (95% CI)=0.15 (-7.95 to 7.65) p=na</p>	na	Moderate	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för snedvridning	Kommentar
		<p><u>Mean age (SD)</u> Intervention=54.9 (7.4) Control=54.4 (6.5)</p> <p><u>Severity of OA</u> Kellgren and Lawrence grade of Medial OA Grade 1 (%): Intervention=48 Control=32</p> <p>Grade 2 (%): Intervention=15 Control=23</p> <p>Grade 3 (%): Intervention=37 Control=42</p> <p>Grade 4 (%): Intervention=0 Control=3</p>	along the entire length of the foot					

C=control; CI=Confidence interval; EQ-5D=EuroQol five-dimension scale; HSS=Hospital for Special Surgery knee scores, I=Intervention; KOOS=Knee injury and Osteoarthritis Score; na=Not available; OA=Osteoarthritis; RCT=Randomised controlled trial; SD=Standard deviation; VAS=Visual Analog Scale; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; \*=Statistically significant ( $p < 0.05$ )

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta	Ortos jämfört med sedvanlig behandling för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben.	117 (1) [2]	na	<u>VAS (0 till 10; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> Över hela uppföljningstiden (0 till 12 månader)= -0,63 (-1,38 till 0,12) p>0,05	na	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-2) <sup>3</sup>	
Funktion	Ortos jämfört med sedvanlig behandling för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben.	117 (1) [2]	na	<u>HSS (0 till 100; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> Över hela uppföljningstiden (0 till 12 månader)= 3,0 (-0,41 till 6,41) p> 0,05  <u>Gångavstånd (km)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> Över hela uppföljningstiden (0 till 12 månader)= 1,25 (0,15 till 2,35) p>0,05	na	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-2) <sup>3</sup>	
Livskvalitet	Ortos jämfört med sedvanlig behandling för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben.	117 (1) [2]	na	<u>EQ-5D (0 till 1; högre=bättre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> Över hela uppföljningstiden (0 till 12 månader)=	na	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-2) <sup>3</sup>	

Effektmått	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-1)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
				0,02 (-0,05 till 0,09) p>0,05				
Smärta	Ortos jämfört med inläggssula för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben.	91 (1) [4]	<u>VAS (0 till 10; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad mellan före och efter intervention (SD)</u> -0,09 (2,4)	<u>VAS (0 till 10; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> 0,06 (-1,05 till 0,93) p=na	na	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>2</sup> Precision (-2) <sup>3</sup>	
Funktion	Ortos jämfört med inläggssula för patienter med artros i leden mellan lår- och skenben.	91 (1) [4]	<u>WOMAC (0 till 100; högre=bättre)</u> <u>Medelvärdeskillnad mellan före och efter intervention (SD)</u> 4,2 (16,9)	<u>WOMAC (0 till 100; högre=bättre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> 0,15 (-7,95 till 7,65) p=na	na	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>2</sup> Precision (-2) <sup>3</sup>	
Smärta	Ortos jämfört med sedvanlig behandling för patienter med artros i leden mellan knäskål och lårben.	126 (1) [3]	<u>VAS (0 till 10; högre=värre)</u> <u>Medelvärde efter intervention (95% KI)</u> 6,3 (5,9 till 6,8)	<u>VAS (0 till 10; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> -1,3 (-2,0 till -0,7) p<0,001*	na	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>2</sup> Precision (-2) <sup>3</sup>	
Funktion	Ortos jämfört med ingen ortos för patienter med artros i leden mellan knäskål och lårben.	126 (1) [3]	<u>KOOS ADL (0 till 100; högre=värre)</u>	<u>KOOS ADL (0 till 100; högre=värre)</u> <u>Medelvärdeskillnad (95% KI)</u> 4,5 (0,5 till 8,5)	na	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>2</sup> Precision (-2) <sup>3</sup>	

Effektmått	Jämförelse	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			Medelvärde efter intervention (95% KI) 56,3 (53,4 till 59,2)	p=0,03*				

KI=Konfidensintervall; EQ-5D=EuroQol five-dimension scale; HSS=Hospital for Special Surgery knee scores, I=intervention; KOOS=Knee injury and Osteoarthritis Score; na=information saknas; SD=standardavvikelse; VAS=Visual Analog Scale; W OMAC=Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; \*=Statistiskt signifikant (p<0,05).

<sup>1</sup> GRADE-bedömning gjord av SBU. Av drag för risk för snedvridning. Endast en oblindad studie med relativt stort bortfall.

<sup>2</sup> GRADE-bedömning gjord av SBU. Av drag för risk för snedvridning. Endast en oblindad studie med eventuella skillnader i baslinjevariabler.

<sup>3</sup> GRADE-bedömning gjord av SBU. Av drag för precision. Få studier och få deltagare.



## Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteo-arth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arth*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
Combined sets	
	CDSR/55 DARE/746 Central/

Search terms	Items found
	12460 CRM/57 HTA/161 EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti	<u>70,785</u>
1 OR 2	110475
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	<u>294,239</u>
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
Combined sets	
3 AND 4	3356
7 NOT 5	3327
8 AND 6	3164

**Cinahl via EBSCO 31 October 2018**

**Title: A3:5 Artros i knät : Ortros**

**Uppdaterade och sammanslagna sökstrategier av**

Duivenvoorden: 2015 Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane. Och

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raaen L, Shanman R, Shekelle PG. 2015. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. ( AHRQ Publication

Search terms	Items found
Population: Knee osteoarthritis	
MH "Osteoarthritis, Knee" OR (MH "Osteoarthritis" AND MH "Knee")	5,008
(TI(osteoarthritis OR osteoarthrosis OR "degenerative joint disease" OR "osteo arthritis" OR "osteo arthrosis" or "degenerative arthritis") AND (knee OR knees OR patellofemoral OR "patello-femoral")) OR AB(osteoarthritis OR osteoarthrosis OR "degenerative joint disease" OR "osteo arthritis" OR "osteo arthrosis" or "degenerative arthritis") AND (knee OR knees OR patellofemoral OR "patello-femoral"))	6,081
1 OR 2	7,417
Intervention: Orthotic Devices	
MH "Orthoses+"	6,667

Search terms	Items found
TI(brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis) OR AB(brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis)	5,609
4 OR 5	8,861
Combined sets & limits	
3 AND 6	220
7 AND Limiters - Published Date: 20140101-20181231; Peer Reviewed; Language: Danish, English,	59

### Cochrane Library via Wiley 30 October 2018

#### Title: A3:5 Artros i knät : Ortros

##### Uppdaterade och sammanslagna sökstrategier av

Duivenvoorden: 2015 Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane. Och

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raan L, Shanman R, Shekelle PG. 2015. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. ( AHRQ Publication

Search terms	Items found
Population: Knee Osteoarthritis	
[mh "osteoarthritis, knee"]	3,253
(([mh osteoarthritis] OR (osteoarthritis OR osteoarthrosis OR "degenerative joint disease" OR "osteo arthritis" OR "osteo arthrosis" OR "degenerative arthritis")):ti,ab AND ([mh "Knee Joint"] OR (knee* OR patellofemoral OR patello femoral)):ti,ab	4,246
1 OR 2	7,350
Intervention: orthotic devices	
[mh "orthotic devices"] OR (brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis):ti,ab	2,800
Combined sets	
3 AND 4	188
(5 AND 2014-2018)	CDSR/2 PROTO/0 Trials/104 CRM/0

### Embase via Elsevier 31 October 2018

#### Title: A3:5 Artros i knät : Ortros

##### Uppdaterade och sammanslagna sökstrategier av

Duivenvoorden: 2015 Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane. Och

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raan L, Shanman R, Shekelle PG. 2015. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. ( AHRQ Publication

Search terms	Items found
Population: knee osteoarthritis	
('knee osteoarthritis'/exp OR (('osteoarthritis'/exp OR (osteoarthritis OR osteoarthrosis OR 'degenerative joint disease' OR 'osteo arthritis' OR 'osteo arthrosis' OR 'degenerative	38,596

Search terms	Items found
arthritis):ab,ti) AND ('knee/exp OR (knee* OR patellofemoral OR patello femoral):ab,ti))	
Intervention: orthosis	
'orthosis'/exp OR (brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis):ab,ti	37,815
Combined sets	
1 AND 2	785
3 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2014-2018]/py	348

## Medline via OvidSP 30 October 2018

### Title: A3:5 Artros i knät : Ortros

#### Uppdaterade och sammanslagna sökstrategier av

Duivenvoorden: 2015 Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. Cochrane. Och

Newberry SJ, FitzGerald J, SooHoo NF, Booth M, Marks J, Motala A, Apaydin E, Chen C, Raaen L, Shanman R, Shekelle PG. 2015. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. Comparative Effectiveness Review No. 190. AHRQ Publication

Search terms	Items found
Population: osteoarthritis	
osteoarthritis, knee/ or ((osteoarthritis/ or (osteoarthritis or osteoarthrosis or degenerative joint disease or osteo arthritis or osteo arthrosis or degenerative arthritis).ti,ab.) and (Knee Joint/ or (knee* or patellofemoral or patello femoral).ab,ti.))	31,805
Intervention: Orthotic Devices	
(Exp Orthotic Devices/ OR (brace* OR bracing OR orthotic* OR orthoses OR orthosis).ti,ab.)	20,478
Combined sets & limits	
1 AND 2	543
3 AND (yr="2014 - 2019" and (danish or english or norwegian or swedish)))	218

## Referenser

1. Yu, X, Zhang, L, Wang, L, Lu, W, Sun, F, Xu, P, et al. MRI assessment of erosion repair in patients with long-standing rheumatoid arthritis receiving double-filtration plasmapheresis in addition to leflunomide and methotrexate: a randomized controlled trial. *Clinical rheumatology*. 2018; 37(4):917-25.
2. Brouwer, RW, van Raaij, TM, Verhaar, JA, Coene, LN, Bierma-Zeinstra, SM. Brace treatment for osteoarthritis of the knee: a prospective randomized multi-centre trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14(8):777-83.
3. Callaghan, MJ, Parkes, MJ, Hutchinson, CE, Gait, AD, Forsythe, LM, Marjanovic, EJ, et al. A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):1164-70.
4. van Raaij, TM, Reijman, M, Brouwer, RW, Bierma-Zeinstra, SM, Verhaar, JA. Medial knee osteoarthritis treated by insoles or braces: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(7):1926-32.

5. Duivenvoorden, T, Brouwer, RW, van Raaij, TM, Verhagen, AP, Verhaar, JA, Bierma-Zeinstra, SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (3):CD004020.
6. Moyer, RF, Birmingham, TB, Bryant, DM, Giffin, JR, Marriott, KA, Leitch, KM. Valgus bracing for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized trials. *Arthritis care & research*. 2015; 67(4):493-501.
7. Newberry, SJ, FitzGerald, J, SooHoo, NF, Booth, M, Marks, J, Motala, A, et al. Agency for Healthcare Research and Quality. 2017:05.
8. Hjartarson, HF, Toksvig-Larsen, S. The clinical effect of an unloader brace on patients with osteoarthritis of the knee, a randomized placebo controlled trial with one year follow up. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018; 19(1):341.
9. Kolisek, FR, Jaggard, C, Khlopas, A, Sultan, AA, Sodhi, N, Mont, MA. A Comparative Effectiveness Study for Non-Operative Treatment Methods for Knee Osteoarthritis. *Surgical Technology International*. 2018; 32:325-30.
10. Mont, MA, Cherian, JJ, Bhav, A, Starr, R, Elmallah, RK, Beaver, WB, Jr., et al. Unloader Bracing for Knee Osteoarthritis: A Pilot Study of Gait and Function. *Surgical Technology International*. 2015; 27:287-93.
11. Niazi, NS, Niazi, SNK, Niazi, KNK, Siddique, M, Iqbal, M. Comparison of the effectiveness of knee braces and lateral wedge insole in the management of medial compartment knee osteoarthritis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2014; 8(1):37-40.
12. Thoumie, P, Marty, M, Avouac, B, Pallez, A, Vaumousse, A, Pipet, LPT, et al. Effect of unloading brace treatment on pain and function in patients with symptomatic knee osteoarthritis: the ROTOR randomized clinical trial. *Scientific Reports*. 2018; 8(1):10519.
13. Swaminathan, V, Parkes, MJ, Callaghan, MJ, O'Neill, TW, Hodgson, R, Gait, AD, et al. With a biomechanical treatment in knee osteoarthritis, less knee pain did not correlate with synovitis reduction. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017; 18(1):347.
14. Petersen, W, Ellermann, A, Henning, J, Nehrer, S, Rembitzki, IV, Fritz, J, et al. Non-operative treatment of unicompartamental osteoarthritis of the knee: a prospective randomized trial with two different braces-ankle-foot orthosis versus knee unloader brace. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery*. 2018; 25:25.
15. Arazpour, M, Bani, MA, Maleki, M, Ghomshe, FT, Kashani, RV, Hutchins, SW. Comparison of the efficacy of laterally wedged insoles and bespoke unloader knee orthoses in treating medial compartment knee osteoarthritis. *Prosthet Orthot Int*. 2013; 37(1):50-7.
16. Cherian, JJ, Bhav, A, Kapadia, BH, Starr, R, McElroy, MJ, Mont, MA. Strength and Functional Improvement Using Pneumatic Brace with Extension Assist for End-Stage Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized trial. *J Arthroplasty*. 2015; 30(5):747-53.
17. Kirkley, A, Webster-Bogaert, S, Litchfield, R, Amendola, A, MacDonald, S, McCalden, R, et al. The effect of bracing on varus

- gonarthrosis. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1999; 81(4):539-48.
18. Sattari, S, Ashraf, AR. Comparison the effect of 3 point valgus stress knee support and lateral wedge insoles in medial compartment knee osteoarthritis. Iranian Red Crescent medical journal. 2011; 13(9):624-8.
  19. van Vollenhoven, RF, Keystone, EC, Strand, V, Pacheco-Tena, C, Vencovsky, J, Behrens, F, et al. Efficacy and safety of tregalizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase IIb, randomised, placebo-controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 2018; 77(4):495-9.
  20. Bracing for Patellofemoral Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02984254>. 2016.
  21. Novel 3D Printed Knee Brace for Medial Knee Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02873403>. 2016.
  22. Effect of Bioskin Ten-7 vs. Standard Treatment on Patient Reported Outcomes and Cytokine. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02295020>. 2014.
  23. Assessment of a Knee Brace in Patients With Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02706106>. 2015.
  24. Bracing to Treat Knee Osteoarthritis in Elderly. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02443974>. 2015.
  25. Efficacy Study of an Unloading Brace for Knee Osteoarthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02150057>. 2014.

Rad: A3:6

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Cox-hämmare

Prioritet												
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad, och åtgärden har en liten till måttlig effekt. Patienten kan dock få biverkningar i hjärtat, blodkärlen och mag-tarmkanalen.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Cox-hämmare är ett samlingsnamn för en grupp läkemedel som har inflammationsdämpande, smärtlindrande och febernedsättande verkan. Cox-hämmare utövar sin effekt genom att hämma aktiviteten hos enzymet cyklooxygenas (COX). Cox-hämmare brukar delas in i icke-selektiva (traditionella) och de som selektivt hämmar främst COX-2-receptorn.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä- (eller höftleden) ger behandling med *cox-hämmare* (oavsett typ) jämfört med placebo

- troligen en liten smärtlindrande effekt, SMD  $-0,43$  (95 % KI,  $-0,48$  till  $-0,38$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en liten funktionsförbättring, SMD  $-0,45$  (95 % KI,  $-0,52$  till  $-0,38$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en något högre risk att uppleva en *gastrointestinal* biverkan vid korttidsbehandling, RR 1,36 (95 % KI, 1,25 till 1,49) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en något högre risk att uppleva en *kardiovaskulär* biverkan vid korttidsbehandling, RR 1,37 (95 % KI, 1,05 till 1,77) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om risken för *allvarlig biverkan* skiljer sig mellan dem som fått cox-hämmare eller placebo vid korttidsbehandling (mycket låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- (eller höftleden) ger behandling med *traditionella cox-hämmare* (diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproxen, piroxcam) jämfört med placebo

- troligen en måttlig smärtlindrande effekt, SMD  $-0,51$  (95 % KI,  $-0,59$  till  $-0,44$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en måttlig funktionsförbättring, SMD  $-0,51$  (95 % KI,  $-0,63$  till  $-0,39$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en högre risk att uppleva en *gastrointestinal* biverkan vid korttidsbehandling, RR 1,49 (95 % KI, 1,31 till 1,68) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en måttlig till mycket högre risk att uppleva en *kardiovaskulär* biverkan vid korttidsbehandling, RR 1,92 (95 % KI, 1,17 till 3,16) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om risken för *allvarlig biverkan* skiljer sig mellan dem som fått traditionell cox-hämmare eller placebo vid korttidsbehandling (mediantid 2–3 månader) (mycket låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- (eller höftleden) ger behandling med *intermediära cox-hämmare* (etodolak, meloxicam och nabumeton) jämfört med placebo

- möjligen en liten smärtlindrande effekt, SMD  $-0,31$  (95 % KI,  $-0,41$  till  $-0,21$ ) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en högre risk att uppleva en *gastrointestinal* biverkan vid korttidsbehandling, RR 1,40 (95 % KI, 1,06 till 1,86) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om intermediära cox-hämmare har någon effekt på funktion (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om risken för *kardiovaskulär biverkan* respektive *allvarlig biverkan* skiljer sig mellan dem som fått intermediära cox-hämmare eller placebo vid korttidsbehandling (mediantid 2–3 månader) (mycket låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- (eller höftleden) ger behandling med den selektiva *cox-2 hämmaren celecoxib* jämfört med placebo

- troligen en liten smärtlindrande effekt, SMD  $-0,41$  (95 % KI,  $-0,48$  till  $-0,34$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en liten funktionsförbättring, SMD  $-0,40$  (95 % KI  $-0,46$  till  $-0,35$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en högre risk att uppleva en *gastrointestinal* biverkan vid korttidsbehandling, RR 1,14 (95 % KI 1,03 till 1,27) (låg tillförlitlighet).

Det går inte utifrån dessa studier att bedöma om risken för *kardiovaskulär biverkan* respektive *allvarlig biverkan* skiljer sig mellan dem som fått celecoxib eller placebo vid korttidsbehandling (mediantid 2–3 månader) (mycket låg tillförlitlighet).



För vidare information om biverkningar vid behandling med cox-hämmare, se beskrivning under rubriken *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

#### Kommentar

I bedömningen av storleken av effekter, uttryckt som standardiserad medelvärdeskillnad (SMD), har SBU utgått från en vanlig tolkning att en effekt mellan 0,2–0,5 bör betraktas som liten, mellan 0,5–0,8 som måttlig och över 0,8 som stor [1].

Det är svårt att tolka effekt över tid då de inkluderade studiernas längd är olika långa för olika preparat. Vissa preparat kan också vara bättre eller effektivare än andra.

Det har inte gått att identifiera vilka doser som använts då biverkningarna uppkommit, vilket gör att uppgifterna bör tolkas med försiktigt.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Både icke-selektiva och selektiva cox-hämmare, har flera kända biverkningar. I den systematiska översikten som ligger till grund för detta underlag [2] utvärderades förekomst av biverkningar vid korttidsbehandling (1–104 veckors uppföljning, mediantid cirka 6–12 veckor). De huvudsakliga resultaten är beskrivna ovan, respektive i tabellerna nedan. Det presenterades inga absoluta siffror över risken för biverkningar i översikten.

Ytterligare resultat som författarna från översikten redovisar är risken för behandlingsrelaterad biverkan. För alla cox-hämmare var risken för behandlingsrelaterad biverkan jämfört med placebo RR 1,21 (95 % KI, 1,04 till 1,40) (24 studier, 9 548 deltagare). Motsvarande siffror för traditionella cox-hämmare var RR 1,42 (95 % KI, 1,13 till 1,78) (13 studier, 4 263 deltagare), för intermediära cox-hämmare RR 1,05 (95 % KI, 0,82 till 1,33) (3 studier, 1 045 deltagare) och för celecoxib RR 0,99 (95 % KI, 0,86 till 1,13) (13 studier, 4 722 deltagare). Resultaten är inte evidensgraderade.

I den systematiska översikten med nätverksanalys [3] har Bannuru och medförfattare listat medianvärden över förekomst av olika biverkningar, se tabell nedan. Författarna presenterar dessa siffror deskriptivt och har inte gjort någon jämförande statistisk analys.

Förekomst av biverkningar <sup>1</sup> : placebo jämfört med icke-selektiva cox-hämmare			
	Antal studier, (deltagare)	Andel i % (median)	
		Placebo	Icke-selektiva cox-hämmare (diklofenak, ibuprofen, naproxen)
Allvarliga biverkningar	15 (5 244)	0,9	1,2
Avslutad behandling p.g.a. biverkan	23 (7 318)	5,6	8,4
Någon biverkan	20 (6 710)	50,5	58,2
Gastrointestinal biverkan	23 (7 587)	12,6	21,6
Kardiovaskulär biverkan	10 (3 817)	2,0	3,0

Förekomst av biverkningar <sup>1</sup> : placebo jämfört med celecoxib			
	Antal studier, deltagare)	Andel i % (median)	
		Placebo	Celecoxib
Allvarliga biverkningar	25 (9 512)	0,6	0,9
Avslutad behandling p.g.a. biverkan	23 (9 061)	5,5	5,0
Någon biverkan	26 (9 741)	45,8	45,5
Gastrointestinal biverkan	25 (9 196)	9,7	12,1
Kardiovaskulär biverkan	14 (5 296)	0,9	1,5

<sup>1</sup> Det är inte närmare preciserat hur författarna definierar olika kategorier av biverkningar.

De biverkningar som återges i resultaten i båda de översikter som ingår i detta underlag [2, 3] är baserade på kortidsuppföljningar vid behandling av en specifik population. Det finns systematiska översikter som undersökt risken för biverkningar vid användning av cox-hämmare både i längre behandlingsperspektiv samt i bredare populationer [4, 5]. För ytterligare information om kända biverkningar vid behandling med cox-hämmare hänvisas till exempelvis läkemedelsverkets och FASS hemsida där man finner läkemedlens produktmonografier.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen över systematiska översikter genererade 2 108 referenser inom området artros. Sökningen gjordes inom ramen för ett projekt där man sökte kunskap om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre, där man önskade avgränsa sig till en population med en medelålder över 60 år. I praktiken inkluderades alla översikter om läkemedelsbehandling vid smärta vid artros, dels då studiepopulationerna vid artros i systematiska översikter som regel är i genomsnitt 60 år eller äldre, dels därför att den genomsnittliga åldern inte alltid sammanräknats. Sökstrategin och resultaten bedömdes därmed vara adekvat för den mer generella frågeställningen om effekter av behandling med cox-hämmare vid artros.

Vid granskning av sammanfattningarna bedömdes 74 systematiska översikter kunna vara relevanta och lästes i fulltext. Av dessa exkluderades 56 på grund av bristande relevans och 4 på grund av hög risk för snedvridning. Av de 14 återstående valdes en systematisk översikt ut till detta underlag [3]. Författarna gör i denna artikel en nätverksmetaanalys. Valet av denna översikt baserades på att den var nyast. Översiktens risk för snedvridning bedömdes som låg med instrumentet ROBIS [6], och dess relevans och trovärdighet bedömdes som adekvat med instrumentet ISPOR, vilket avser bedömningar av nätverksmetaanalyser [7].

SBU gjorde även en kompletteringssökning (fram till maj år 2019) och fann att två nya systematiska översikter tillkommit. En av dessa bedömdes relevant och ha låg risk för snedvridning enligt ROBIS och den valdes ut som den huvudsakliga studien för detta underlag [2]. Skälet är att den inkluderar flest primärstudier för läkemedel som är relevanta ur ett svenskt sammanhang. Översikten redovisar även hur effekten utvecklas över tid vid flera mättillfällen. En nackdel med översikten är att den framför allt inkluderar studier av personer med knäartros (primärstudier med blandade knä- och

höftartrospopulationer inkluderades om andelen knäartrospatienter var minst 70 %), samt att läkemedelseffekterna redovisas som total effekt (alla cox-hämmare) samt som klasseffekter utifrån klassificeringen:

1. *traditionella, icke-selektiva cox-hämmare* (diklofenak, 11 studier; ibuprofen 6 studier; indometacin, 1 studie; naproxen, 18 studier och piroxam, 1 studie)
2. *intermediära cox-hämmare* (etodolak, 2 studier; meloxicam, 3 studier och nabumeton, 7 studier)
3. *selektiva cox-hämmare* (celecoxib, 35 studier).

Doseringen av de undersökta läkemedlen varierade kraftigt i de ingående primärstudierna. Den minsta respektive högsta dagliga dygnsdosen för respektive preparat var för de *traditionella, icke-selektiva cox-hämmarna* (diklofenak 35–150 mg, ibuprofen 800–2 400 mg, indometacin 25 mg, naproxen 200–1 000 mg, piroxam 20 mg); för de *intermediära cox-hämmarna* (etodolak 400–800 mg, meloxicam 7,5–10 mg, nabumeton 750–500 mg) och för den *selektiva cox-hämmaren* (celecoxib 100–200 mg).

I den systematiska översikten ingår totalt 72 primärstudier (26 424 deltagare) som undersökt effekten av någon cox-hämmare jämfört mot placebo. För utfallet smärta (på korttid, 0–2 veckor) ingår 48 studier med 17 861 deltagare i analysen och för utfallet funktion (på korttid, 0–2 veckor) ingår 28 studier med 9 595 deltagare. Utfallet allvarliga biverkningar baseras på 40 studier (17 278 deltagare), utfallet gastrointestinala biverkningar baseras på 59 studier (23 026 deltagare) och utfallet kardiovaskulära biverkningar baseras på 36 studier (14 654 deltagare) för den *totala* gruppen cox-hämmare. Antalet studier och deltagare för analyser på kategoriseringen traditionella, intermediära och selektiva (celecoxib) cox-hämmare, framgår i tabellen ”Summering av effekt och effektstyrka”.

Den systematiska översikten redogjorde även för effekter vid senare tidpunkter (4 veckor, 8 veckor, 12 veckor och 26 veckor). Effekten på smärta och funktion vid utvärdering vid 12 veckor framgår i tabellen nedan.

#### Effekt på smärta och funktion vid 12 veckor. Osani och medarbetare [2].

	Alla NSAID	Traditionella cox-hämmare <sup>a</sup>	Intermediära cox-hämmare <sup>b</sup>	Selektiva cox-hämmare (celecoxib)
	Antal studier (n)	Antal studier (n)	Antal studier (n)	Antal studier (n)
<b>Smärta vid 12 veckor</b>				
	24 (11 096)	13 (4 657)	2 (571)	13 (6 472)
<b>Smärta</b>	SMD -0,30 (95 % KI, -0,34 till -0,26)	SMD -0,36 (95 % KI, -0,42 till -0,30)	SMD -0,25 (95 % KI, -0,41 till -0,08)	SMD -0,27 (95 % KI, -0,32 till -0,22)
<b>Funktion vid 12 veckor</b>				
	23 (10 118)	12 (4 165)	2 (571)	1 (6 395)
<b>Funktion</b>	SMD -0,34 (95 % KI, -0,39 till -0,29)	SMD -0,40 (95 % KI, -0,48 till -0,31)	SMD -0,26 (95 % KI, -0,43 till -0,10)	SMD -0,29 (95 % KI, -0,34 till -0,24)

Traditionella cox-hämmare = diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproxen, piroxam  
Intermediära cox-hämmare = etodolak, meloxicam och nabumeton.

Den systematiska översikten som gjort en nätverksmetaanalys [3] innehåller färre studier av direkta jämförelser mellan cox-hämmare och placebo, men redogör å andra sidan för effektskattningar på preparatnivå. Författarna redovisar endast nätverksanalysens totala effektskattningar och inte de direkta jämförelserna. SBU har valt att tabellera dessa resultat, men inte evidensgradera dem på grundval av den osäkerhet som uppstår vid tolkningen av nätverksmetaanalyser och indirekta skattningar.

I nätverksmetaanalysen ingår totalt 137 studier (33 243 deltagare) av vilka 129 studier (32 129 deltagare) ingick i utvärdering av utfallet smärta och 76 studier (24 059 deltagare) ingick i utvärderingen av utfallet funktion. Av de 137 studierna jämfördes placebo direkt mot diklofenak i 6 studier (1 294 deltagare), mot ibuprofen i 5 studier (1 338 deltagare), mot naproxen i 14 studier (4 384 deltagare) och mot celecoxib i 28 studier (11 097 deltagare).

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier som undersöker cox-hämmarnas effekt på livskvalitet. Det saknas information om vilka doser som använts då biverkningar uppkommit.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

### *Översikt av granskade studier*

#### **Val av litteratur**

Resultat från litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane och Prospero 2017-12-11 samt i Cochrane, Embase och Medline 2018-01. Uppdaterad sökning av systematiska översikter publicerade år 2018-2019 i PubMed, Embase och Cochrane library 2019-05-13

Beskrivning	Antal (ursprunglig sökning)	Antal (uppdaterad sökning till maj 2019)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2108	711
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	74	2
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1	1

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Osani et al, 2019, [2]	Systematic review review and metaanalysis including 72 randomized controlled trials.	Persons with knee osteoarthritis. Studies with combined knee and hip population were included if >70 had knee osteoarthritis. Total group included 26 424 persons.	<p>Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID:s) which were categorized as:</p> <p><u>Traditional</u> (non-selective) NSAIDS (including diclofenac, ibuprofen, indomethacin, naproxen and piroxam)</p> <p><u>Selective COX-2 inhibitors</u> (celecoxib)</p> <p><u>Intermediate COX inhibitors</u> (etodolac, meloxicam, nabumetone)</p> <p>Control: placebo</p>	<p>Pain at 0-2 weeks (different scales used to calculate effect as standardized mean difference.)</p> <p>All NSAIDs: SMD -0.43 (95% CI, -0.48 to -0.38)</p> <p>Traditional NSAID: SMD -0.51 (95% CI, -0.59 to -0.44)</p> <p>Intermediate COX inhibitors: SMD -0.31 (95% CI, -0.41 to -0.21)</p> <p>celecoxib: SMD -0.41 (95% CI, -0.48 to -0.34)</p>	<p>Function at 0-2 weeks (different scales used, but WOMAC scales were prioritized, to calculate effect as standardized mean difference.)</p> <p>All NSAIDs: SMD -0.45 (95% CI, -0.52 to -0.38)</p> <p>Traditional NSAID: SMD -0.51 (95% CI, 0.63 to -0.39)</p> <p>Intermediate COX inhibitors: SMD -0.15 (95% CI, -0.40 to 0.09)</p> <p>celecoxib: SMD -0.40 (95% CI, -0.46 to -0.35)</p>	<p><u>Serious adverse events</u> (SAE)</p> <p>SAE All NSAIDs: RR 0.90 (95% CI, 0.68 to 1.19)</p> <p>SAE Traditional NSAIDs: RR 0.93 (95% CI, 0.63 to 1.38)</p> <p>SAE intermediate COX inhibitors: RR 1.98 (95% CI, 0.57 to 6.93)</p> <p>SAE celecoxib: RR 0.89 (95% CI, 0.60 to 1.32)</p>	<p>Low risk of bias for systematic review assessed by SBU using ROBIS-tool.</p> <p>The authors rated the majority of included studies being of moderate quality. Potential attrition bias and reporting bias were the most common reasons for high risk of bias rating.</p> <p>About 80% of studies reported industry sponsorship and/or direct industry involvement of one or more investigators.</p>	

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						<p><u>Gastrointestinal adverse events (GIAE)</u></p> <p>GIAE<sup>b</sup> All NSAID: RR 1.36 (95% CI, 1.25 to 1.49)</p> <p>GIAE<sup>b</sup> Traditional NSAIDs: RR 1.49 (95% CI, 1.31 to 1.68)</p> <p>GIAE<sup>b</sup> intermediate COX inhibitors: RR 1.40 (95% CI, 1.06 to 1.86)</p> <p>GIAE<sup>b</sup> celecoxib: RR 1.14 (95% CI, 1.03 to 1.27)</p>		

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						<p><u>Cardiovascular adverse events (CVAE)</u></p> <p>CVAE<sup>b</sup> All NSAID: RR 1.37 (95% CI, 1.05 to 1.77)</p> <p>CVAE<sup>b</sup> Traditional NSAIDs: RR 1.92 (95% CI, 1.17 to 3.16)</p> <p>CVAE<sup>b</sup> Intermediate COX inhibitors RR 1.29 (95% CI, 0.63 to 2.63)</p> <p>CVAE<sup>b</sup> celecoxib: RR 1.24 (95% CI, 0.86 to 1.80)</p>		
Bannuro et al, 2015, [3]	Systematic review and network	Persons with clinical or ra-	I: diclofenac 75-150 mg daily	Pain <sup>c</sup> at three months as standardized	Function <sup>c</sup> at three months as standardized		Low risk of bias (ROBIS) of SR (SBU)	NOTE: results not GRADED due to lack

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	<p>meta-analysis including 137 studies of 8 different interventions of which 4 where NSAID:s.</p> <p>Number of studies with direct comparisons between respective NSAID and placebo: diclofenac (6), ibuprofen (5), naproxen (14) and celecoxib (28).</p> <p>NOTE: effect estimates are direct effects integrate with</p>	<p>diological diagnosis of primary knee osteoarthritis.</p>	<p>I: ibuprofen 400–2 400 mg daily</p> <p>I: naproxen 750–1 000 mg daily</p> <p>I: celecoxib 200 mg daily</p> <p>C: placebo</p>	<p>mean difference (SMD).</p> <p>diclofenac: SMD 0.52 (95% CrI, 0.34 to 0.69)</p> <p>ibuprofen: SMD 0.44 (95% CrI, 0.25 to 0.63)</p> <p>naproxen: SMD 0.38 (95% CrI, 0.27 to 0.49)</p> <p>celecoxib: SMD 0.33 (95% CrI, 0.25 to 0.42)</p>	<p>mean difference (SMD).</p> <p>diclofenac: SMD 0.43 (95% CrI, 0.26 to 0.61)</p> <p>ibuprofen: SMD 0.35 (95% CrI, 0.20 to 0.50)</p> <p>naproxen: SMD 0.39 (95% CrI, 0.29 to 0.48)</p> <p>celecoxib: SMD 0.33 (95% CrI, 0.27 to 0.40)</p>		<p>Author's assessed overall quality as moderate, with more detailed assessments of risk of bias in primary studies:<sup>b</sup> for indirect effect, proportion of studies with unclear or high risk of bias: diklofenac: 41% ibuprofen: 38% naproxen: 43% celecoxib: 52%</p>	<p>of direct estimates.</p> <p>NOTE: a network meta-analysis integrates direct and indirect effects when calculating the estimates.[8]</p> <p>NOTE: The authors used a multivariable Bayesian hierarchical random effects model, using noninformative priors, providing estimates with 95% credibility intervals (CrI)</p>



Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	indirect effects.  There were no results on direct effects only.							

- a) Serious adverse events defined as those explicitly designated by outcome assessors in primary studies. Follow-up: median 6 weeks.
- b) Regardless of severity.
- c) Outcome measures in primary studies (WOMAC, VAS and Likert scale scores) were translated to Hedges g during analysis.

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta Alla NSAID	17 861 (48), [2]	SMD -0,43 (95 % KI, -0,48 till -0,38)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtminskning	Risk för snedvridning (-1)	c
Smärta Traditionella NSAID <sup>a</sup>	7 303 (25), [2]	SMD -0,51 (95 % KI, -0,59 till -0,44)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Måttlig smärtminskning	Risk för snedvridning (-1)	c
Smärta Intermediära COX-hämmare <sup>b</sup>	2 902 (9), [2]	SMD -0,31 (95 % KI, -0,41 till -0,21)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten smärtminskning	Risk för snedvridning (-2)	c + d
Smärta celecoxib	7 996 (20), [2]	SMD -0,41 (95 % KI, -0,48 till -0,34)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtminskning	Risk för snedvridning (-1)	c
Funktion Alla NSAID	9 595 (28), [2]	SMD -0,45 (95 % KI, -0,52 till -0,38)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten funktionsförbättring	Risk för snedvridning (-1)	c
Funktion traditionella NSAID <sup>a</sup>	4 551 (16), [2]	SMD -0,51 (95% KI, -0,63 till -0,39)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Måttlig funktionsförbättring	Risk för snedvridning (-1)	c
Funktion Intermediära COX-hämmare <sup>b</sup>	263 (1), [2]	SMD -0,15 (95 % KI, -0,40 till 0,09)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) Precision (-2)	c + e

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Funktion celecoxib	5 261 (13), [2]	SMD -0,40 (95 % KI, -0,46 till -0,35)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten funktionsförbättring	Risk för snedvridning (-1)	c
Gastrointestinala biverkningar, alla NSAID	23 026 (59), [2]	RR 1,36 (95 % KI, 1,25 till 1,49)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1)	c
Gastrointestinala biverkningar, traditionella NSAID <sup>a</sup>	9 892 (32), [2]	RR 1,49 (95 % KI, 1,31 till 1,68)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1)	c
Gastrointestinala biverkningar Intermediära COX-hämmare <sup>b</sup>	3 419 (11), [2]	RR 1,40 (95 % KI, 1,06 till 1,86)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	c + f
Gastrointestinala biverkningar, celecoxib	10 984 (27), [2]	RR 1,14 (95 % KI, 1,03 till 1,27)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	c + f
Kardiovaskulära biverkningar, alla NSAID	14 654 (36), [2]	RR 1,37 (95 % KI, 1,05 till 1,77)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	c + f
Kardiovaskulära biverkningar, traditionella NSAID <sup>a</sup>	5542 (17) [2]	RR 1,92 (95 % KI 1,17 till 3,16)	⊕⊕○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	c + f
Kardiovaskulära biverkningar, Intermediära COX-hämmare <sup>b</sup>	2 029 (5), [2]	RR 1,29 (95 % KI, 0,63 till 2,63)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-2)	c + g

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Kardiovaskulära biverkningar, celecoxib	7 732 (18), [2]	RR 1,24 (95 % KI, 0,86 till 1,80)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-2)	c+ g
Allvarlig biverkan, alla NSAID	17 278 (40), [2]	RR 0,90 (95 % KI, 0,68 till 1,19)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-2)	c + g
Allvarlig biverkan, traditionella NSAID <sup>a</sup>	6 573 (20), [2]	RR 0,93 (95 % KI, 0,63 till 1,38)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-2)	c + g
Allvarlig biverkan, Intermediära COX-hämmare <sup>b</sup>	1 829 (5), [2]	RR 1,98 (95 % KI, 0,57 till 6,93)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-2)	c + g
Allvarlig biverkan, celecoxib	9 723 (23), [2]	RR 0,89 (95 % KI, 0,60 till 1,32)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○ Biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-2)	c + g

a) Traditionella NSAID = diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproxen, piroxam

b) Intermediära COX-hämmare= etodolak, meloxicam och nabumeton.

c) Avdrag för snedvridning på grund av att flera ingående primärstudier enligt författarnas bedömning rapporterat oklar risk för bias vid randomisering, allokering samt oklar eller hög risk of bias på grund av bortfall eller selektiv rapportering.

d) Avdrag på grund av att merparten av ingående primärstudier har av författarna bedömts som ha hög risk för bias på grund av i inkomplett data och risk för selektiv rapportering.

e) Avdrag på grund av att konfidensintervallet går från liten positiv effekt till liten negativ effekt.

f) Avdrag för att konfidensintervall är brett och omfattar ingen eller nästan ingen effekt.

## Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 December 2017 (CDSR, DARE, HTA)

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4657
osteoarthritis:ti (Word variations have been searched)	4895
1 OR 2	6995
Combined sets	
<b>3</b>	CDSR/ <b>81</b> DARE/ <b>324</b> HTA/ <b>97</b>

Cochrane Library via Wiley 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4676
osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9824
1 OR 2	9824
Intervention: Paracetamol	
MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees	2158
acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datril or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7159
4 OR 5	7159
Intervention: NSAID	
MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	5030
MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1552
MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees	613
MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees	1341
MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	886
MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	451
MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees	535
("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetoxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR diclofenac OR dichlofenal OR "diclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropicoin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzo-	24633

Search terms	Items found
ylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebrex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relif OR relifex OR mebutan OR "RhoXal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucox).ab,kf,kw,ti.	
7-14 (OR)	25633
Intervention: Opioides	
MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	798
MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees	44
MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees	1183
MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees	116
MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees	511
MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees	216
MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees	3945
MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees	1089
MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees	4422
MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	824
MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1059
morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudaccon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ II" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolol or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or framex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27258
16-27 (OR)	28152
Limits: publication year	
1990-2018	
Combined sets	
	544
3 AND 6 AND 29	<b>CDSR/10</b> <b>DARE/5</b> <b>HTA/0</b>
	1297
3 AND 15 AND 29	<b>CDSR/19</b> <b>DARE/10</b> <b>HTA/7</b>
	308
3 AND 28 AND 29	<b>CDSR/7</b> <b>DARE/3</b> <b>HTA/0</b>

**PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12  
December 2017**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis (osteoarthritis):TI,HA,KW	<b>284</b>

**Embase via Elsevier 15 January 2018**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/exp	110,228
'osteoarthritis therapy'/exp	143
'osteoarthritis pain'/exp	26
osteoarthr*:ab,ti,de,kw or 'degenerative arthrit*':ab,ti,de,kw or 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw	125,813
1-4 (OR)	132,479
Intervention: Paracetamol	
'paracetamol'/exp	79,071
'cocodamol'/exp	1,479
'oxycodone plus paracetamol'/exp	1,319
'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp	1,260
'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp	953
(acetaminophen:ab,ti,kw,de or paracetamol:ab,ti,kw,de or acetaminophen:ab,ti,kw,de or hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de or apap:ab,ti,kw,de or 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de or 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de or 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de or acetamidophenol:ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de or acephen:ab,ti,kw,de or acetaco:ab,ti,kw,de or tylenol:ab,ti,kw,de or 'anacin 3':ab,ti,kw,de or anacin3:ab,ti,kw,de or datril:ab,ti,kw,de or panadol:ab,ti,kw,de or acamol:ab,ti,kw,de or algotropyl):ab,ti,kw,de	85,194
6-11 (OR)	85,719
<b>Intervention: NSAIDs</b>	
'acetylsalicylic acid'/exp/mj	56,860
'diclofenac'/exp/mj	9,868
'diclofenac potassium'/exp/mj	215
'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj	44
'piroxicam'/exp/mj	3,849
'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj	74
'cinnoxicam'/exp/mj	47
'ibuprofen'/exp/mj	12,354
'naproxen'/exp/mj	7,109
'ketoprofen'/exp/mj	4,204
'ketoprofen lysine'/exp/mj	63
'celecoxib'/exp/mj	4,336
'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw or '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw or aspirin:ab,ti,kw or acylpyrin:ab,ti,kw or aloxiprimum:ab,ti,kw or colfarit:ab,ti,kw or dispril:ab,ti,kw or easprin:ab,ti,kw or ecotrin:ab,ti,kw or endosprin:ab,ti,kw or magnecyl:ab,ti,kw or micristin:ab,ti,kw or polopirin:ab,ti,kw or polopiryna:ab,ti,kw or solprin:ab,ti,kw or solup-	123,473

Search terms	Items found
<p>san:ab,ti,kw or zorprin:ab,ti,kw or acetysal:ab,ti,kw or diclophenac:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or dichlofenal:ab,ti,kw or 'diclinate p':ab,ti,kw or feloran:ab,ti,kw or voltarol:ab,ti,kw or novapirina:ab,ti,kw or orthofen:ab,ti,kw or ortofen:ab,ti,kw or orthophen:ab,ti,kw or voltaren:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or piroxicam:ab,ti,kw or feldene:ab,ti,kw or reutenox:ab,ti,kw or artriu-nic:ab,ti,kw or 'novo-tenoxicam':ab,ti,kw or mobiflex:ab,ti,kw or tilcotil:ab,ti,kw or 'apo-tenoxicam':ab,ti,kw or tenoxicam:ab,ti,kw or reu-moxicam:ab,ti,kw or miloxicam:ab,ti,kw or movalis:ab,ti,kw or uti-cox:ab,ti,kw or mobic:ab,ti,kw or mobicox:ab,ti,kw or mobec:ab,ti,kw or masflex:ab,ti,kw or movicox:ab,ti,kw or parocin:ab,ti,kw or meloxi-cam:ab,ti,kw or ibumetin:ab,ti,kw or ibuprofen:ab,ti,kw or mo-trin:ab,ti,kw or nuprin:ab,ti,kw or rufen:ab,ti,kw or salprofen:ab,ti,kw or 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw or 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw or 'traumadol-git gel':ab,ti,kw or brufen:ab,ti,kw or methoxypropioicin:ab,ti,kw or anaprox:ab,ti,kw or naproxen:ab,ti,kw or aleve:ab,ti,kw or proxen:ab,ti,kw or synflex:ab,ti,kw or naprosin:ab,ti,kw or naprosyn:ab,ti,kw or 'naproxenate sodium':ab,ti,kw or 'benzoylhydra-tropic acid':ab,ti,kw or '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw or profenid:ab,ti,kw or alrheumum:ab,ti,kw or orudis:ab,ti,kw or alrheu-mat:ab,ti,kw or dexibuprofen:ab,ti,kw or 's ibuprofen':ab,ti,kw or badyket:ab,ti,kw or ketesse:ab,ti,kw or sympal:ab,ti,kw or quir-alam:ab,ti,kw or quirgel:ab,ti,kw or adolquir:ab,ti,kw or enangel:ab,ti,kw or keral:ab,ti,kw or enantyum:ab,ti,kw or ketoprofen:ab,ti,kw or dexketo-profen:ab,ti,kw or celcoxib:ab,ti,kw or celebrex:ab,ti,kw or etoricoxib:ab,ti,kw or arcoxia:ab,ti,kw or nabumetone:ab,ti,kw or ar-thraxan:ab,ti,kw or 'gen-nabumetone':ab,ti,kw or listran:ab,ti,kw or rela-fen:ab,ti,kw or relif:ab,ti,kw or relifex:ab,ti,kw or mebutan:ab,ti,kw or 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw or 'apo-nabumetone':ab,ti,kw or celecoxib:ab,ti,kw or nabucox:ab,ti,kw</p> <p>13-25 (OR)</p>	152,362
<b>Intervention: Opioides</b>	
'buprenorphine'/exp/mj	5,650
'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj	451
'codeine'/exp/mj	6,530
'cocodamol'/exp/mj	150
'hydrocodone'/exp/mj	644
'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj	82
'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj	3
'oxycodone'/exp/mj	2,693
'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj	173
'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj	19
'hydromorphone'/exp/mj	1,710
'pethidine'/exp/mj	9,972
'fentanyl'/exp/mj	16,456
'tramadol'/exp/mj	3,883
'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	94
'methadone'/exp/mj	13,399
'codeine phosphate'/exp/mj	384
'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj	1
'morphine'/exp/mj	45,592
<p>morphia:ab,kw,ti or morphine:ab,kw,ti or pentahydrate:ab,kw,ti or 'ms contin':ab,kw,ti or 'oramorph sr':ab,kw,ti or duramorph:ab,kw,ti or dihydromorphinone:ab,kw,ti or hydromorphon:ab,kw,ti or palladone:ab,kw,ti or laudacon:ab,kw,ti or dilaudid:ab,kw,ti or hydromorphone:ab,kw,ti or dihydron:ab,kw,ti or oxycone:ab,kw,ti or dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or euco-dal:ab,kw,ti or theocodin:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or oxycon-tin:ab,kw,ti or pancodine:ab,kw,ti or dinarkon:ab,kw,ti or oxi-conum:ab,kw,ti or cetobemidon:ab,kw,ti or ketobemidone:ab,kw,ti or</p>	116,432



Search terms	Items found
<p>pethidine:ab,kw,ti or fentanyl:ab,kw,ti or isonipecain:ab,kw,ti or  dolsin:ab,kw,ti or dolosal:ab,kw,ti or dolin:ab,kw,ti or 'operidine epj-  i':ab,kw,ti or 'operidine epj i':ab,kw,ti or dolantin:ab,kw,ti or dolar-  gan:ab,kw,ti or meperidine:ab,kw,ti or lidol:ab,kw,ti or lydol:ab,kw,ti or  demerol:ab,kw,ti or dolcontral:ab,kw,ti or burenorphine:ab,kw,ti or tra-  madol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodal-  gic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti  or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti  or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tra-  donal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tra-  madorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or trama-  din:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or  ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or 'xymel  50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or  tramadololdolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tra-  madolor:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tra-  magit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti  or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti or  phentanyl:ab,kw,ti or fentanest:ab,kw,ti or dentanyl:ab,kw,ti or subli-  maze:ab,kw,ti or duragesic:ab,kw,ti or durogesic:ab,kw,ti or  fentora:ab,kw,ti or buprenex:ab,kw,ti or prefin:ab,kw,ti or  subutex:ab,kw,ti or buprex:ab,kw,ti or temgesic:ab,kw,ti or buprenor-  phine:ab,kw,ti or 'n methylmorphine':ab,kw,ti or isocodeine:ab,kw,ti or  codeine:ab,kw,ti or ardinex:ab,kw,ti or biodone:ab,kw,ti or dolo-  phine:ab,kw,ti or metadol:ab,kw,ti or metasedin:ab,kw,ti or sy-  moron:ab,kw,ti or methadone:ab,kw,ti or methadose:ab,kw,ti or me-  thex:ab,kw,ti or phenadone:ab,kw,ti or physeptone:ab,kw,ti or  phymet:ab,kw,ti or pinadone:ab,kw,ti or amidone:ab,kw,ti or  methaddict:ab,kw,ti</p>	
27-46 (OR)	142,899
Study types: systematic reviews, meta analysis	
'systematic review'/de	152,918
'meta analysis'/de	135,448
[cochrane review]/lim	16,750
'review'/exp AND [1990-2007]/py	1,125,723
(systematic* NEXT/3 (review* or overview)):ti,ab or (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab or (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab or (meta- analy* or metaanaly*):ti,ab	252,153
48-52 (OR)	1,401,730
53 NOT ('editorial'/it or 'erratum'/it or 'letter'/it or 'note'/it)	1,386,319
Limits: language, publication year	
[[danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [1990-2018]/py	
Combined sets	
<b>5 AND 12 AND 54 AND 55</b>	<b>677</b>
<b>5 AND 26 AND 54 AND 55</b>	<b>514</b>
<b>5 AND 47 AND 54 AND 55</b>	<b>118</b>

Medline via OvidSP 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
exp osteoarthritis/	60190
(osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease").ab,kf,kw,ti.	69090
1 or 2	
Intervention: Paracetamol	
exp Acetaminophen/	17829
(acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriol or Panadol or Acamol or Algotropyl).ab,kf,kw,ti.	24353
4 or 5	27776
Intervention: NSAIDs	
Aspirin/ or exp Diclofenac/ or exp Piroxicam/ or exp Ibuprofen/ or exp Naproxen/ or exp Ketoprofen/ or exp Celecoxib/	72693
("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or motrin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropiccin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylehydratropic acid" or "2-(3-Benzyloxyphenyl)propionic Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-ibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or ketesse or sympal or quiralam or quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone or arthraxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or mebutan or "Rhoxal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabucocx).ab,kf,kw,ti.	92618
7 or 8	110679
Intervention: Opioides	
buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/	80392
(morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodeinone or oxycodoneinon or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ II" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolol or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or femgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ar-	94188

Search terms	Items found
dinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict).ab,kf,kw,ti. 10 or 11	112158
Study types: systematic reviews, meta analysis Publication type: meta analysis or systematic reviews	
Limits: publication year, language (yr="1990 - 2018") and (danish or english or norwegian or swedish)	
Combined sets	
<b>3 AND 6 AND 13 AND 14</b>	<b>111</b>
<b>3 AND 9 AND 13 AND 14</b>	<b>174</b>
3 AND 12 AND 13 AND 14	35

**Cochrane Library via Wiley 11 April 2018 (CENTRAL)**  
**Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4754
osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) NEXT/1 (noduli))	10167
1 OR 2	10167
Intervention: Tramadol	
MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	831
tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zyfram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadol or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or framal or framex or adolonta or contramal or amadol	2616
4 OR 5	2616
Limits: publication year Publication Year from 2005 to 2012	
Combined sets	
<b>3 AND 6 AND 7</b>	<b>Central/ 31</b>

**Embase via Elsevier 11 April 2018**  
**Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/exp	112,636
'osteoarthritis therapy'/exp	143
'osteoarthritis pain'/exp	26
osteoarthr*:ab,kw,ti,de or 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de or 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de or coxarthr*:ab,kw,ti,de or gonarthr*:ab,kw,ti,de or ((heberdens or bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de	129,701
1-4 (OR)	136,440
Intervention: Tramadol	
'tramadol'/exp/mj	3,931
'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	95

Search terms	Items found
tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or ultracet:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadoldolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or framex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or conframal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti 6-8 (OR)	7,909
Study types: randomised controlled trials <sup>3</sup>	8,350
'crossover procedure':de or 'double-blind procedure':de or 'randomized controlled trial':de or 'single-blind procedure':de or random*:de,ab,ti or factorial*:de,ab,ti or crossover*:de,ab,ti or ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) or placebo*:de,ab,ti or ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or assign*:de,ab,ti or allocat*:de,ab,ti or volunteer*:de,ab,ti	2,217,904
Limits: publication date, language, human studies [[danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim] AND [2005-2012]/py	
'animal'/exp NOT 'human'/exp	5,022,081
Combined sets	
5 AND 9	464
(10 AND 11 AND 13) NOT 12	124

### Medline via OvidSP 11 April 2018

#### Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
exp osteoarthritis/	54640
((osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*) or ((heberdens or bochards) adj1 (nod-uli))) .ab,kf,kw,ti.	65547
1 or 2	82000
Intervention: Tramadol	
exp Tramadol/	2726
(tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or trama-dorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or framex or adolonta or conframal or amadol).ab,kf,kw,ti. or ultracet.nm.	4384
4 or 5	4674
Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications)	
((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.)	2789828
Limits: publication year, language	

<sup>3</sup> 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

Search terms	Items found
(yr="2005- 2012" and (danish or english or norwegian or swedish))	
Combined sets	
3 AND 6	195
7 AND 8 AND 9	46

**Cochrane Library via Wiley 13 May 2019**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
ostearth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
Combined sets	
	<b>CDSR/55</b>
	<b>DARE/746</b>
	Central/ 12460
	CRM/57
	<b>HTA/161</b>
	EED/229

**Embase via Elsevier 13 May 2019**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Osteoarthritis	
'ostearthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
(ostearth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthri*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthriti* NEXT/1 deforman*)):kw,ti	<u>70,785</u>
1 OR 2	110475
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	<u>294,239</u>
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
Combined sets	
3 AND 4	3356
7 NOT 5	3327
8 AND 6	3164

PubMed via NLM 13 May 2019

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	12773
3 OR 4	82501
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	351086
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5562447
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

Referenser

1. Cohen, MJ. Statistical power analysis for the behavioural sciences. Second edition. : Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
2. Osani, MC, Vaysbrot, EE, Zhou, M, McAlindon, TE, Bannuru, RR. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral NSAIDs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis care & research.* 2019.
3. Bannuru, RR, Schmid, CH, Kent, DM, Vaysbrot, EE, Wong, JB, McAlindon, TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2015; 162(1):46-54.
4. Coxib, traditional, NTC, Bhala, N, Emberson, J, Merhi, A, Abramson, S, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382(9894):769-79.

5. Trelle, S, Reichenbach, S, Wandel, S, Hildebrand, P, Tschannen, B, Villiger, PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011; 342:c7086.
6. Whiting, P, Savovic, J, Higgins, JP, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016; 69:225-34.
7. Jansen, JP, Trikalinos, T, Cappelleri, JC, Daw, J, Andes, S, Eldessouki, R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014; 17(2):157-73.
8. Jansen, JP, Fleurence, R, Devine, B, Itzler, R, Barrett, A, Hawkins, N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011; 14(4):417-28.

Rad: A3:7

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Paracetamol

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Icke-göra	FoU
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Motivering											
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad, men åtgärden har endast en liten effekt.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Paracetamol används vid olika tillstånd på grund av sin febernedsättande och analgetiska effekt. Mekanismen bakom paracetamols effekter är inte helt klarlagda.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med paracetamol jämfört med placebo

- en mycket liten smärtlindrande effekt, genomsnittlig förändring på VAS-skala (0–100)  $-3,23$  (95 % KI  $-5,43$  till  $-1,02$ ) (hög tillförlitlighet)
- en mycket liten funktionsförbättring, genomsnittlig förändring på funktionskala (0–100)  $-2,92$  (95 % KI  $-4,89$  till  $-0,95$ ) (hög tillförlitlighet)
- en i stort sett lika stor risk att uppleva biverkning vid korttidsbehandling (upp till 24 veckor), relativ risk 1,01 (95 % KI 0,92 till 1,11) och absolut risk 328 per 1 000 i gruppen som fick paracetamol jämfört med 325 per 1 000 i placebogruppen (hög tillförlitlighet).

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av paracetamol på livskvalitet vid artros i knä eller höft.



Den smärtstillande och den funktionsförbättrande effekten av paracetamol bedöms inte vara kliniskt betydelsefull av författarna till den systematiska översikt som ingår i granskningen.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Utöver de biverkningsresultat som beskrivs ovan undersöktes flera aspekter på oönskade händelser.

Risken för allvarlig biverkning (endast preciserat i enlighet med varje ingående primärstudies egen definition) undersöktes i sex studier (3 209 deltagare). Den absoluta risken för allvarlig biverkning hos dem som fick paracetamol var 16 (8 till 29) per 1 000 personer jämfört med 11 per 1 000 för dem som fick placebo. Den relativa risken var 1,39 (95 % KI, 0,73 till 2,53).

Skattningarna är osäkra på grund av få händelser.

Risken för leverskada (abnorma leverprover) undersöktes i tre studier (1 237 deltagare). Den absoluta risken att uppvisa leverskada var 70 (36 till 136) per 1 000 hos dem som fick paracetamol jämfört med 18 per 1 000 för dem som fick placebo. Den relativa risken var 3,79 (95 % KI, 1,94 till 7,39). Skattningarna är osäkra på grund av få händelser.

Risken för att avbryta behandlingen på grund av en biverkning inom 24 veckor undersöktes i sju RCT:er (3 023 deltagare). Den absoluta risken att avbryta behandlingen var 77 (59 till 100) per 1 000 hos dem som fick paracetamol jämfört med 65 per 1 000 för dem som fick placebo. Den relativa risken för att avbryta behandlingen var 1,19 (95 % KI, 0,91 till 1,55).

Vid värderingen av biverkningar vid användning av paracetamol är det av vikt att beakta att ovan nämnda resultat är det som rapporterats från studier med kort behandlingstid. Vid längre tids behandling ökar risken för biverkningar.

Notera att ovan nämnda skattningar av risker vid paracetamolanvändning kommer från en systematisk översikt av en specifik population (personer med knä- eller höftartros). Den totala kunskapen om risker vid paracetamolanvändning är mer omfattande än vad som kommer fram i detta underlag. För mer kunskap om kända risker vid paracetamolanvändning, se exempelvis läkemedelsverkets och FASS hemsida.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen över systematiska översikter genererade 2 108 referenser inom området artros. Sökningen gjordes inom ramen för ett projekt där man sökte kunskap om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre, där man önskade avgränsa sig till en population med en medelålder över 60 år. I praktiken inkluderades alla översikter om läkemedelsbehandling vid smärta vid artros, dels då studiepopulationerna vid artros i systematiska översikter som regel är i genomsnitt 60 år eller äldre, dels därför att den genomsnittliga åldern inte alltid sammanräknats. Sökstrategin och resultaten bedömdes därmed vara adekvat för den mer generella frågeställningen om effekter av paracetamolanvändning vid artros. Vid granskning av sammanfattningarna bedömdes 74 systematiska översikter kunna vara relevanta och lästes i fulltext. Av dessa exkluderades 56 på grund av bristande relevans och 4 på grund av hög risk för snedvridning. Av de 14 återstående valdes en systema-

tisk översikt ut som utvärderat effekten av paracetamol vid knä- eller höftartros eller spinal smärta [1]. Under arbetets gång fick SBU kännedom om en nyligen publicerad systematisk översikt som beskrivs som en uppdatering. Dock har enbart frågeställningen om paracetamols effekt vid knä- och artros uppdaterats [2]. De båda systematiska översikterna är lika i upplägg, inkluderar samma antal randomiserade kliniska studier och kommer fram till väsentligen samma resultat. Den senare översikten bedömdes relevant för detta underlag då den bedömdes ha låg risk för snedvridning (låg risk för bias, ROBIS) samt för att den genomför sökning av primärstudier från senare datum (oktober år 2017) [2].

I granskningen i den systematiska översikten ingår tio studier som alla är randomiserade kliniska studier. Slutsatserna baseras på 2 355 personer (7 studier) för smärta, 2 354 personer (7 studier) på funktion och 3 253 personer (8 studier) på utfallet någon biverkning. Effekten på smärta och funktion utvärderades efter 3–12 veckors behandling och samtliga aspekter på biverkningar eller oönskade händelser utvärderades inom en period upp till 24 veckor.

Författarna bedömde att gränsen för den minsta kliniskt betydelsefulla effekten (minimal clinically important difference, MCID) var 9 steg på en 100-gradig skala för både utfallen smärta och funktion. Samma MCID har använts tidigare i andra systematiska översikter som undersökt effekter vid behandling av artros i knä- och höft [3].

Författarna gjorde en subgruppsanalys baserat på låg dos ( $\leq 3,0$  gram/dag) eller hög dos ( $\geq 3,9$  gram/dag) paracetamol jämfört med placebo, men rapporterar att de inte fann några väsentliga skillnader på snabb smärtlindring. Det fanns inte möjlighet att göra subgruppsanalyser på knä- respektive höftartros separat, då data inte var tillräckligt noggärdade i primärstudierna.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier som undersöker paracetamols effekt på livskvalitet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane och Prospero 2017-12-11 samt i Cochrane, Embase och Medline 2018-01.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2 108
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	74 <sup>a</sup>
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 (2) <sup>b</sup>

a) Totalt sett av alla översikter som undersökt läkemedelsbehandling vid artros.

b) En systematisk översikt valdes ut [1]. Under arbetets gång uppdaterades denna översikt [2], varför den senare bedömdes som mest relevant att ta med.

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Leopoldino et al, 2019, [2]	Systematic review including 10 placebo controlled RCT:s.	Persons with clinical and imaging-based diagnosis of osteoarthritis in knee or hip.	I: paracetamol (dose range 1.95 to 4 grams/day)  C: placebo	Pain 0–100 VAS scale (short term <sup>a</sup> ), mean difference: –3.23 (95% CI, –5.43 to –1.02)  7 RCT:s	Function 0–100 (WOMAC, short term <sup>a</sup> ), mean difference: –2.92 (95% CI, –4.89 to –0.95)  7 RCT:s	Any adverse event: RR 1.01 (95% CI, 0.92 to 1.11)  8 RCT:s  Serious adverse event: RR: 1.36 (95% CI, 0.73 to 2.53)  6 RCT:s	Low risk of bias (ROBIS)  Authors write that of the 10 studies there were generally no description of allocation procedure, all reported blinding of participants, two studies had high risk of attrition bias and four had	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
							unclear risk. Six of the trials were industry funded.	

a) Short term follow-up more than 2 weeks and less than 3 months

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta	2 355 (7), [2]	Inga tillgängliga data	Ej tillämbart	Smärtminskning på 100-gradig VAS-skala: -3,23 (95 % KI, -5,43 till -1,02)	Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕ Mycket liten smärtminskning	(-)°	Evidensstyrka bedömd av SBU. Evidensstyrkan är den samma som den bedömning författarna gjort i den systematiska översikten, de dock fotnot C.  Smärtminskningen vid paracetamol behandling är lägre än vad som bedömts vara minsta gränsen för klinisk relevans vid artros[4].
Funktion	2 354 (7), [2]	Inga tillgängliga data	Ej tillämbart	Funktionsförbättring på 100-gradig skala	Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕	Risk för snedvridning (-)°	Evidensstyrka bedömd av

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
				(WOMAC function): -2,92 (95 % KI -4,89 till -0,95)	Mycket liten funktionsförbättring		SBU. Evidensstyrkan är den samma som den bedömning författarna gjort i den systematiska översikten.  Funktionsförbättringen vid paracetamol behandling jämfört med placebo är lägre än vad som bedöms vara minsta gränsen för klinisk relevans vid artros [5].
Biverkningar	3 252 (8), [2]	32 % (515/1 586)	0 % (32 % till 32 %)	RR för någon biverkan: 1,01 (95 % KI, 0,92 till 1,11)	Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕ Risk för biverkningar	Risk för snedvridning (-) <sup>c</sup>	Evidensstyrka bedömd av SBU. Evidensstyrkan är den samma som den bedömning författarna gjort i den systematiska översikten.

c) Evidensgraderat av SBU som hög tillförlitlighet (⊕⊕⊕⊕) i likhet med författarna till den systematiska översikten. SBU noterar dock att det finns oklarheter i randomiseringsprocess, gruppallokering, och annan risk för snedvridning i många av de inkluderade studierna, se risk of bias-sammanfattning av de ingående primärstudierna av Leopoldino och medförfattare nedan.

## Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 December 2017 (CDSR, DARE, HTA)

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4657
osteoarthriti:ti (Word variations have been searched)	4895
1 OR 2	6995
Combined sets	
<b>3</b>	CDSR/ <b>81</b> DARE/ <b>324</b> HTA/ <b>97</b>

Cochrane Library via Wiley 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4676
osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9824
1 OR 2	9824
Intervention: Paracetamol	
MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees	2158
acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datril or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7159
4 OR 5	7159
Intervention: NSAID	
MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	5030
MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1552
MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees	613
MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees	1341
MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	886
MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	451
MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees	535
("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR diclofenac OR dichlofenal OR "diclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropioicin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR	24633

Search terms	Items found
dexketoprofen OR celcoxib OR celebrex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relief OR relifex OR mebutan OR "RhoXal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucox).ab,kf,kw,ti. 7-14 (OR)	25633
Intervention: Opioides	
MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	798
MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees	44
MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees	1183
MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees	116
MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees	511
MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees	216
MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees	3945
MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees	1089
MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees	4422
MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	824
MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1059
morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodoneinone or oxycodoneinon or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgjol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or framake or tramal or framex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or femgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27258
16-27 (OR)	28152
Limits: publication year	
1990-2018	
Combined sets	
3 AND 6 AND 29	544 <b>CDSR/10</b> <b>DARE/5</b> <b>HTA/0</b>
3 AND 15 AND 29	1297 <b>CDSR/19</b> <b>DARE/10</b> <b>HTA/7</b>
3 AND 28 AND 29	308 <b>CDSR/7</b> <b>DARE/3</b> <b>HTA/0</b>

PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12  
December 2017  
Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis (osteoarthritis):TI,HA,KW	284

**Embase via Elsevier 15 January 2018**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/exp	110,228
'osteoarthritis therapy'/exp	143
'osteoarthritis pain'/exp	26
osteoarthr*:ab,ti,de,kw or 'degenerative arthrit*':ab,ti,de,kw or 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw	125,813
1-4 (OR)	132,479
Intervention: Paracetamol	
'paracetamol'/exp	79,071
'cocodamol'/exp	1,479
'oxycodone plus paracetamol'/exp	1,319
'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp	1,260
'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp	953
(acetaminophen:ab,ti,kw,de or paracetamol:ab,ti,kw,de or acetaminophen:ab,ti,kw,de or hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de or apap:ab,ti,kw,de or 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de or 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de or 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de or acetamidophenol:ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de or acephen:ab,ti,kw,de or acetaco:ab,ti,kw,de or tylenol:ab,ti,kw,de or 'anacin 3':ab,ti,kw,de or anacin3:ab,ti,kw,de or datril:ab,ti,kw,de or panadol:ab,ti,kw,de or acamol:ab,ti,kw,de or algotrotyl):ab,ti,kw,de	85,194
6-11 (OR)	85,719
Intervention: NSAIDs	
'acetylsalicylic acid'/exp/mj	56,860
'diclofenac'/exp/mj	9,868
'diclofenac potassium'/exp/mj	215
'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj	44
'piroxicam'/exp/mj	3,849
'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj	74
'cinnoxicam'/exp/mj	47
'ibuprofen'/exp/mj	12,354
'naproxen'/exp/mj	7,109
'ketoprofen'/exp/mj	4,204
'ketoprofen lysine'/exp/mj	63
'celecoxib'/exp/mj	4,336
'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw or '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw or aspirin:ab,ti,kw or acylpyrin:ab,ti,kw or aloxiprimum:ab,ti,kw or colfarit:ab,ti,kw or dispril:ab,ti,kw or easprin:ab,ti,kw or ecotrin:ab,ti,kw or endosprin:ab,ti,kw or magnecyl:ab,ti,kw or micristin:ab,ti,kw or polopirin:ab,ti,kw or polopiryna:ab,ti,kw or solprin:ab,ti,kw or solupsan:ab,ti,kw or zorprin:ab,ti,kw or acetylsal:ab,ti,kw or diclophenac:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or dichlofenal:ab,ti,kw or 'diclonate p':ab,ti,kw or feloran:ab,ti,kw or voltarol:ab,ti,kw or novapirina:ab,ti,kw or orthofen:ab,ti,kw or ortofen:ab,ti,kw or orthophen:ab,ti,kw or voltaren:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or piroxicam:ab,ti,kw or feldene:ab,ti,kw or reutenox:ab,ti,kw or artriunic:ab,ti,kw or 'novo-tenoxicam':ab,ti,kw or mobiflex:ab,ti,kw or tilcotil:ab,ti,kw or 'apo-tenoxicam':ab,ti,kw or tenoxicam:ab,ti,kw or reumoxicam:ab,ti,kw or miloxicam:ab,ti,kw or movalis:ab,ti,kw or uticox:ab,ti,kw or mobic:ab,ti,kw or mobicox:ab,ti,kw or mobec:ab,ti,kw or masflex:ab,ti,kw or movicox:ab,ti,kw or parocin:ab,ti,kw or meloxicam:ab,ti,kw or	123,473



Search terms	Items found
ibumefin:ab,ti,kw or ibuprofen:ab,ti,kw or motrin:ab,ti,kw or nuprin:ab,ti,kw or rufen:ab,ti,kw or salprofen:ab,ti,kw or 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw or 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw or 'traumadolgit gel':ab,ti,kw or brufen:ab,ti,kw or methoxypropionic:ab,ti,kw or anaprox:ab,ti,kw or naproxen:ab,ti,kw or aleve:ab,ti,kw or proxen:ab,ti,kw or synflex:ab,ti,kw or naprosin:ab,ti,kw or naprosyn:ab,ti,kw or 'naproxenate sodium':ab,ti,kw or 'benzoylhydratropic acid':ab,ti,kw or '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw or profenid:ab,ti,kw or alrheumum:ab,ti,kw or orudis:ab,ti,kw or alrheumat:ab,ti,kw or dexibuprofen:ab,ti,kw or 's ibuprofen':ab,ti,kw or badyket:ab,ti,kw or ketesse:ab,ti,kw or sympal:ab,ti,kw or quiralam:ab,ti,kw or quirgel:ab,ti,kw or adolquir:ab,ti,kw or enangel:ab,ti,kw or keral:ab,ti,kw or enantyum:ab,ti,kw or ketoprofen:ab,ti,kw or dexketoprofen:ab,ti,kw or celcoxib:ab,ti,kw or celebrex:ab,ti,kw or etoricoxib:ab,ti,kw or arcoxia:ab,ti,kw or nabumetone:ab,ti,kw or arthrxan:ab,ti,kw or 'gen-nabumetone':ab,ti,kw or listran:ab,ti,kw or relafen:ab,ti,kw or relif:ab,ti,kw or relifex:ab,ti,kw or mebutan:ab,ti,kw or 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw or 'apobumetone':ab,ti,kw or celecoxib:ab,ti,kw or nabucoc:ab,ti,kw	
13-25 (OR)	152,362
Intervention: Opioides	
'buprenorphine'/exp/mj	5,650
'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj	451
'codeine'/exp/mj	6,530
'cocodamol'/exp/mj	150
'hydrocodone'/exp/mj	644
'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj	82
'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj	3
'oxycodone'/exp/mj	2,693
'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj	173
'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj	19
'hydromorphone'/exp/mj	1,710
'pethidine'/exp/mj	9,972
'fentanyl'/exp/mj	16,456
'tramadol'/exp/mj	3,883
'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	94
'methadone'/exp/mj	13,399
'codeine phosphate'/exp/mj	384
'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj	1
'morphine'/exp/mj	45,592
morphia:ab,kw,ti or morphine:ab,kw,ti or pentahydrate:ab,kw,ti or 'ms contin':ab,kw,ti or 'oramorph sr':ab,kw,ti or duramorph:ab,kw,ti or dihydromorphinone:ab,kw,ti or hydromorphon:ab,kw,ti or palladone:ab,kw,ti or laudacon:ab,kw,ti or dilaudid:ab,kw,ti or hydromorphone:ab,kw,ti or dihydrone:ab,kw,ti or oxycone:ab,kw,ti or dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or oxycontin:ab,kw,ti or pancodine:ab,kw,ti or dinarkon:ab,kw,ti or oxiconum:ab,kw,ti or cetobemidon:ab,kw,ti or ketobemidon:ab,kw,ti or pethidine:ab,kw,ti or fentanyl:ab,kw,ti or isonipecain:ab,kw,ti or dolsin:ab,kw,ti or dolosal:ab,kw,ti or dolin:ab,kw,ti or 'operidine epj-i':ab,kw,ti or 'operidine epj ii':ab,kw,ti or dolantin:ab,kw,ti or dolargan:ab,kw,ti or meperidine:ab,kw,ti or lidol:ab,kw,ti or lydol:ab,kw,ti or demerol:ab,kw,ti or dolcontral:ab,kw,ti or burenorphine:ab,kw,ti or tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or bio-dalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zyfram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or firal:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadol-dolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or framex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti or phentanyl:ab,kw,ti or fentanest:ab,kw,ti or dentanyl:ab,kw,ti or sublimaze:ab,kw,ti or duragesic:ab,kw,ti or durogesic:ab,kw,ti or fentora:ab,kw,ti or buprenex:ab,kw,ti or prefin:ab,kw,ti or subutex:ab,kw,ti or buprex:ab,kw,ti or	116,432

Search terms	Items found
femgesic:ab,kw,ti or buprenorphine:ab,kw,ti or 'n methylmorphine':ab,kw,ti or isocodeine:ab,kw,ti or codeine:ab,kw,ti or ardinex:ab,kw,ti or biodone:ab,kw,ti or dolo-phine:ab,kw,ti or metadol:ab,kw,ti or metasedin:ab,kw,ti or symoron:ab,kw,ti or metha-done:ab,kw,ti or methadose:ab,kw,ti or methex:ab,kw,ti or phenadone:ab,kw,ti or physeptone:ab,kw,ti or phymet:ab,kw,ti or pinadone:ab,kw,ti or amidone:ab,kw,ti or methaddict:ab,kw,ti 27-46 (OR)	142,899
Study types: systematic reviews, meta analysis	
'systematic review'/de	152,918
'meta analysis'/de	135,448
[cochrane review]/lim	16,750
'review'/exp AND [1990-2007]/py	1,125,723
(systematic* NEXT/3 (review* or overview)):ti,ab or (systematic* NEXT/3 biblio-graphic*):ti,ab or (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab or (meta-analy* or metaa-naly*):ti,ab 48-52 (OR)	252,153
53 NOT ('editorial'/it or 'erratum'/it or 'letter'/it or 'note'/it)	1,401,730
Limits: language, publication year	
((danish)/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [1990-2018]/py	1,386,319
Combined sets	
<b>5 AND 12 AND 54 AND 55</b>	<b>677</b>
<b>5 AND 26 AND 54 AND 55</b>	<b>514</b>
5 AND 47 AND 54 AND 55	118

#### Medline via OvidSP 15 January 2018

#### Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
exp osteoarthritis/	60190
(osteoarth* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease").ab,kf,kw,ti. 1 or 2	69090
Intervention: Paracetamol	
exp Acetaminophen/	17829
(acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acet-anilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-amino-phenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Dat-til or Panadol or Acamol or Algotropyl).ab,kf,kw,ti. 4 or 5	24353
	27776
Intervention: NSAIDs	
Aspirin/ or exp Diclofenac/ or exp Piroxicam/ or exp Ibuprofen/ or exp Naproxen/ or exp Ketoprofen/ or exp Celecoxib/	72693
("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxipri-mum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or ortho-phen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reu-tenox or artrionic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or mo-trin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "Trau-maDolgit Gel" or brufen or methoxypropioicin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylhydra-tropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-ibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or ketesse or	92618

Search terms	Items found
<p>sympal or quiralam or quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or keto-  profen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or  nabumetone or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or  mebutan or "Rhoxal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabu-  cox).ab,kf,kw,ti.</p> <p>7 or 8</p>	110679
<p>Intervention: Opioides</p> <p>buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydro-  codone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/  or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/  (morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph  or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hy-  dromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone  or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxi-  conum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or  dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ II" or dolantin or dolargan  or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or  tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or  nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or  tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta  or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or  "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tra-  madolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or framex or  adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze  or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or  temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex  or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Meth-  adose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or  Methaddict).ab,kf,kw,ti.</p> <p>10 or 11</p>	80392
<p>Study types: systematic reviews, meta analysis</p> <p>Publication type: meta analysis or systematic reviews</p> <p>Limits: publication year, language</p> <p>(yr="1990 - 2018") and (danish or english or norwegian or swedish)</p> <p>Combined sets</p> <p><b>3 AND 6 AND 13 AND 14</b></p> <p><b>3 AND 9 AND 13 AND 14</b></p> <p>3 AND 12 AND 13 AND 14</p>	94188
	112158
	111
	174
	35

**Cochrane Library via Wiley 11 April 2018 (CENTRAL)**  
**Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)**

Search terms	Items found
<p>Population: Osteoarthritis</p> <p>MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees</p> <p>osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or  gonarthr* or ((heberdens or bochards) NEXT/1 (noduli))</p> <p>1 OR 2</p>	4754
<p>Intervention: Tramadol</p> <p>MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees</p> <p>tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or  takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or  trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or  tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or  zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or  tramagetic or tramagit or tramake or tramal or framex or adolonta or contramal or  amadol</p> <p>4 OR 5</p>	10167
	10167
	831
	2616
	2616

Search terms	Items found
Limits: publication year Publication Year from 2005 to 2012	
Combined sets	
<b>3 AND 6 AND 7</b>	<b>Central/ 31</b>

#### Embase via Elsevier 11 April 2018

#### Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/exp	112,636
'osteoarthritis therapy'/exp	143
'osteoarthritis pain'/exp	26
osteoarthr*:ab,kw,ti,de or 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de or 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de or coxarthr*:ab,kw,ti,de or gonarthr*:ab,kw,ti,de or ((heberdens or bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de	129,701
1-4 (OR)	136,440
Intervention: Tramadol	
'tramadol'/exp/mj	3,931
'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	95
tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or firal:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or ultracet:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadol-dolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramadolor:ab,kw,ti or trama-dura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or framex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti	7,909
6-8 (OR)	8,350
Study types: randomised controlled trials <sup>4</sup>	
'crossover procedure':de or 'double-blind procedure':de or 'randomized controlled trial':de or 'single-blind procedure':de or random*:de,ab,ti or factorial*:de,ab,ti or crossover*:de,ab,ti or ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) or placebo*:de,ab,ti or ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or assign*:de,ab,ti or allocat*:de,ab,ti or volunteer*:de,ab,ti	2,217,904
Limits: publication date, language, human studies	
(([danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [2005-2012]/py 'animal'/exp NOT 'human'/exp	5,022,081
Combined sets	
5 AND 9	464
(10 AND 11 AND 13) NOT 12	124

<sup>4</sup> 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

**Medline via OvidSP 11 April 2018**

**Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
exp osteoarthritis/	54640
((osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*) or ((heberdens or bochards) adj1 (noduli))).ab,kf,kw,ti.	65547
1 or 2	82000
Intervention: Tramadol	
exp Tramadol/	2726
(tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or traigiol or trama or tramadorsch or trama-dorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or framex or adolonta or contramal or amadol).ab,kf,kw,ti. or ultracet.nm.	4384
4 or 5	4674
Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications)	
((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.)	2789828
Limits: publication year, language	
(yr="2005- 2012" and (danish or english or norwegian or swedish))	
Combined sets	
3 AND 6	195
7 AND 8 AND 9	46

**Referenser**

1. Machado, GC, Maher, CG, Ferreira, PH, Pinheiro, MB, Lin, CW, Day, RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015; 350:h1225.
2. Leopoldino, AO, Machado, GC, Ferreira, PH, Pinheiro, MB, Day, R, McLachlan, AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2:CD013273.
3. Wandel, S, Juni, P, Tendal, B, Nuesch, E, Villiger, PM, Welton, NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010; 341:c4675.
4. Katz, NP, Paillard, FC, Ekman, E. Determining the clinical importance of treatment benefits for interventions for painful orthopedic conditions. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2015; 10:24.
5. Devji, T, Guyatt, GH, Lytvyn, L, Brignardello-Petersen, R, Foroutan, F, Sadeghirad, B, et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open*. 2017; 7(5):e015587.

Rad: A3.8

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Opioider

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad, men åtgärden har endast en liten effekt. Patienten kan dessutom få allvarliga biverkningar och bli beroende av läkemedlet.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Opioider utövar sin analgetiska effekt genom att förändra smärtupplevelsen och höja smärttröskeln.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *opioider (samtliga)*

- troligen liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo; SMD  $-0,28$  (95 % KI,  $-0,35$  till  $-0,20$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- en liten funktionsförbättring jämfört med placebo; SMD  $-0,26$  (95 % KI,  $-0,35$  till  $-0,17$ ) (hög tillförlitlighet)
- troligen en måttligt ökad risk för att uppleva biverkan av behandlingen jämfört med placebo; RR  $1,49$  (95 % KI,  $1,35$  till  $1,63$ ) (måttlig tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger transdermal behandling (depotplåster) med *buprenorfin*

- möjligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo; SMD  $-0,19$  (95 % KI,  $-0,30$  till  $-0,09$ ) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo; SMD  $-0,23$  (95 % KI,  $-0,40$  till  $-0,05$ ) (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger transdermal behandling (depotplåster) med *fentanyl*

- möjligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo; SMD  $-0,22$  (95 % KI,  $-0,42$  till  $-0,03$ ) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo; SMD  $-0,28$  (95 % KI,  $-0,48$  till  $-0,09$ ) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om hydromorfon har någon smärtlindrande effekt jämfört med placebo vid artros i knä- eller höftleden (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas vetenskapligt underlag för att kunna bedöma om hydromorfon har någon effekt på funktionsförbättring jämfört med placebo vid artros i knä- eller höftleden.

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *kodein*

- möjligen en måttlig smärtlindrande effekt jämfört med placebo; SMD  $-0,51$  (95 % KI,  $-1,01$  till  $-0,01$ ) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om kodein jämfört med placebo har någon effekt på funktionsförbättring vid artros i knä- eller höftleden (mycket låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *morfin*

- möjligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo; SMD  $-0,25$  (95 % KI,  $-0,42$  till  $-0,09$ ) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo; SMD  $-0,20$  (95 % KI,  $-0,38$  till  $-0,02$ ) (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *oxykodon*

- troligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo; SMD  $-0,31$  (95 % KI,  $-0,47$  till  $-0,15$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo; SMD  $-0,30$  (95 % KI,  $-0,58$  till  $-0,01$ ) (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *tapentadol*

- troligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo; SMD  $-0,31$  (95 % KI,  $-0,46$  till  $-0,16$ ) (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om tapentadol jämfört med placebo har någon effekt på funktionsförbättring vid artros i knä- eller höftleden (mycket låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä- eller höftleden ger behandling med *tramadol*

- troligen en liten smärtlindrande effekt jämfört med placebo; SMD  $-0,25$  (95 % KI,  $-0,32$  till  $-0,18$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en liten funktionsförbättring jämfört med placebo; SMD  $-0,20$  (95 % KI,  $-0,29$  till  $-0,12$ ) (måttlig tillförlitlighet)

- troligen en ökad risk för att uppleva någon biverkan, RR 1,34 (95 % KI, 1,24 till 1,46) jämfört med placebo, (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en ökad risk för att uppleva någon allvarlig biverkan, RR 1,78 (95 % KI, 1,11 till 2,84), jämfört med placebo, (låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Vid behandling med opioider (samtliga) motsvarar effekten på smärta en smärtminskning på 0,7 centimeter på en VAS-skala 1–10, effekten på funktion en funktionsförbättring på 0,6 enheter på WOMAC:s funktions skala 1–10 och den ökade risken för biverkan ett numbers-needed-to-harm på 14 (95 % KI, 11 till 19), detta enligt författarna till den systematiska översikt som ingår i granskningen.

Vid behandling med tramadol så motsvarar den smärtlindrande effekten 4 poäng (95 %, KI 3–5) på en 100-gradig VAS-skala och funktionsförbättringen motsvarar 4 poäng (95 % KI, 2 till 6) på en 100-gradig funktions-skala.

Vid bedömning av nyttan av opioidanalgetika vid artrossmärta är det av stor vikt att väga in omfattningen av studieunderlaget och att uppföljningstiden är kort. Vid längre tids behandling, som vid behandling av kronisk artrossmärta, finns risk för beroendutveckling vilket ökar risken för biverkningar.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I den inkluderade systematiska översikten som undersökt effekterna av opioider (exklusive tramadol) rapporterades flera utfall på biverkningar och oönskade effekter. Risken för allvarlig biverkan (sjukhusvårdskrävande, permanenta men/skada eller död) var 1,3 procent hos dem som erhöll någon slags opioidbehandling jämfört med 0,4 procent hos dem som fick placebo (3 studier med 681 deltagare). Den relativa risken för allvarlig biverkan var 3,35 (95 % KI, 0,83 till 13,56).

Hos personer som behandlats med någon opioid avslutade 6,4 procent behandlingen på grund av biverkningar. Motsvarande siffror i placebogruppen var 1,7 procent. Den relativa risken för att avsluta behandlingen var 3,76 gånger högre (95 % KI, 2,93 till 4,82) för dem som behandlats med en opioid jämfört med dem som fått placebo (19 studier, 7 712 deltagare).

Individer som behandlades med någon slags opioidbehandling hade större sannolikhet att rapportera upplevd biverkan: 22 procent av dem som behandlades med en opioid rapporterade att de upplevde minst en biverkan jämfört med 15 procent för dem som behandlats med placebo, vilket ger en numbers-needed to harm (NNH) på 14 (95 % KI, 11 till 19). Den relativa risken att uppleva en biverkan var 1,49 (95 % KI, 1,35 till 1,63), (10 studier, 4 898 deltagare).

Den systematiska översikten rapporterade även resultat över risken för biverkningar för enskilda preparat. SBU har valt att inte rapportera och evidensgraderna dessa. Skälet är att för flera preparat finns endast en eller ett fåtal studier, vilket ofta medför låg precision på estimatet och låg eller mycket låg tillförlitligheten i evidensgraderingen, trots att de flesta opioider har välkända biverkningar. Författarnas metaanalyser över totala och enskilda preparats relativa risk för någon biverkan återfinns i Bilaga 1. För mer kunskap



om kända risker vid användning av specifika opioidpreparat hänvisas till exempelvis Läkemedelsverkets och FASS hemsida.

I den systematiska översikten som undersökte effekter av tramadol vid artros och som ligger till grund för detta underlag [1] fick 3,4 procent av de tramadolbehandlade en allvarlig biverkan jämfört med 1,9 procent hos dem som fick placebo (7 studier, 3 612 deltagare). Den relativa risken för allvarlig biverkan var 1,78 (95 % KI, 1,11 till 2,84) (7 studier, 3 612 deltagare) och den relativa risken för biverkan allvarlig nog för att avbryta behandlingen var 2,64 (95 % KI 2,17 till 3,20) för dem som fått tramadol jämfört med placebo (9 studier, 4 533 deltagare). NNH för allvarlig biverkan (som var allvarlig nog att avbryta behandlingen) var 9 (95 % KI, 7 till 12) (9 studier, 4 533 deltagare).

Hos de som fick tramadol fick 66 procent någon biverkan. Motsvarande siffra hos dem som fick placebo var 49 procent. Den relativa risken för att uppleva någon biverkan för dem som fick tramadol var 1,34 (95 % KI, 1,24 till 1,46) gånger högre än jämfört med dem som fått placebo. Denna risk motsvarar en NNH på 6 (95 % KI, 5 till 9), (4 studier, 2 039 deltagare).

Vid värderingen av biverkningar vid användning av opioidanalgetika är det av vikt att beakta att ovan nämnda resultat är det som rapporterats från studier med kort behandlingstid. Vid längre tids behandling ökar risken för biverkningar. I en systematisk översikt där man studerat risken för biverkningar under medel- till långvarig behandling med opioider (2 veckor till 13 månaders längd, där de flesta studiernas uppföljningstid var mellan 6 till 16 veckor) av kroniskt, icke-malign smärta, rapporterades att 7,5 procent av dem som fick opioider utvecklade någon allvarlig biverkan och att 78 procent utvecklande någon biverkan totalt sett under behandlingsperioden [2].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen över systematiska översikter genererade 2 108 referenser inom området artros. Sökningen gjordes inom ramen för ett projekt där man sökte kunskap om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre, där man önskade avgränsa sig till en population med en medelålder över 60 år. I praktiken inkluderades alla översikter om läkemedelsbehandling vid smärta vid artros, dels då studiepopulationerna vid artros i systematiska översikter som regel är i genomsnitt 60 år eller äldre, dels därför att den genomsnittliga åldern inte alltid sammanräknats. Sökstrategin och resultaten bedömdes därmed vara adekvat för den mer generella frågeställningen om effekter av opioidbehandling vid artros. Vid granskning av sammanfattningarna bedömdes 74 systematiska översikter kunna vara relevanta och lästes i fulltext. Av dessa exkluderades 56 på grund av bristande relevans och 4 på grund av hög risk för snedvridning. Av de 14 återstående valdes en systematisk översikt från år 2014 ut för opioidbehandling vid artros [3]. Denna är en uppdatering av en systematisk översikt från år 2009 med samma frågeställning. Ingen av dessa översikter inkluderar opioiden tramadol [4].

I granskningen ingår även en systematisk översikt som specifikt utvärderat effekten av tramadol vid knä- och höftartros [1]. Denna översikt är från 2019 och återfanns i den uppdaterade sökningen som skedde i slutet av 2019. Den

nyare systematiska översikten ersätter den äldre som fanns i en tidigare version av detta underlag, liksom de i den äldre versionen enskilt rapporterade primärstudierna om effekter av tramadol [5].

Det gjordes även en uppdaterad sökning av primärstudier där en ny tillkommen publikation som undersökt effekter av tapentadol identifierades [6]. Denna primärstudie visade sig vid närmare granskning vara densamma som den i ClinicalTrials.gov indexerade NCT00486811-studien, som ingick i analysen av effekter av tapentadol i den systematiska översikt som detta underlag bygger på. Den tillkomna publicerade primärstudien tillför därmed ingen nya data och resultaten som rör tapentadol kommer från den systematiska översikten [3]. Inga andra relevanta primärstudier av andra opioider identifierades vid den uppdaterade litteratursökningen.

Slutsatserna som rör opioider (exklusive tramadol) och utfallet smärta baseras på totalt 8 275 individer och stratifierade analyser på olika preparat har gjorts på grupper omfattande 179 till 2 943 individer. Motsvarande siffror som rör utfallet funktion är totalt 3 553 individer med stratifierade analyser på olika preparat på grupper omfattande 169 till 680 individer. Slutsatserna som rör biverkningar baseras på tre studier och 681 deltagare för utfallet allvarliga biverkningar och nio studier med 4 898 deltagare för upplevelse av någon biverkan.

Författarna i översikten gjorde även subgruppsanalyser på effekten av opioider på smärta hos dem med enbart knäartros SMD  $-0,22$  (95 % KI,  $-0,41$  till  $-0,04$ ) (4 studier); enbart höftartros SMD  $-0,33$  (95 % KI,  $-0,93$  till  $0,28$ ) (2 studier) respektive hos grupper med knä eller höftartros SMD  $-0,29$  (95 % KI,  $-0,38$  till  $-0,20$ ) (16 studier).

Vid analysen av effekten där samtliga opioidpreparat ingår omräknades olika preparat i morfinekvalenter enligt följande: 10 mg peroral morfin bedömdes motsvara 65 mg peroral kodein, 2 mg peroral hydromorfon, 7,5 mg peroral oxikodon eller 25 mg peroral tapentadol. För transdermala depotberedningar bedömdes fentanyl 25 µg/timme motsvara 90 mg peroral morfin per dag och buprenorfin 10 µg/timme bedömdes motsvara 15 mg peroral morfin per dag. Flera olika doser och doseringsintervall förekom i primärstudierna. Någon genomsnittlig dos beräknades inte, men dosspannen för respektive preparat återges i tabellen.

Slutsatserna som rör tramadol och utfallet smärta baseras 3 972 individer och för utfallet funktion 2 550 individer. Motsvarande slutsatser som rör utfallen förekomst av någon biverkan respektive allvarliga biverkningar var 2 039 respektive 3 612 individer. Doserna tramadol i studierna låg mellan 37,5 mg till 400 mg och poolades av författarna eftersom resultaten var likvärdiga.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av opioider på livskvalitet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane och Prospero 2017-12-11 samt i Cochrane, Embase och Medline 2018-01.

Beskrivning	Antal SÖ
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2108
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	74 <sup>a</sup>
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

a) Totalt sett av alla översikter som undersökt läkemedelsbehandling vid artros

Resultat från uppdaterad litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane, Prospero, Embase och Medline under december 2019, januari och februari 2020. Primärstudier sökte i Cochrane, Prospero, och Medline under december 2019, januari och februari 2020 samt i Embase februari 2018. Den uppdaterade sökningen genomfördes inom projektet läkemedelsbehandling av smärta hos äldre. Sökresultaten speglar alla systematiska översikter och primärstudier som bedömdes, inte enbart för behandling med opioider.

Beskrivning	Antal SÖ	Antal primärstudier
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1740	4059
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	90 <sup>b</sup>	56 <sup>b</sup>
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1	1

b) Totalt sett av alla översikter respektive primärstudier som undersökt läkemedelsbehandling vid artros

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar och oönskade effekter	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Da Costa et al, 2014 [3]	Systematic review and meta-analyses including 22 RCT:s	Total of 8 275 participants with clinically or radiologically confirmed osteoarthritis in the knee or hip	I: Any type of opioid (except tramadol), oral or transdermal including stratified analyses for buprenorphine, codeine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone  C: Placebo/no intervention  Buprenorphine dose range in primary studies: 5–20 µg/hour  Codeine dose range in primary studies: 180–200 mg daily  Fentanyl dose range in primary studies: 25 µg/hour  Hydromorphone dose range in primary studies: 4–32 mg daily  Morphine dose range in primary studies: 30–40 mg daily	All opioids: SMD –0.28 (95% CI, –0.35 to –0.20)  Buprenorphine SMD –0.19 (95% CI, –0.30 to –0.09)  Codeine: SMD –0.51 (95% CI, –1.01 to –0.01)  Fentanyl: SMD –0.22 (95% CI, –0.42 to –0.03)  Hydromorphone: SMD 0.04 (95% CI, –0.19 to 0.28)  Morphine: SMD –0.25 (95% CI, –0.42 to –0.09)  Oxycodone:	All opioids: SMD –0.26 (95% CI, –0.35 to –0.17)  Buprenorphine SMD –0.23 (95% CI, –0.40 to –0.05)  Codeine: SMD –0.42 (95% CI, –0.74 to –0.10)  Fentanyl: SMD –0.28 (95% CI, –0.48 to –0.09)  Morphine: SMD –0.20 (95% CI, –0.38 to –0.02)  Oxycodone:	All opioids: RR 1.49 (95% CI, 1.35 to 1.63)  Buprenorphine: RR 1.25 (95% CI, 1.09 to 1.42)  Codeine: RR 1.28 (95% CI, 0.94 to 1.75)  Fentanyl: RR 1.55 (95% CI, 1.33 to 1.81)  Morphine: RR 1.10 (95% CI, 0.89 to 1.35)  Oxycodone:	SBU rating or risk of bias in systematic review: low risk of bias (ROBIS)  Author's judgement: Six trials (27%) reported both adequate sequence generation and adequate allocation concealment, two only adequate sequence generation. Twelve studies had low quality of reporting hampering judgements about sequence generation and concealment of allocation. Seventeen studies reported using ITT-analysis, but only one	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar och oönskade effekter	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			<p>Oxycodone dose range in primary studies: 10–100 mg daily</p> <p>Tapendatol dose range in primary studies: 100–500 mg daily</p>	<p>SMD –0.31 (95% CI, –0.47 to –0.15)</p> <p>Tapendatol: SMD – 0.31 (95% CI, –0.46 to –0.16)</p>	<p>SMD –0.30 (95% CI, –0.58 to –0.01)</p> <p>Tapendatol: SMD –0.15 (95% CI, –0.45 to 0.16)</p>	<p>RR 1.69 (95% CI, 1.47 to 1.95)</p> <p>Tapendatol: RR 1.39 (95% CI, 1.17 to 1.66)</p>	<p>were considered using it at end of treatment.</p> <p>Large variety of drop outs in both experimental groups and control groups for both pain and function.</p> <p>Most primary studies were funded by industry.</p>	
Toupin April et al. 2919 [1]	<p>Systematic review and meta-analyses including 22 RCTs.</p> <p>Follow up range 1-12 weeks. Mean follow-up time 8 weeks.</p>	Total of 6 496 participants with clinically or radiologically confirmed osteoarthritis in any joint.	<p>Intervention: tramadol alone or tramadol in combination with another analgesic. Seventeen studies evaluated tramadol alone and five evaluated tramadol plus acetaminophen. The dose of tramadol ranged from 37.5 mg to 400 mg and were pooled since the results were similar.</p> <p>Controls 2625 participants randomized to pla-</p>	<p>VAS (0-100)</p> <p>- 4 % absolute improvement (95 % CI, -3 % to -5 %). Corresponds to 4 mm better improvement with tramadol (95 % CI, 3 to 5)</p> <p>SMD: –0.25 (95% CI –0.32 to –0.18)</p>	<p>WOMAC (0-1700)</p> <p>- 4 % absolute improvement (95 % CI, -2 % to -6 %). Corresponds to 4 units better improvement with tramadol (95 % CI, 2 to 6) on a standardized WOMAC scale 0-100.</p> <p>SMD: –0.20 (95% CI –0.29 to –0.12)</p>	<p>Any adverse events: RR 1.34 (95% CI, 1.24 to 1.46)</p> <p>Serious adverse events: Risk ratio: 1.78 (95% CI, 1.11 to 2.84)</p>	<p>SBU rating or risk of bias in systematic review: low risk of bias (ROBIS)</p>	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Biverkningar och oönskade effekter	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			cebo or active control. Thirteen studies used placebo					

VAS = Visual analogue scale; WOMAC= The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

### Summering av effekt och evidensstyrka för opioider (exklusive tramadol)

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta alla opioider	8 275 (22), [3]	SMD -0,28 (95 % KI, -0,35 till -0,20)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtlindring	Risk för snedvridning (-1)	b + f  Författarnas bedömning: hög tillförlitlighet
Smärta buprenorfin	1 401 (4), [3]	SMD -0,19 (95 % KI, -0,30 till -0,09)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten smärtlindring	Risk för snedvridning (-2)	a + b
Smärta kodein	179 (3), [3]	SMD -0,51 (95 % KI, -1,01 till -0,01)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Måttlig smärtlindring	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	a + b + c
Smärta fentanyl	399 (1), [3]	SMD -0,22 (95 % KI, -0,42 till -0,03)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten smärtlindring	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	a + c + d
Smärta hydromorfon	275 (1), [3]	SMD 0,04 (95 % KI, -0,19 till 0,28)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-2) Precision (-1)	a + b + c + d

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta morfin	638 (2), [3]	SMD -0,25 (95 % KI, -0,42 till 0,09)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten smärtlindring	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	b + c
Smärta oxikodon	2 943 (10), [3]	SMD -0,31 (95 % KI, -0,47 till -0,15)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtlindring	Risk för snedvridning (-) Heterogenitet (-)	b + e
Smärta tapentadol	1 795 (4), [3]	SMD -0,31 (95 % KI, -0,46 till -0,16)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Liten smärtlindring	Risk för snedvridning (-1)	b
Funktion alla opioider	3 553 (12), [3]	SMD -0,26 (95 % KI, -0,35 till -0,17)	Hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕ Liten funktionsförbättring		Författarnas bedömning: hög tillförlitlighet
Funktion buprenorfin	524 (2), [3]	SMD -0,23 (95 % KI, -0,40 till -0,05)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten funktionsförbättring	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	b + c
Funktion kodein	169 (2), [3]	SMD -0,42 (95 % KI, -0,74 till -0,10)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-2) Precision (-1)	a + b + c + d
Funktion fentanyl	399 (1), [3]	SMD -0,28 (95 % KI, -0,48 till -0,09)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten funktionsförbättring	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	b + d
Funktion morfin	638 (2), [3]	SMD -0,20 (95 % KI, -0,38 till -0,02)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten funktionsförbättring	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	b + c

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Funktion oxikodon	680 (4), [3]	SMD -0,30 (95 % KI, -0,58 till -0,01)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Liten funktionsförbättring	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1) Heterogenitet (-) <sup>h</sup>	b + c + e + h
Funktion tapendatol	520 (2), [3]	SMD -0,15 (95 % KI, -0,45 till 0,16)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) Heterogenitet (-1) Precision (-2)	b + c + d + e
Biverkningar alla opioider	4 898 (10), [3]	RR 1,49 (95 % KI, 1,35 till 1,63)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Risk för biverkan	Risk för snedvridning (-1)	b

- a) Av drag för risk för snedvridning på grund av oklar slumpfördelning/allokering i flera ingående studier b) av drag för risk för snedvridning på grund av att ITT-analys inte använts eller osäkert om den använts i flera studier. c) av drag för bristande precision på grund av brett konfidensintervall d) analys baseras på en eller få mindre studier e) bristande heterogenitet – skillnad i estimat och konfidensintervall mellan studier överlappar ej f) trattdiagram och Eggers-test talar för publikationsbias g) av drag gör för -0,5 poäng för heterogenitet och -0,5 poäng för bristande precision



### Summering av effekt och evidensstyrka för tramadol

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta	3 972 (8), [1]	Genomsnittlig smärta 54,3 poäng <sup>a</sup>	Smärtlindring <sup>a</sup> : 4 poäng (95 % KI 3–5)	SMD: -0,25 (95 % KI -0,32 till -0,18)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Smärtlindring	Risk för snedvridning (-1)	b
Funktion	2 550 (5), [1]	Genomsnittlig funktion 1059 poäng <sup>c</sup>	Funktionsförbättring <sup>c</sup> : 68 poäng (95 % KI 41 till 99)	SMD: -0,20 (95 % KI -0,29 till -0,12)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Funktionsförbättring	Risk för snedvridning (-1)	b
Biverkningar, lindriga	2 039 (4), [1]	Andel som upplevt biverkan i kontrollgruppen: 49,2 %	Lindriga biverkningar: NNH: 6 (95 % KI, 5 till 9)	Lindriga biverkningar: RR 1,34 (95 % KI, 1,24 till 1,46)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Risk för lindrig biverkan	Risk för snedvridning (-1)	b
Biverkningar, allvariga	3 612 (7), [1]	Andel som upplevt allvarig biverkan i kontrollgruppen: 1,9 %	Allvarliga biverkningar, NNH: 68 (95 % KI 29 to 477)	Allvarliga biverkningar: RR 1,78 (95 % KI, 1,11 till 2,84)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Risk för allvarig biverkan	Risk för snedvridning (-1) Precision (-1)	b + d

a) VAS-skala 0–100 där 0= ingen smärta.

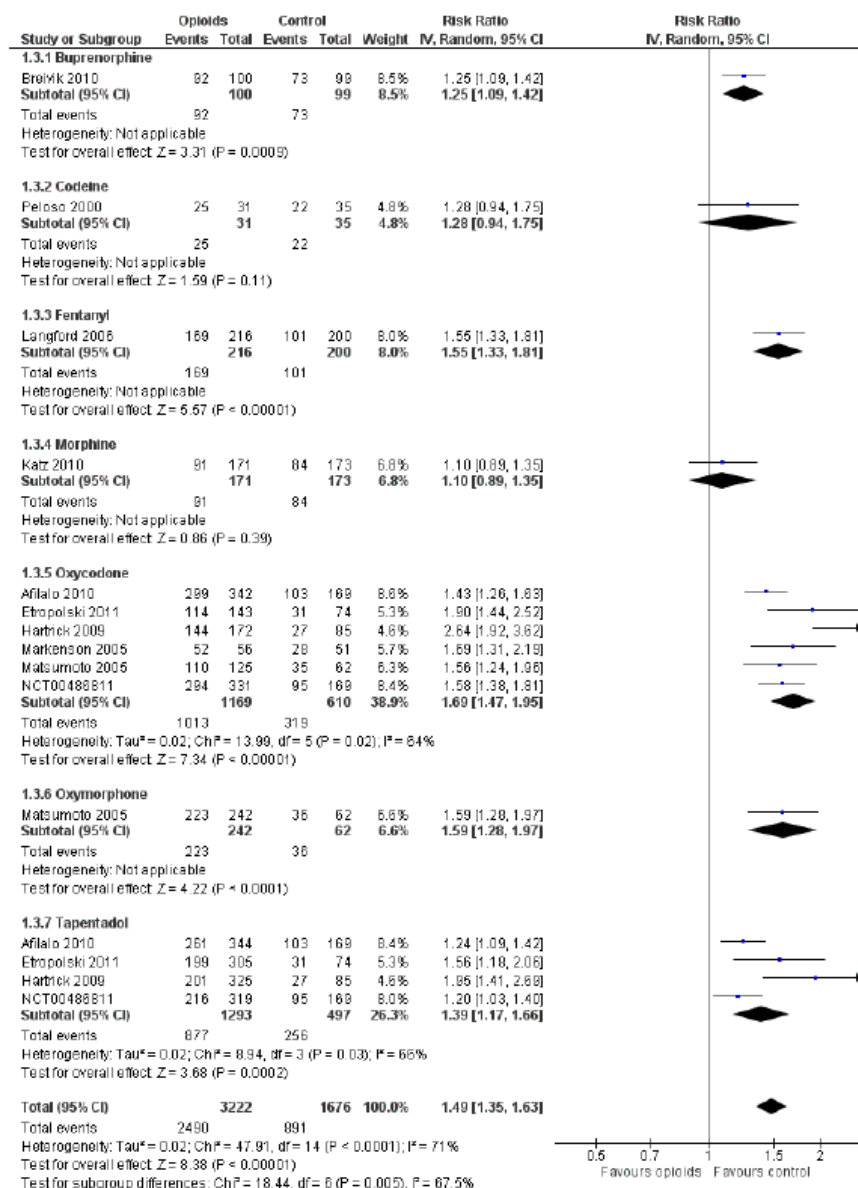
b) Avdrag för risk för snedvridning på grund av att alla ingående primärstudier hade minst en av följande: oklar allokering, oklar bländning, inkomplett data, oklar randomisering).

c) WOMAC funktionskala (0–1700).

d) Avdrag för risk för snedvridning på grund av bristande brett konfidensintervall.

Metaanalys från da Costa et al. [3] över den relativa risken av någon biverkan.

**Figure 9. Forest plot of 10 trials comparing participants experiencing any adverse event between any opioid and control (placebo or no intervention). Values on x axis denote risks ratios. The plot is stratified according to type of opioid. Matsumoto 2005, Hartrick 2009, Afialo 2010, Etropolski 2011, and NCT00486811 contributed with two comparisons and the number of participants in the placebo group was halved to avoid duplicate counting of participants when including both comparisons in the overall meta-analysis.**



## Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 December 2017 (CDSR, DARE, HTA)

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4657
2. osteoarthritis:ti (Word variations have been searched)	4895
3. 1 OR 2	6995
<b>Combined sets</b>	
4. 3	CDSR/81 DARE/32 4 HTA/97

Cochrane Library via Wiley 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
5. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4676
6. osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9824
7. 1 OR 2	9824
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
8. MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2158
9. 4 OR 5	7159
10. 4 OR 5	7159
<b>Intervention: NSAID</b>	
11. MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	5030
12. MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1552
13. MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees	613
14. MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees	1341
15. MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	886
16. MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	451
17. MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees	535
18. ("acetylsalicylicacid" OR "2-(Acetyloxy)benzoicAcid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprium OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac	24633

OR diclofenac OR dichlofenal OR "diclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropioicin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebrex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relief OR reliefex OR mebutan OR "RhoXal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucox).ab,kf,kw,ti.

19. 7-14 (OR) 25633

**Intervention: Opioides**

20. MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees 798  
 21. MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees 44  
 22. MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees 1183  
 23. MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees 116  
 24. MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees 511  
 25. MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees 216  
 26. MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees 3945  
 27. MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees 1089  
 28. MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees 4422  
 29. MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees 824  
 30. MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees 1059

morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidone or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadololdolgit or tramadolhameln or tramadolol or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

31. 16-27 (OR) 27258

**Limits: publication year**

32. 1990-2018 28152

**Combined sets**

		544
<b>34.</b>	3 AND 6 AND 29	<b>CDSR/10</b> <b>DARE/5</b> <b>HTA/0</b> 1297
<b>35.</b>	3 AND 15 AND 29	<b>CDSR/19</b> <b>DARE/10</b> <b>HTA/7</b> 308
<b>36.</b>	3 AND 28 AND 29	<b>CDSR/7</b> <b>DARE/3</b> <b>HTA/0</b>

**PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12 December 2017**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. (osteoarthritis):TI,HA,KW	<b>284</b>

**Embase via Elsevier 15 January 2018**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/exp	110,228
2. 'osteoarthritis therapy'/exp	143
3. 'osteoarthritis pain'/exp	26
4. osteoarthr*:ab,ti,de,kw or 'degenerative arthrit*':ab,ti,de,kw or 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw	125,813
5. 1-4 (OR)	132,479
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
6. 'paracetamol'/exp	79,071
7. 'cocodamol'/exp	1,479
8. 'oxycodone plus paracetamol'/exp	1,319
9. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp	1,260
10. 'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp	953
11. (acetaminophen:ab,ti,kw,de or paracetamol:ab,ti,kw,de or acetaminophen:ab,ti,kw,de or hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de or apap:ab,ti,kw,de or 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de or 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de or 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de or acetam-	85,194

	idophenol:ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de or acephen:ab,ti,kw,de or acetaco:ab,ti,kw,de or tylenol:ab,ti,kw,de or 'anacin 3':ab,ti,kw,de or anacin3:ab,ti,kw,de or datril:ab,ti,kw,de or panadol:ab,ti,kw,de or acamol:ab,ti,kw,de or algotropyll):ab,ti,kw,de	
12.	6-11 (OR)	85,719
<b>Intervention: NSAIDs</b>		
13.	'acetylsalicylic acid'/exp/mj	56,860
14.	'diclofenac'/exp/mj	9,868
15.	'diclofenac potassium'/exp/mj	215
16.	'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj	44
17.	'piroxicam'/exp/mj	3,849
18.	'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj	74
19.	'cinnoxicam'/exp/mj	47
20.	'ibuprofen'/exp/mj	12,354
21.	'naproxen'/exp/mj	7,109
22.	'ketoprofen'/exp/mj	4,204
23.	'ketoprofen lysine'/exp/mj	63
24.	'celecoxib'/exp/mj	4,336
	'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw or '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw or aspirin:ab,ti,kw or acylpyrin:ab,ti,kw or aloxiprimum:ab,ti,kw or colfarit:ab,ti,kw or dispril:ab,ti,kw or easprin:ab,ti,kw or ecotrin:ab,ti,kw or endosprin:ab,ti,kw or magnecyl:ab,ti,kw or micristin:ab,ti,kw or polopirin:ab,ti,kw or polopiryna:ab,ti,kw or solprin:ab,ti,kw or solupsan:ab,ti,kw or zorprin:ab,ti,kw or acetysal:ab,ti,kw or diclophenac:ab,ti,kw or dicrofenac:ab,ti,kw or dichlofenal:ab,ti,kw or 'diclonate p':ab,ti,kw or feloran:ab,ti,kw or voltarol:ab,ti,kw or novapirina:ab,ti,kw or orthofen:ab,ti,kw or ortofen:ab,ti,kw or orthophen:ab,ti,kw or voltaren:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or piroxicam:ab,ti,kw or feldene:ab,ti,kw or reutenox:ab,ti,kw or artriunic:ab,ti,kw or 'novo-tenoxicam':ab,ti,kw or mobiflex:ab,ti,kw or tilcotil:ab,ti,kw or 'apo-tenoxicam':ab,ti,kw or tenoxicam:ab,ti,kw or reumoxicam:ab,ti,kw or miloxicam:ab,ti,kw or movalis:ab,ti,kw or uticox:ab,ti,kw or mobic:ab,ti,kw or mobicox:ab,ti,kw or mobec:ab,ti,kw or masflex:ab,ti,kw or movicox:ab,ti,kw or parocin:ab,ti,kw or meloxicam:ab,ti,kw or ibumetin:ab,ti,kw or ibuprofen:ab,ti,kw or motrin:ab,ti,kw or nuprin:ab,ti,kw or rufen:ab,ti,kw or salprofen:ab,ti,kw or 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw or 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw or 'traumadolgit gel':ab,ti,kw or brufen:ab,ti,kw or methoxypropioicin:ab,ti,kw or anaprox:ab,ti,kw or naproxen:ab,ti,kw or aleve:ab,ti,kw or proxen:ab,ti,kw or synflex:ab,ti,kw or naprosin:ab,ti,kw or naprosyn:ab,ti,kw or 'naproxenate sodium':ab,ti,kw or 'benzoylhydratropic acid':ab,ti,kw or '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw or profenid:ab,ti,kw or alrheumum:ab,ti,kw or orudis:ab,ti,kw or alrheumat:ab,ti,kw or dexibuprofen:ab,ti,kw or 's ibuprofen':ab,ti,kw or badyket:ab,ti,kw or ketesse:ab,ti,kw or sympal:ab,ti,kw or quiralam:ab,ti,kw or quirgel:ab,ti,kw or adolquir:ab,ti,kw or enangel:ab,ti,kw or keral:ab,ti,kw or enantyum:ab,ti,kw or ketoprofen:ab,ti,kw or dexketoprofen:ab,ti,kw or celcoxib:ab,ti,kw or celebrex:ab,ti,kw or etoricoxib:ab,ti,kw or arcoxia:ab,ti,kw or nabumetone:ab,ti,kw or arthrxan:ab,ti,kw or 'gen-nabumetone':ab,ti,kw or listran:ab,ti,kw or relafen:ab,ti,kw or relif:ab,ti,kw or relifex:ab,ti,kw or mebutan:ab,ti,kw or 'rhexal-nabumetone':ab,ti,kw or 'apo-nabumetone':ab,ti,kw or celecoxib:ab,ti,kw or nabucox:ab,ti,kw	123,473
25.		
26.	13-25 (OR)	152,362
<b>Intervention: Opioides</b>		
27.	'buprenorphine'/exp/mj	5,650
28.	'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj	451

29.	'codeine'/exp/mj	6,530
30.	'cocodamol'/exp/mj	150
31.	'hydrocodone'/exp/mj	644
32.	'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj	82
33.	'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj	3
34.	'oxycodone'/exp/mj	2,693
35.	'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj	173
36.	'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj	19
37.	'hydromorphone'/exp/mj	1,710
38.	'pethidine'/exp/mj	9,972
39.	'fentanyl'/exp/mj	16,456
40.	'tramadol'/exp/mj	3,883
41.	'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	94
42.	'methadone'/exp/mj	13,399
43.	'codeine phosphate'/exp/mj	384
44.	'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj	1
45.	'morphine'/exp/mj morphia:ab,kw,ti or morphine:ab,kw,ti or pentahydrate:ab,kw,ti or 'ms contin':ab,kw,ti or 'oramorph sr':ab,kw,ti or duramorph:ab,kw,ti or dihydromorphinone:ab,kw,ti or hydromor- phon:ab,kw,ti or palladone:ab,kw,ti or laudacon:ab,kw,ti or dilaudid:ab,kw,ti or hydromor- phone:ab,kw,ti or dihydrone:ab,kw,ti or oxycone:ab,kw,ti or dihydrohydroxyco- deinone:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or eucodal:ab,kw,ti or theocodin:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or oxycontin:ab,kw,ti or pancodine:ab,kw,ti or dinarkon:ab,kw,ti or oxi- conum:ab,kw,ti or cetobemidon:ab,kw,ti or ketobemidone:ab,kw,ti or pethidine:ab,kw,ti or fentanyl:ab,kw,ti or isonipeccain:ab,kw,ti or dolsin:ab,kw,ti or dolosal:ab,kw,ti or dolin:ab,kw,ti or 'operidine epj-i':ab,kw,ti or 'operidine epj i':ab,kw,ti or dolantin:ab,kw,ti or dolargan:ab,kw,ti or meperidine:ab,kw,ti or lidol:ab,kw,ti or lydol:ab,kw,ti or demerol:ab,kw,ti or dolcontral:ab,kw,ti or burenorphine:ab,kw,ti or tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or noblignan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradol- puren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tra- madorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tra- madolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zy- dol:ab,kw,ti or tramadololgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti or phentanyl:ab,kw,ti or fentanest:ab,kw,ti or dentanyl:ab,kw,ti or subli- maze:ab,kw,ti or duragesic:ab,kw,ti or durogesic:ab,kw,ti or fentora:ab,kw,ti or bu- prenex:ab,kw,ti or prefin:ab,kw,ti or subutex:ab,kw,ti or buprex:ab,kw,ti or temgesic:ab,kw,ti or buprenorphine:ab,kw,ti or 'n methylmorphine':ab,kw,ti or iso- codeine:ab,kw,ti or codeine:ab,kw,ti or ardinex:ab,kw,ti or biodone:ab,kw,ti or dolo- phine:ab,kw,ti or metadol:ab,kw,ti or metasedin:ab,kw,ti or symoron:ab,kw,ti or metha- done:ab,kw,ti or methadose:ab,kw,ti or methex:ab,kw,ti or phenadone:ab,kw,ti or physeptone:ab,kw,ti or phymet:ab,kw,ti or pinadone:ab,kw,ti or amidone:ab,kw,ti or methaddict:ab,kw,ti	116,432
47.	27-46 (OR)	142,899
<b>Study types: systematic reviews, meta analysis</b>		
48.	'systematic review'/de	152,918

49.	'meta analysis'/de	135,448
50.	[cochrane review]/lim	16,750
51.	'review'/exp AND [1990-2007]/py	1,125,723
52.	(systematic* NEXT/3 (review* or overview)):ti,ab or (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab or (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab or (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	252,153
53.	48-52 (OR)	1,401,730
54.	53 NOT ('editorial'/it or 'erratum'/it or 'letter'/it or 'note'/it)	1,386,319

**Limits: language, publication year**

55.	(([danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [1990-2018]/py	
-----	---	--

**Combined sets**

56.	5 AND 12 AND 54 AND 55	677
57.	5 AND 26 AND 54 AND 55	514
58.	5 AND 47 AND 54 AND 55	118

**Medline via OvidSP 15 January 2018**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. exp osteoarthritis/	60190
2. (osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease").ab,kf,kw,ti.	69090
3. 1 or 2	
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
4. exp Acetaminophen/	17829
(acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acetphen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropyl).ab,kf,kw,ti.	24353
5. 4 or 5	27776
<b>Intervention: NSAIDs</b>	
7. Aspirin/ or exp Diclofenac/ or exp Piroxicam/ or exp Ibuprofen/ or exp Naproxen/ or exp Ketoprofen/ or exp Celecoxib/	72693
("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobecor masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or motrin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropiocin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylhydratropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid"	92618



	or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-ibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or ketesse or sympal or quiralam or quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or mebutan or "RhoXal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabucox).ab,kf,kw,ti.	
9.	7 or 8	110679
<b>Intervention: Opioides</b>		
10.	buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ (morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidone or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict).ab,kf,kw,ti.	80392
11.		94188
12.	10 or 11	112158
<b>Study types: systematic reviews, meta analysis</b>		
13.	Publication type: meta analysis or systematic reviews	
<b>Limits: publication year, language</b>		
14.	(yr="1990 - 2018") and (danish or english or norwegian or swedish)	
<b>Combined sets</b>		
15.	<b>3 AND 6 AND 13 AND 14</b>	<b>111</b>
16.	<b>3 AND 9 AND 13 AND 14</b>	<b>174</b>
17.	<b>3 AND 12 AND 13 AND 14</b>	<b>35</b>

**Cochrane Library via Wiley 11 April 2018 (CENTRAL)**  
**Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4754
2. osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) NEXT/1 (noduli))	10167

3.	1 OR 2	10167
<b>Intervention: Tramadol</b>		
4.	MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	831
5.	tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol	2616
6.	4 OR 5	2616
<b>Limits: publication year</b>		
7.	Publication Year from 2005 to 2012	
<b>Combined sets</b>		
8.	3 AND 6 AND 7	<b>Central/ 31</b>

### Embase via Elsevier 11 April 2018

#### Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

Search terms	Items found	
<b>Population: Osteoarthritis</b>		
1.	'osteoarthritis'/exp	112,636
2.	'osteoarthritis therapy'/exp	143
3.	'osteoarthritis pain'/exp	26
4.	osteoarthr*:ab,kw,ti,de or 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de or 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de or coxarthr*:ab,kw,ti,de or gonarthr*:ab,kw,ti,de or ((heberdens or bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de	129,701
5.	1-4 (OR)	136,440
<b>Intervention: Tramadol</b>		
6.	'tramadol'/exp/mj	3,931
7.	'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	95
8.	tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or ultracet:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadoldolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti	7,909
9.	6-8 (OR)	8,350

<b>Study types: randomised controlled trials<sup>5</sup></b>		
10.	'crossover procedure':de or 'double-blind procedure':de or 'randomized controlled trial':de or 'single-blind procedure':de or random*:de,ab,ti or factorial*:de,ab,ti or crossover*:de,ab,ti or ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) or placebo*:de,ab,ti or ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or assign*:de,ab,ti or allocat*:de,ab,ti or volunteer*:de,ab,ti	2,217,904
<b>Limits: publication date, language, human studies</b>		
11.	[[danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [2005-2012]/py	
12.	'animal'/exp NOT 'human'/exp	5,022,081
<b>Combined sets</b>		
13.	5 AND 9	464
14.	(10 AND 11 AND 13) NOT 12	124

### Medline via OvidSP 11 April 2018

#### Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1.	exp osteoarthritis/ 54640
2.	((osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*) or ((heberdens or bochards) adj1 (noduli))).ab,kf,kw,ti. 65547
3.	1 or 2 82000
<b>Intervention: Tramadol</b>	
4.	exp Tramadol/ 2726 (tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or trama-dorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol).ab,kf,kw,ti. or ultracet.nm.
5.	4384
6.	4 or 5 4674
<b>Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications)</b>	
7.	((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.) 2789828
<b>Limits: publication year, language</b>	
8.	(yr="2005- 2012" and (danish or english or norwegian or swedish))
<b>Combined sets</b>	
9.	3 AND 6 195
10.	7 AND 8 AND 9 46

<sup>5</sup> 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

## Uppdaterad litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 8 January 2020

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	6680
2. osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16569
3. 1 or 2	16569
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
4. MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datril or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2992
5. 4 or 5	10109
6. 4 or 5	10109
<b>Intervention: NSAID</b>	
7. MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	5540
8. MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1852
9. MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees	649
10. MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees	1830
11. MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	1094
12. MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	542
13. MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees	871
14. MeSH descriptor: [Ketorolac] explode all trees	805
15. MeSH descriptor: [Meloxicam] explode all trees ("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprium or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or motrin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropioicin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylhydratropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or sibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or ketesse or sympal or quiralam or quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone	214
16. 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	30873

	or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or mebutan or "RhoXal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabucox) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
17.	7-16 (OR)	31559
<b>Intervention: Opioides</b>		
18.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	1044
19.	MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees	11
20.	MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees	1606
21.	MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees	202
22.	MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees	845
23.	MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees	342
24.	MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees	4749
25.	MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees	1138
26.	MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees	5289
27.	MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	1070
28.	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1189
29.	MeSH descriptor: [Tapentadol] explode all trees	60
	morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodeinone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or framundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or firal or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadol-dolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or framex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
30.		39300
31.	18-30 (OR)	40374
<b>Limits: publication year</b>		
32.	1990-2020	
<b>Combined sets<sup>6</sup></b>		
33.	<b>3 AND 6 AND 32</b>	<b>1337 CDSR/83 Protocols/15</b>

<sup>6</sup> Databaserna DARE och HTA ingår inte längre i Cochrane Library och ingick inte i uppdateringssökningen i Cochrane Library.

34.	3 AND 17 AND 32	DARE/5 HTA/0 1918 CDSR/18 Pro- tocols/0 DARE/10 HTA/7 622 CDSR/7
35.	3 AND 31 AND 32	Pro- tocols/0 DARE/3 HTA/0

PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12 December 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. (osteoarthritis):TI,HA,KW	293

Embase via Elsevier 20 December 2019

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/exp	127,379
2. 'osteoarthritis therapy'/exp	143
3. 'osteoarthritis pain'/exp	30
4. osteoarthr*:ab,ti,de,kw OR 'degenerative arthrit*':ab,ti,de,kw OR 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw	146,518
5. 1-4 (OR)	153,829
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
6. 'paracetamol'/exp	88,23
7. 'cocodamol'/exp	1,603
8. 'oxycodone plus paracetamol'/exp	1,516
9. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp	1,374
10. 'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp	964
11. (acetaminophen:ab,ti,kw,de OR paracetamol:ab,ti,kw,de OR acetaminophen:ab,ti,kw,de OR hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de OR apap:ab,ti,kw,de OR 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de OR 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de	95,672

OR 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de OR acetamidophenol:ab,ti,kw,de OR 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de OR 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de OR acephen:ab,ti,kw,de OR acetaco:ab,ti,kw,de OR tylenol:ab,ti,kw,de OR 'anacin 3':ab,ti,kw,de OR anacin3:ab,ti,kw,de OR datril:ab,ti,kw,de OR panadol:ab,ti,kw,de OR acamol:ab,ti,kw,de OR algotro-  
pyl):ab,ti,kw,de

12. 6-11 (OR) 85,719

**Intervention: NSAIDs**

13. 'acetylsalicylic acid'/exp/mj 59,819
14. 'diclofenac'/exp/mj 10,537
15. 'diclofenac potassium'/exp/mj 229
16. 'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj 44
17. 'piroxicam'/exp/mj 3,933
18. 'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj 76
19. 'cinnoxicam'/exp/mj 47
20. 'ibuprofen'/exp/mj 13,190
21. 'naproxen'/exp/mj 7,371
22. 'ketoprofen'/exp/mj 4,340
23. 'ketoprofen lysine'/exp/mj 68
24. 'celecoxib'/exp/mj 4,753
25. 'ketorolac'/exp/mj 1,885
26. 'tenoxicam'/exp/mj 635
27. 'meloxicam'/exp/mj OR 'florfenicol plus meloxicam'/exp/mj 1,530
28. 'ketorolac trometamol plus phenylephrine'/exp/mj OR 'ketorolac trometamol'/exp/mj 805
29. 'dexibuprofen'/exp/mj 106
30. 'dexketoprofen'/exp/mj OR 'dexketoprofen plus tramadol'/exp/mj 282
31. 'parecoxib'/exp/mj 511
32. 'etoricoxib'/exp/mj 653
33. 'nabumetone'/exp/mj 473
34. 'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw OR '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw OR aspirin:ab,ti,kw OR acylpyrin:ab,ti,kw OR aloxiprimum:ab,ti,kw OR colfarit:ab,ti,kw OR dispril:ab,ti,kw OR easprin:ab,ti,kw OR ecotrin:ab,ti,kw OR endosprin:ab,ti,kw OR magnecyl:ab,ti,kw OR micristin:ab,ti,kw OR polopirin:ab,ti,kw OR polopirynda:ab,ti,kw OR solprin:ab,ti,kw OR solupsan:ab,ti,kw OR zorprin:ab,ti,kw OR acetysal:ab,ti,kw OR diclophenac:ab,ti,kw OR diclofenac:ab,ti,kw OR dichlofenal:ab,ti,kw OR 'diclonate p':ab,ti,kw OR feloran:ab,ti,kw OR voltarol:ab,ti,kw OR novapirina:ab,ti,kw OR orthofen:ab,ti,kw OR ortofen:ab,ti,kw OR orthophen:ab,ti,kw OR voltaren:ab,ti,kw OR diclofenac:ab,ti,kw OR piroxicam:ab,ti,kw OR feldene:ab,ti,kw OR reutenox:ab,ti,kw OR artriunic:ab,ti,kw OR 'novo-tenoxicam':ab,ti,kw OR mobiflex:ab,ti,kw OR tilcotil:ab,ti,kw OR 'apo-tenoxicam':ab,ti,kw OR tenoxicam:ab,ti,kw OR reumoxicam:ab,ti,kw OR miloxicam:ab,ti,kw OR movalis:ab,ti,kw OR uticox:ab,ti,kw OR mobic:ab,ti,kw OR mobicox:ab,ti,kw OR mobec:ab,ti,kw OR masflex:ab,ti,kw OR movicox:ab,ti,kw OR parocin:ab,ti,kw OR meloxicam:ab,ti,kw OR ibumetin:ab,ti,kw OR ibuprofen:ab,ti,kw OR motrin:ab,ti,kw OR nuprin:ab,ti,kw OR rufen:ab,ti,kw OR salprofen:ab,ti,kw OR 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw OR 'trauma dolgit' 137,966

gel':ab,ti,kw OR 'traumadolgit gel':ab,ti,kw OR brufen:ab,ti,kw OR methoxypropiocin:ab,ti,kw OR anaprox:ab,ti,kw OR naproxen:ab,ti,kw OR alev e:ab,ti,kw OR proxen:ab,ti,kw OR synflex:ab,ti,kw OR naprosin:ab,ti,kw OR naprosyn:ab,ti,kw OR 'naproxenate sodium':ab,ti,kw OR 'benzoylhydrotropic acid':ab,ti,kw OR '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw OR profenid:ab,ti,kw OR alrheumum:ab,ti,kw OR orudis:ab,ti,kw OR alrheumat:ab,ti,kw OR dexibuprofen:ab,ti,kw OR 's ibuprofen':ab,ti,kw OR badyket:ab,ti,kw OR ketesse:ab,ti,kw OR sympal:ab,ti,kw OR quiralam:ab,ti,kw OR quirgel:ab,ti,kw OR adolquir:ab,ti,kw OR enangel:ab,ti,kw OR keral:ab,ti,kw OR enantyum:ab,ti,kw OR ketoprofen:ab,ti,kw OR dexketoprofen:ab,ti,kw OR celcoxib:ab,ti,kw OR celebrex:ab,ti,kw OR etoricoxib:ab,ti,kw OR arcoxia:ab,ti,kw OR nabumetone:ab,ti,kw OR arthran:ab,ti,kw OR 'gen-nabumetone':ab,ti,kw OR listran:ab,ti,kw OR relafen:ab,ti,kw OR relif:ab,ti,kw OR relifex:ab,ti,kw OR mebutan:ab,ti,kw OR 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw OR 'apo-nabumetone':ab,ti,kw OR celecoxib:ab,ti,kw OR nabucox:ab,ti,kw

35. 13-34 (OR) 170, 180

**Intervention: Opioides**

36. 'buprenorphine'/exp/mj 6,425  
 37. 'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj 582  
 38. 'codeine'/exp/mj 6,686  
 39. 'cocodamol'/exp/mj 156  
 40. 'hydrocodone'/exp/mj 719  
 41. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj 89  
 42. 'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj 3  
 43. 'oxycodone'/exp/mj 3,068  
 44. 'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj 183  
 45. 'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj 19  
 46. 'hydromorphone'/exp/mj 1,845  
 47. 'pethidine'/exp/mj 10,015  
 48. 'fentanyl'/exp/mj 17,310  
 49. 'tramadol'/exp/mj 4,304  
 50. 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj 102  
 51. 'methadone'/exp/mj 14,055  
 52. 'codeine phosphate'/exp/mj 390  
 53. 'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj 1  
 54. 'morphine'/exp/mj 46,853  
 55. 'ketobemidone'/exp/mj 207  
 56. 'tapentadol'/exp/mj 611  
 morphia:ab,kw,ti OR morphine:ab,kw,ti OR pentahydrate:ab,kw,ti OR 'ms contin':ab,kw,ti OR 'oramorph sr':ab,kw,ti OR duramorph:ab,kw,ti OR dihydromorphinone:ab,kw,ti OR hydromorphon:ab,kw,ti OR palladone:ab,kw,ti OR laudacon:ab,kw,ti OR dilaudid:ab,kw,ti OR hydromorphone:ab,kw,ti OR dihydron:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR eucodal:ab,kw,ti OR theocodin:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR oxycontin:ab,kw,ti OR pancodine:ab,kw,ti OR dinarkon:ab,kw,ti OR oxiconum:ab,kw,ti OR cetobemidon:ab,kw,ti OR ketobemidone:ab,kw,ti OR pethidine:ab,kw,ti OR fentanyl:ab,kw,ti OR isonipeccain:ab,kw,ti OR dolsin:ab,kw,ti OR dolosal:ab,kw,ti OR dolin:ab,kw,ti OR 'operidine epj-i':ab,kw,ti OR 'operidine epj i':ab,kw,ti OR dolantin:ab,kw,ti

57. 129, 134



OR dolargan:ab,kw,ti OR meperidine:ab,kw,ti OR lidol:ab,kw,ti OR lydol:ab,kw,ti OR demerol:ab,kw,ti OR dolcontral:ab,kw,ti OR burenorphine:ab,kw,ti OR tramadol:ab,kw,ti OR tapentadol:ab,kw,ti OR tramundin:ab,kw,ti OR biodalgic:ab,kw,ti OR jutadol:ab,kw,ti OR nobligan:ab,kw,ti OR prontofort:ab,kw,ti OR zytram:ab,kw,ti OR takadol:ab,kw,ti OR theradol:ab,kw,ti OR tiral:ab,kw,ti OR topalgic:ab,kw,ti OR tradol:ab,kw,ti OR tradolpuren:ab,kw,ti OR tradonal:ab,kw,ti OR tralgiol:ab,kw,ti OR trama:ab,kw,ti OR tramadorsch:ab,kw,ti OR biokanol:ab,kw,ti OR tramabeta:ab,kw,ti OR tramadin:ab,kw,ti OR tramadolratiopharm:ab,kw,ti OR tramadoc:ab,kw,ti OR ranitidin:ab,kw,ti OR trasedal:ab,kw,ti OR ultram:ab,kw,ti OR 'xymel 50':ab,kw,ti OR zamudol:ab,kw,ti OR zumalgic:ab,kw,ti OR zydol:ab,kw,ti OR tramadololdogit:ab,kw,ti OR tramadolhameln:ab,kw,ti OR tramadololor:ab,kw,ti OR tramadura:ab,kw,ti OR tramagetic:ab,kw,ti OR tramagit:ab,kw,ti OR tramake:ab,kw,ti OR tramal:ab,kw,ti OR framex:ab,kw,ti OR adolonta:ab,kw,ti OR contramal:ab,kw,ti OR amadol:ab,kw,ti OR phentanyl:ab,kw,ti OR fentanest:ab,kw,ti OR dentanyl:ab,kw,ti OR sublimaze:ab,kw,ti OR duragesic:ab,kw,ti OR duragesic:ab,kw,ti OR fentora:ab,kw,ti OR buprenex:ab,kw,ti OR prefin:ab,kw,ti OR subutex:ab,kw,ti OR buprex:ab,kw,ti OR temgesic:ab,kw,ti OR buprenorphine:ab,kw,ti OR 'n methylmorphine':ab,kw,ti OR isocodeine:ab,kw,ti OR codeine:ab,kw,ti OR ardinex:ab,kw,ti OR biodone:ab,kw,ti OR dolophine:ab,kw,ti OR metadol:ab,kw,ti OR metasedin:ab,kw,ti OR symoron:ab,kw,ti OR methadone:ab,kw,ti OR methadose:ab,kw,ti OR methex:ab,kw,ti OR phenadone:ab,kw,ti OR physeptone:ab,kw,ti OR phymet:ab,kw,ti OR pinadone:ab,kw,ti OR amidone:ab,kw,ti OR methaddict:ab,kw,ti

58. 36-57 (OR) 155,896

**Study types: systematic reviews, meta analysis**

59. 'systematic review'/de 227,094

60. 'meta analysis'/de 175,332

61. [cochrane review]/lim 20,928

62. 'review'/exp AND [1990-2007]/py 1,125,80

2

63. (systematic\* NEXT/3 (review\* OR overview)):ti,ab OR (systematic\* NEXT/3 bibliographic\*):ti,ab OR (systematic\* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy\* OR metaanaly\*):ti,ab 340,232

64. 59-63 (OR) 1,511,13

8

65. 64 NOT ('editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) 1,491,46

2

**Limits: language, publication year**

66. ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [1990-2020]/py

**Combined sets**

67. 5 AND 12 AND 65 AND 66 731

68. 5 AND 35 AND 65 AND 66 588

69. 5 AND 58 AND 65 AND 66 137

Medline via OvidSP 19 December 2019

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. exp osteoarthritis/	61005
2. (osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) adj1 noduli)).ab,kf,kw,ti.	72829
3. 1 OR 2	92638
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
4. exp Acetaminophen/ (acetaminophen OR paracetamol OR tylenol OR acetaminophen OR hydroxyacetanilide OR APAP OR p-acetamidophenol OR p-hydroxyacetanilide OR "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" OR acetamidophenol OR "N-Acetyl-p-aminophenol" OR "N-acetyl-para-aminophenol" OR Acephen OR Acetaco OR Tylenol OR Anacin-3 OR "Anacin 3" OR Anacin3 OR Datriil OR Panadol OR Acamol OR Algotropyl).ab,kf,kw,ti.	17743
5. 4 OR 5	24946
6. 4 OR 5	27776
<b>Intervention: NSAIDs</b>	
7. Aspirin/ OR exp Diclofenac/ OR exp Piroxicam/ OR exp Ibuprofen/ OR exp Naproxen/ OR exp Ketoprofen/ OR exp Celecoxib/ OR exp Ketorolac/ OR exp Meloxicam/ ("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR dicrofenac OR dichlofenal OR "diclolate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropioicin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebrex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relief OR relifex OR mebutan OR "Rhoxal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucox).ab,kf,kw,ti.	72693
8. 7 OR 8	91929
9. 7 OR 8	110609
<b>Intervention: Opioides</b>	
10. buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/	78261

or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ or

exp Tapentadol/

(morphia OR morphine OR pentahydrate OR "MS Contin" OR "Oramorph SR" OR duramorph OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR hydromorphone OR dihydrone OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR oxycodone OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR cetobemidon OR ketobemidone OR pethidine OR fentanyl OR isonipecain OR dolsin OR dolosal OR dolin OR "operidine EPJ-I" OR "operidine EPJ I" OR dolantin OR dolargan OR meperidine OR lidol OR lydol OR demerol OR dolcontral OR burenorphine OR codeine OR tramadol OR tapentadol OR methadone OR tramundin OR bionalgic OR jutadol OR nobligan OR prontosfort OR zytram OR takadol OR theradol OR firal OR topalgic OR tradol OR tradolpuren OR tradonal OR tralgol OR trama OR tramadorsch OR biokanol OR tramabeta OR tramadin OR tramadolratiopharm OR tramadoc OR ranitidin OR trasedal OR ultram OR "xymel 50" OR zamudol OR zumalgic OR zydol OR tramadoldolgit OR tramadolhameln OR tramadol OR tramadura OR tramagetic OR tramagit OR tramake OR tramal OR tramex OR adolonta OR contramal OR amadol OR phentanyl OR fentanest OR dentanyl OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR buprenorphine OR N-Methylmorphine OR Isocodeine OR Codeine OR Ardinex OR Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadone OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict).ab,kf,kw,ti.

11.	puren OR tradonal OR tralgol OR trama OR tramadorsch OR biokanol OR tramabeta OR tramadin OR tramadolratiopharm OR tramadoc OR ranitidin OR trasedal OR ultram OR "xymel 50" OR zamudol OR zumalgic OR zydol OR tramadoldolgit OR tramadolhameln OR tramadol OR tramadura OR tramagetic OR tramagit OR tramake OR tramal OR tramex OR adolonta OR contramal OR amadol OR phentanyl OR fentanest OR dentanyl OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR buprenorphine OR N-Methylmorphine OR Isocodeine OR Codeine OR Ardinex OR Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadone OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict).ab,kf,kw,ti.	94329
12.	10 OR 11	111715

**Study types: systematic reviews, meta analysis**

13. Publication type: meta analysis OR systematic reviews

**Limits: publication year, language**

14. (yr="1990 - Current") and (danish or english or norwegian or swedish)

**Combined sets**

15.	<b>3 AND 6 AND 13 AND 14</b>	<b>52</b>
16.	<b>3 AND 9 AND 13 AND 14</b>	<b>118</b>
17.	<b>3 AND 12 AND 13 AND 14</b>	<b>18</b>

*Uppdaterad litteratursökning primärstudier*

**Cochrane Library via Wiley 8 January 2020 (CENTRAL)**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Opioides)**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	6680

2.	osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*:ti,ab,kw or (heberdens or bochards) next (nod-uli):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16569
3.	1 OR 2	16569
<b>Intervention: Opioides</b>		
4.	MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	1044
5.	MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees	11
6.	MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees	1606
7.	MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees	202
8.	MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees	845
9.	MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees	342
10.	MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees	4749
11.	MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees	1138
12.	MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees	5289
13.	MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	1070
14.	MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1189
15.	MeSH descriptor: [Tapentadol] explode all trees morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodeinone or oxycodoneinon or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or framundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or firal or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadol-dolgit or tramadolhameln or tramadololor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or framex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39300
17.	4-16 (OR)	40374
<b>Limits: publication year</b>		
18.	From 2011-2020	
<b>Combined sets</b>		
19.	<b>3 AND 17 AND 18</b>	<b>Central/ 348</b>

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/exp	127,379
2. 'osteoarthritis therapy'/exp	143
3. 'osteoarthritis pain'/exp	30
4. osteoarthr*:ab,kw,ti,de OR 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de OR 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de OR coxarthr*:ab,kw,ti,de OR gonarthr*:ab,kw,ti,de OR ((heberdens OR bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de	147,532
5. 1-4 (OR)	141,108
<b>Intervention: Opioides</b>	
6. 'buprenorphine'/exp/mj	6,425
7. 'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj	582
8. 'codeine'/exp/mj	6,686
9. 'cocodamol'/exp/mj	156
10. 'hydrocodone'/exp/mj	719
11. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj	89
12. 'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj	3
13. 'oxycodone'/exp/mj	3,068
14. 'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj	183
15. 'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj	19
16. 'hydromorphone'/exp/mj	1,845
17. 'pethidine'/exp/mj	10,015
18. 'fentanyl'/exp/mj	17,310
19. 'tramadol'/exp/mj	4,304
20. 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	102
21. 'methadone'/exp/mj	14,055
22. 'codeine phosphate'/exp/mj	390
23. 'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj	1
24. 'morphine'/exp/mj	46,853
25. 'ketobemidone'/exp/mj	207
26. 'tapentadol'/exp/mj	611
27. morphia:ab,kw,ti OR morphine:ab,kw,ti OR pentahydrate:ab,kw,ti OR 'ms contin':ab,kw,ti OR 'oramorph sr':ab,kw,ti OR duramorph:ab,kw,ti OR dihydromorphinone:ab,kw,ti OR hydromorphon:ab,kw,ti OR palladone:ab,kw,ti OR laudacon:ab,kw,ti OR dilaudid:ab,kw,ti OR hydromorphone:ab,kw,ti OR dihydron:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR eucodal:ab,kw,ti OR theocodin:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR pancodine:ab,kw,ti OR di-narkon:ab,kw,ti OR oxiconum:ab,kw,ti OR cetobemidon:ab,kw,ti OR ketobemidone:ab,kw,ti OR pethidine:ab,kw,ti OR fentanyl:ab,kw,ti OR isonipocain:ab,kw,ti OR dolsin:ab,kw,ti OR dolosal:ab,kw,ti OR dolin:ab,kw,ti OR 'operidine epj-i':ab,kw,ti OR 'operidine epj i':ab,kw,ti OR dolantin:ab,kw,ti OR dolargan:ab,kw,ti OR meperidine:ab,kw,ti OR lidol:ab,kw,ti OR lydol:ab,kw,ti OR demerol:ab,kw,ti OR dolcontral:ab,kw,ti OR burenorphine:ab,kw,ti OR tramadol:ab,kw,ti OR tapentadol:ab,kw,ti OR tramundin:ab,kw,ti OR biodalgic:ab,kw,ti OR jutadol:ab,kw,ti OR nobligan:ab,kw,ti OR prontofort:ab,kw,ti OR zytram:ab,kw,ti OR takadol:ab,kw,ti OR theradol:ab,kw,ti OR firal:ab,kw,ti OR topalgic:ab,kw,ti OR tradol:ab,kw,ti OR	129,134

tradolpuren:ab,kw,ti OR tradonal:ab,kw,ti OR tralgiol:ab,kw,ti OR trama:ab,kw,ti OR tramadorsch:ab,kw,ti OR biokanol:ab,kw,ti OR tramabeta:ab,kw,ti OR tramadin:ab,kw,ti OR tramadolratiopharm:ab,kw,ti OR tramadoc:ab,kw,ti OR ranitidin:ab,kw,ti OR trasedal:ab,kw,ti OR ultram:ab,kw,ti OR 'xymel 50':ab,kw,ti OR zamudol:ab,kw,ti OR zumalgic:ab,kw,ti OR zydol:ab,kw,ti OR tramadoldolgit:ab,kw,ti OR tramadolhameln:ab,kw,ti OR tramadolor:ab,kw,ti OR tramadura:ab,kw,ti OR tramagetic:ab,kw,ti OR tramagit:ab,kw,ti OR tramake:ab,kw,ti OR tramal:ab,kw,ti OR framex:ab,kw,ti OR adolonta:ab,kw,ti OR contramal:ab,kw,ti OR amadol:ab,kw,ti OR phentanyl:ab,kw,ti OR fentanest:ab,kw,ti OR dentanyl:ab,kw,ti OR sublimaze:ab,kw,ti OR duragesic:ab,kw,ti OR durogesic:ab,kw,ti OR fentora:ab,kw,ti OR buprenex:ab,kw,ti OR prefin:ab,kw,ti OR subutex:ab,kw,ti OR buprex:ab,kw,ti OR temgesic:ab,kw,ti OR buprenorphine:ab,kw,ti OR 'n methylmorphine':ab,kw,ti OR isocodeine:ab,kw,ti OR codeine:ab,kw,ti OR ardinex:ab,kw,ti OR biodone:ab,kw,ti OR dolophine:ab,kw,ti OR metadol:ab,kw,ti OR metasedin:ab,kw,ti OR symoron:ab,kw,ti OR methadone:ab,kw,ti OR methadose:ab,kw,ti OR methex:ab,kw,ti OR phenadone:ab,kw,ti OR physeptone:ab,kw,ti OR phymet:ab,kw,ti OR pinadone:ab,kw,ti OR amidone:ab,kw,ti OR methaddict:ab,kw,ti

28. 6-27 (OR) 155,896

**Study types: randomised controlled trials<sup>7</sup>**

29. 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti 2,508,903

**Limits: publication date, language, human studies**

30. (([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [1990-2020]/py) 5,371,991

31. 'animal'/exp NOT 'human'/exp 1

**Combined sets**

32. (5 AND 28 AND 29 AND 30) NOT 31 515

**Medline via OvidSP 19 December 2019**  
**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Opioides)**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. exp osteoarthritis/	61005

<sup>7</sup> 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

2.	(osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) adj1 noduli)).ab,kf,kw,ti.	72829
3.	1 OR 2	92638
<b>Intervention: Opioides</b>		
4.	buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ OR exp Tapentadol/ (morphia OR morphine OR pentahydrate OR "MS Contin" OR "Oramorph SR" OR duramorph OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR hydromorphone OR dihydrone OR oxycodone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR oxycodone OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR cetobemidon OR ketobemidone OR pethidine OR fentanyl OR isonipecain OR dolsin OR dolosal OR dolin OR "operidine EPJ-I" OR "operidine EPJ I" OR dolantin OR dolargan OR meperidine OR lidol OR lydol OR demerol OR dolcontral OR buprenorphine OR codeine OR tramadol OR tapentadol OR methadone OR tramundin OR biodalgic OR jutadol OR nobligan OR prontofort OR zytram OR takadol OR theradol OR firal OR topalgic OR tradol OR tradol-puren OR tradonal OR tralgiol OR trama OR tramadorsch OR biokanol OR tramabeta OR tramadin OR tramadolratiopharm OR tramadoc OR ranitidin OR trasedal OR ultram OR "xymel 50" OR zamudol OR zumalgic OR zydol OR tramadololdgit OR tramadolhameln OR tramadolor OR tramadura OR tramagetic OR tramagit OR tramake OR tramal OR tramex OR adolonta OR contramal OR amadol OR phentanyl OR fentanest OR dentanyl OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR buprenorphine OR N-Methylmorphine OR Isocodeine OR Codeine OR Ardinex OR Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadone OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict).ab,kf,kw,ti.	78261
5.		94329
6.	4 OR 5	111715
<b>Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications)</b>		
7.	((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.)	2666163
<b>Limits: publication year, language</b>		
8.	(yr="2011- Current" and (danish or english or norwegian or swedish))	
<b>Combined sets</b>		
9.	<b>3 AND 6 AND 7 AND 8</b>	<b>148</b>

## Referenser

1. Toupin April, K, Bisailon, J, Welch, V, Maxwell, LJ, Juni, P, Rutjes, AW, et al. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 5:CD005522.

2. Els, C, Jackson, TD, Kunyk, D, Lappi, VG, Sonnenberg, B, Hagtvedt, R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10:CD012509.
3. da Costa, BR, Nuesch, E, Kasteler, R, Husni, E, Welch, V, Rutjes, AW, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (9):Cd003115.
4. Nuesch, E, Rutjes, AW, Husni, E, Welch, V, Juni, P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):CD003115.
5. Cepeda, MS, Camargo, F, Zea, C, Valencia, L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (3):CD005522.
6. Serrie, A, Lange, B, Steup, A. Tapentadol prolonged-release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled study. *Current medical research and opinion.* 2017; 33(8):1423-32.
7. Thorne, C, Beaulieu, AD, Callaghan, DJ, O'Mahony, WF, Bartlett, JM, Knight, R, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag.* 2008; 13(2):93-102.



Rad: A3:9

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Cox-hämmare topikalt

Prioritet										
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
						Bör inte erbjudas			Endast i forskning och utveckling	
						Icke-göra			FoU	

Motivering  
Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad, men åtgärden har endast en liten effekt. Biverkningarna är få.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Topikala cox-hämmare är ett samlingsnamn för en grupp läkemedel som har inflammationsdämpande effekt och som kan administreras direkt på den plats där den ska verka, som lösning, gel eller plåster. Cox-hämmande läkemedel utövar sin effekt genom att hämma aktiviteten hos enzymet cyklooxygenas (cox) genom både centrala och perifera mekanismer. Topikala beredningar anses inte påverka den centrala mekanismen i någon större utsträckning.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knäleden ger behandling med *topikal diklofenak* jämfört med placeboapplicering

- troligen en något högre andel personer (60 % jämfört med 50 %, NNT 9,8 (7,1 till 16)) som upplever minst 50-procentig smärtreduktion; RR: 1,20 (95 % KI, 1,12 till 1,29) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en högre risk för lokal biverkan (14 % jämfört med 8 %, NNH 16 (12 till 23)); RR 1,84 (95 % KI, 1,54 till 2,21) (låg tillförlitlighet).

För övriga biverkningar vid topikal diklofenakbehandling, se beskrivning under rubriken *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vid artros i knäleden ger behandling med *topikal ketoprofen* jämfört med placeboapplicering

- möjligen en något högre andel personer (63 % jämfört med 48 %, NNT 6,9 (5,4 till 9,3)) som upplever minst 50-procentig smärtreduktion; RR: 1,10 (95 % KI, 1,01 till 1,20) (låg tillförlitlighet).

Det går inte utifrån översiktens inkluderade studier att bedöma om risken för lokal biverkan vid topikal ketoprofenbehandling är högre eller lägre än vid placeboapplicering (mycket låg tillförlitlighet).

För övriga biverkningar vid topikal ketoprofenbehandling, se beskrivning under rubriken *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Kommentar

En smärtreduktion på 50 procent är en stor klinisk effekt. I läkemedelsstudier brukar en 20 procentig smärtreduktion anses vara en god effekt.

Bedömningen av såväl effekter som biverkningar vid topikal administration av cox-hämmare försvåras av att dosen administrerat läkemedel sällan beräknats och angivits i primärstudier. Ofta utgörs beskrivningarna av hur läkemedlen använts endast som specificerat mängd och antal applikationer som en studiedeltagare ska använda per dag, ej det som faktiskt använts. Detta ökar osäkerheten kring vilka doseringar som ger eventuella effekter respektive biverkningar. Denna osäkerhet om dosering har inte motiverat några avdrag vid evidensgraderingen av resultaten.

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I den systematiska översikt [1] som ligger till grund för detta underlag utvärderades förekomst av biverkningar vid kort tids behandling med topikalt applicerade cox-hämmare.

Tio studier med sammanlagt 4 889 deltagare rapporterade förekomst av allvarlig biverkan, någon sammanräkning av risken för allvarlig biverkan gjordes dock inte. Författarna rapporterar deskriptivt låg förekomst av allvarliga biverkningar i behandlingsarmar respektive placeboarmar från ett antal primärstudier. Författarna skriver att det inte fanns någon tydlig indikation på att allvarliga biverkningar var mer vanligt förekommande vid behandling med topikala cox-hämmare än vid behandling med placebokontroll. Man bedömer dock tillförlitligheten för denna slutsats som mycket låg, baserat på att endast omkring en tredjedel av alla inkluderade studier i översikten rapporterade förekomst av allvarliga biverkningar.

Fjorton studier med sammanlagt 2 237 deltagare rapporterade risken för systemiska biverkningar, vilket omfattade tillstånd som huvudvärk, diarré, trötthet och dyspepsi. Dessa tillstånd beskrevs vanligen som milda, och förekomsten som rapporterades var oftast omkring eller lägre än tio procent. Författarna gjorde en metaanalys, jämförande topikal diklofenak och placebo, i vilken sju studier ingick (1 266 deltagare) och där den relativa risken för systemiska biverkningar beräknades till 0,89 (95 % KI, 0,59 till 1,34).

Författarna skriver att flera inkluderade primärstudier inte rapporterade uppgifter om systemiska biverkningar, men väl biverkningar relaterade till ett visst organsystem, till exempel gastrointestinala biverkningar. Risken för gastrointestinala biverkningar vid behandling med topikal diklofenak jämfört

med kontroll undersöktes i en metaanalys där tio studier ingick (3 240 deltagare) vilket gav en relativ risk på 1,10 (95 % KI, 0,76 till 1,58).

Motsvarande metaanalys gjordes för ketoprofen jämfört med kontroll, baserat på fyra studier (2 621 deltagare), vilket gav en relativ risk på 0,96 (95 % KI, 0,69 till 1,32). Författarna bedömde tillförlitligheten för dessa resultat som mycket låg, baserat på det låga antalet händelser och att många primärstudier inte rapporterat förekomst av gastrointestinala biverkningar.

Tjugofem studier med 7004 deltagare rapporterade uppgifter om studieavbrott på grund av biverkningar. Andelen som avbröt studien varierade mellan 0 till 17 procent i gruppen med aktiv behandling och mellan 0 till 16 procent i placebogruppen, men låg oftast kring 5 procent i bägge grupperna. Författarna gjorde en metaanalys över risken att avbryta studien på grund av biverkningar. För topikal diklofenak ingick tolv studier (3 552 deltagare) och den relativa risken beräknades till 1,55 (95 % KI, 1,14 till 2,11). NNH beräknades till 51 (95 % KI, 30 till 170).

För topikalt ketoprofen ingick 4 studier (2 621 deltagare) och den relativa risken för studieavbrott på grund av biverkan beräknades till 1,28 (95 % KI, 0,92 till 1,78). NNH beräknades ej för ketoprofen. Författarna bedömmer tillförlitligheten för dessa resultat som måttlig.

Tjugonio studier med 7 594 deltagare rapporterade uppgifter om lokala biverkningar. Biverkningar beskrevs som regel som milda och övergående. Författarna gjorde specifika metaanalyser över risken för lokala biverkningar vid användning av topikal diklofenak jämfört med placebokontroll. I denna analys ingick 13 studier (3 658 deltagare) och den relativa risken beräknades till 1,84 (95 % KI, 1,54 till 2,21). NNH beräknades till 16 (95% KI, 12 till 23). Motsvarande metaanalys gjordes för ketoprofen, där fyra studier (2 621 deltagare) ingick och där den relativa risken beräknades till 1,04 (95 % KI, 0,85 till 1,27). NNH beräknades inte.

Författarna bedömer tillförlitligheten i resultaten kring lokala biverkningar som måttlig. SBU har evidensgraderat dessa resultat, se beskrivning av effekt ovan och tabeller nedan.

Ovanliga biverkningar upptäcks sällan i mindre omfattande randomiserade studier. I en systematisk översikt av Zeng och medarbetare [2] inkluderades även observationsstudier i syfte att undersöka förekomsten av biverkningar vid behandling med topikal behandling med cox-hämmare. Totalt inkluderades sju observationsstudier (218 074 deltagare). En metaanalys på fyra studier (ca 209 000 deltagare) gjordes som jämförde risken för gastrointestinala biverkningar, njursvikt eller hudrelaterade biverkningar: RR 1,19 (95 % KI, 0,92 till 1,55). Metaanalyser gjordes även separat på gastrointestinala biverkningar, njursvikt respektive hudrelaterade biverkningar, vilka samtliga resulterade i breda konfidensintervall som omfattar nolleffekt, det vill säga gav inte någon tydlig indikation på att biverkningsrisken skiljer sig mellan aktiv behandling och kontroll [2]. Resultaten är inte evidensgraderade.

De biverkningar som återges ovan är baserade på resultat från två systematiska översikter som undersökts för en specifik population vid kort tids användning. Det är känt från andra studier att topikalt ketoprofen kan ge upphov till fototoxicitet, det vill säga hudutslag vid samtidig exponering av sol

[3]. För ytterligare information om kända biverkningar vid topikal behandling med cox-hämmare hänvisas till exempelvis läkemedelsverkets hemsida och läkemedlens produktmonografier på [www.fass.se](http://www.fass.se)

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen över systematiska översikter genererade 2 108 referenser inom området artros. Sökningen gjordes inom ramen för ett SBU-projekt där man sökte kunskap om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre, där man önskade avgränsa sig till en population med en medelålder över 60 år. I praktiken inkluderades alla översikter om läkemedelsbehandling vid smärta vid artros, dels då studiepopulationerna vid artros i systematiska översikter som regel är i genomsnitt 60 år eller äldre, dels därför att den genomsnittliga åldern inte alltid sammanräknats. Sökstrategin och resultaten bedömdes därmed vara adekvata för den mer generella frågeställningen om effekter av topikala cox-hämmare vid artros.

Vid granskning av sammanfattningarna bedömdes 74 systematiska översikter kunna vara relevanta och lästes i fulltext. Av dessa exkluderades 56 på grund av bristande relevans och 4 på grund av hög risk för snedvridning. Av de 14 återstående valdes en systematisk översikt ut till detta underlag [1]. Valet av översikt baseras på att den är en uppdaterad systematisk översikt med flest ingående primärstudier för det aktuella tillståndet. Översiktens risk för snedvridning bedömdes som låg med instrumentet ROBIS [4].

Under december 2019 till januari 2020 gjorde en uppdaterad sökning av systematiska översikter och primärstudier. Sökningen gjordes inom ramen för ett projekt om läkemedelsbehandling av smärta hos äldre. Totalt sett genererade sökning 1740 referenser på systematiska översikter varav 90 lästes i fulltext. Primärstudiesökningen genererade 4 059 referenser varav 56 lästes i fulltext. Granskningarna skedde även utifrån andra läkemedelsbehandlingar än topikala cox-hämmare. Ingen nytillkommen relevant systematisk översikt eller primärstudie om topikala cox-hämmare återfanns och underlaget baseras därmed på den systematiska översikt som återfanns i första sökningen.[1]

I den systematiska översikten ingick totalt 39 randomiserade kliniska studier av vilka författarna bedömde att 23 kunde ingå i kvantitativa analyser. Det primära utfallsmåttet var andel patienter i studierna som rapporterat en smärtlindring på minst 50 procent. Totalt sett behandlades 5 019 studiedeltagare med topikala cox-hämmare och 3 779 med en bärarsubstans (carrier, topical placebo) som i västenliga avseenden var avsedd att likna aktiv behandling i konsistens och lukt, men utan känd farmakologisk effekt. Behandling kunde ges som gel, lösning eller plåster. De flesta studierna varade under 2–3 veckor, men flera större studier hade längre uppföljningstid. Effekten utvärderades dels under en period kortare än 6 veckor, dels på en tid mellan 6–12 veckor. Effekten av den senare perioden har evidensgraderats i detta underlag på grundval av att det för denna uppföljningsperiod finns fler studier och större studiepopulationer.

Flera olika topikala läkemedel ingick i de inkluderade studierna (bland annat: diklofenak, etoricoxib, flurbiprofen, indometacin, ibuprofen, ketoprofen och piroxicam). Författarna bedömde att det bara fanns tillräckligt med data

för att göra sammanslagna analyser på diklofenak respektive ketoprofen. Doseringar rapporterades i primärstudierna överlag som antalet administrationer per dag utan precision av eller kalkylerad mängd läkemedel.

För utfallet smärta efter 6–12 veckor ingår sex studier (2 343 deltagare) som fått daglig behandling med antingen topikal diklofenak eller kontroll, och fyra studier med (2 573 deltagare) som fått daglig behandling med antingen topikal ketoprofen eller kontroll.

SBU har kännedom om ytterligare en systematisk översikt från år 2018 av Zeng och medarbetare [2] som bedömdes ha låg risk för snedvridning enligt instrumentet ROBIS [4]. Denna systematiska översikten undersökte effekter av topikala cox-hämmare och inkluderade primärstudier med patienter som hade artros i någon led (ej bara knäledsartros) och bedömdes därför inte helt relevant för frågeställningen. Den systematiska översikten gör en så kallad nätverksmetaanalys, men författarna rapporterar även resultat från konventionella metaanalyser. Författarna valde i denna studie att beräkna effekter på smärta och funktion som standardiserad medelvärdeskillnad (SMD) för samtliga topikala cox-hämmare. SBU rapporterar nedan de primära resultaten som komplement till de som rapporterats från den utvalda översikten [1].

Resultat från Zeng och medarbetare [2] (Resultaten är inte evidensgraderade): För utfallet smärta (29 studier, 6 969 deltagare, baserat på sista mättillfälle för utfallet, 12 olika terapier) beräknades behandling med topikal cox-hämmare i konventionell metaanalys ge en smärtförändring på SMD  $-0,30$  (95 % KI,  $-0,40$  till  $-0,20$ ). För utfallet funktion (27 studier, 6 885 deltagare, baserat på sista mättillfälle för utfallet, 11 olika terapier) beräknades behandling med topikal cox-hämmare i konventionell metaanalys ge en funktionsförändring på SMD  $-0,35$  (95 % KI,  $-0,45$  till  $-0,24$ ).

Enligt ClinicalTrialsGov pågår en studie (NCT03277066) som undersöker en ny substans (HP-5000) som topikalt behandlingstillägg till peroral diklofenak. Resultat väntas år 2020.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier som undersöker cox-hämmarnas effekt på livskvalitet. Det saknas information om vilka doser som använts då såväl effekter som biverkningar uppkommit.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane och Prospero 2017-12-11 samt i Cochrane, Embase och Medline 2018-01.

Beskrivning	Antal (ursprunglig sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2 108
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	74 <sup>a</sup>
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 (1)

a) Totalt sett av alla översikter som undersökt läkemedelsbehandling vid artros

Resultat från uppdaterad litteratursökning. Systematiska översikter söktes i Cochrane, Prospero, Embase och Medline under december 2019, januari och februari 2020. Primärstudier sökte i Cochrane, Prospero, och Medline under december 2019, januari och februari 2020 samt i Embase februari 2018. Den uppdaterade sökningen genomfördes inom projektet läkemedelsbehandling av smärta hos äldre. Sökresultaten speglar alla systematiska översikter och primärstudier som bedömdes, inte enbart för behandling med opioider.

Beskrivning	Antal SÖ	Antal primärstudier
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1740	4059
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	90 <sup>b</sup>	56 <sup>b</sup>
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	0

b) Totalt sett av alla översikter respektive primärstudier som undersökt läkemedelsbehandling vid artros

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studie design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Derry et al. 2015, [1]	Systematic review and meta-analysis including a total of 39 randomized controlled studies of which 23 were included in one or more meta-analyses.	<p>Adult population with musculoskeletal pain of at least three months duration and at least moderate intensity.</p> <p>Most included studies were populations with osteoarthritis with independent radiological verification at 3-6 months prior trial.</p> <p>Mean age (in studies, where reported, ranged from 59 to 65 years.</p>	<p>Intervention: topical NSAID (solution, gel or plasters with diclofenac, etoricoxib, felbinac, flufenamate, flurbiprofen, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide, pikeprofen or piroxicam)</p> <p>Control: carrier (topical placebo, with various kinds of carriers).</p> <p>Authors did only present pooled results for diclofenac and ketoprofen.</p>	<p>Clinically success, defined as at least 50% reduction in pain intensity<sup>a</sup></p> <p>Diclofenac: Clinical success 60% (95% CI, 44 to 66)</p> <p>Control: Clinical success 50% (95% CI, 25 to 57)</p> <p>Clinical success RR: 1.20 (95% CI, 1.12 to 1.29)</p> <p>NNT 9.8 (95% CI, 7.1 to 16)</p> <p>6 studies, 2 343 participants.</p> <hr/> <p>Ketoprofen: Clinical success 63% (95% CI, 41 to 89)</p> <p>Control: Clinical success 48% (95% CI, 28 to 78)</p>	<p><b>Local adverse events.</b></p> <p>Diclofenac: Proportion experiencing local adverse event. Diclofenac 14% (range 0 to 51%) Control: 8% (0 to 43%)</p> <p>RR 1.8 (95% CI, 1.5 to 2.2)</p> <hr/> <p>Ketoprofen: Proportion experiencing local adverse event. ketoprofen: 15% (range 6 to 28%) Control: 13% (6 to 20%)</p> <p>RR 1.0 (95% CI, 0.85 to 1.3)</p>	<p>Low risk of bias (SBU) judged by ROBIS assessment.</p> <p>Authors assessed RoB using Oxford Quality Scale and RoB assessment of random sequence allocation, allocation concealment, blinding, incomplete outcome bias, study duration and size.</p> <p>Authors assessed the studies investigating effects of diclofenac and ketoprofen as well as adverse events being of moderate quality.</p>	<p>Authors used fixed effect analysis</p> <p>Authors rated the evidence of diclofenac and ketoprofen on clinical success, respectively, to be of moderate certainty.</p> <p>SBU noted that outcome for ketoprofen vs. carrier for clinical success in figure 4 reports odd ratios, not risk ratios, which are reported in the text. [1]</p> <p>Numbers of risk ratios are used by SBU for summary of findings and GRADEing.</p>

			<p>Clinical success RR: 1.10 (95% CI, 1.01 to 1.20)</p> <p>NNT 6.9 (95% CI, 5.4 to 9.3)</p> <p>4 studies, 2 573 participants.</p>	<p>NNH not calculated</p>		
--	--	--	---	---------------------------	--	--

**NNT** = Numbers needed to treat; **NNH** = Numbers needed to harm

- a) Success was defined as either an at least 50% pain reduction or an Osteoarthritis Research Society International Index (OARSI) response including pain, function and patient's global assessment.



## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Diklofenak  Andel med klinisk framgångsrik behandling <sup>a</sup>	2 343 (4), [1]	Diklofenak: 60 % Kontroll: 50 %  NNT 9,8 (95 % KI, 7,1 till 16)	RR: 1,20 (95 % KI, 1,12 till 1,29)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○  Högre andel med kliniskt framgångsrik behandling <sup>a</sup>	Risk för snedvridning (-1)	c) Av författarna evidensgraderat som måttlig tillförlitlighet
Ketoprofen  Andel med klinisk framgångsrik behandling <sup>a</sup>	2 573 (4) [1]	Ketoprofen 63 % Kontroll: 48 %  NNT 6,9 (95 % KI, 5,4 till 9,3)	RR: 1,10 (95 % KI, 1,01 till 1,20)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○  Högre andel med kliniskt framgångsrik behandling <sup>a</sup>	Risk för snedvridning (-1) Heterogenitet (-1)	d) + e) + f) Av författarna evidensgraderat som måttlig tillförlitlighet
Diklofenak Lokal biverkan	3 658 (13) [1]	Diklofenak: 14 % Kontroll: 8 %  NNH 16 (95 % KI, 12 till 23)	RR 1,84 (95 % KI, 1,54 till 2,21)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○  Ökad risk för lokal biverkan	Risk för snedvridning (-1) Heterogenitet (-1)	f) + g) Av författarna evidensgraderat som måttlig tillförlitlighet
Ketoprofen Lokal biverkan	2 621 (4) [1]	Ketoprofen 15 % Kontroll 13 %  NNH: ej beräknat	RR 1,04 (95 % KI, 0,85 till 1,27)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) Precision (-2)	h) + i) Av författarna evidensgraderat som måttlig tillförlitlighet

Evidensgradering gjort av SBU.

**NNT** = Numbers needed to treat; **NNH** = Numbers-needed to harm

- b) Klinisk framgång (clinical success) definierades som en minst 50% smärtminskning eller motsvarande på en Osteoarthritis Research Society International Index (OARSI) skala som inkluderade smärta, funktion och global skattning.
- c) Avdrag risk för snedvridning (-1) på grund av risk för bortfallsbias i en studie, oklar randomisering och allokering i en, samt att författarna har bedömt att 3 av 4 ingående studier som små.
- d) Avdrag för risk för snedvridning (-1) på grund av risk för bortfallsbias i två av fyra studier, oklar allokering i 3 av fyra och oklar randomisering i en.
- e) Avdrag heterogenitet (-1) på grund av en studie visar fördel för kontroll
- f) Avdrag (-1) för risk för snedvridning på grund av att majoriteten av studien i metaanalysen har risk på grund ofullständig rapportering av utfall (attrition bias) samt cirka hälften av studierna har okänd risk för bias på grund av oklarheter i randomisering och/eller allokering.
- g) Avdrag (-1) på grund av heterogenitet. Finns flera studier vars resultat motsäger varandra.
- h) Avdrag för risk för snedvridning på grund av flera ingående studier har risk för bias på grund av oklar randomisering och/eller allokering respektive risk för snedvridning på grund av ofullständig rapportering (attrition bias).
- i) Avdrag för bristande precision (-2) då konfidensintervallet är tämligen brett och omfattar nolleffekt.

## Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 December 2017 (CDSR, DARE, HTA)

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4657
2. osteoarthriti:ti (Word variations have been searched)	4895
3. 1 OR 2	6995
<b>Combined sets</b>	
4. 3	CDSR/81 DARE/32 4 HTA/97

Cochrane Library via Wiley 15 January 2018

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4676
2. osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9824
3. 1 OR 2	9824
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
4. MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2158
5. 4 OR 5	7159
6. 4 OR 5	7159
<b>Intervention: NSAID</b>	
7. MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	5030
8. MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1552
9. MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees	613
10. MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees	1341
11. MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	886
12. MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	451
13. MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees	535
14. ("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR	24633

polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR diclofenac OR dichlofenal OR "diclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropiocin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relief OR relifex OR mebutan OR "RhoXal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucoc).ab,kf,kw,ti.

15. 7-14 (OR) 25633

**Intervention: Opioides**

16. MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees 798  
 17. MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees 44  
 18. MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees 1183  
 19. MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees 116  
 20. MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees 511  
 21. MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees 216  
 22. MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees 3945  
 23. MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees 1089  
 24. MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees 4422  
 25. MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees 824  
 26. MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees 1059

morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydron or oxycone or dihydrohydroxycodone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecaïn or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or buprenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

27. 16-27 (OR) 27258

28. 16-27 (OR) 28152

**Limits: publication year**

29. 1990-2018

**Combined sets**

30. 3 AND 6 AND 29 544

		CDSR/10
		DARE/5
		HTA/0
		1297
31.	3 AND 15 AND 29	CDSR/19
		DARE/10
		HTA/7
		308
32.	3 AND 28 AND 29	CDSR/7
		DARE/3
		HTA/0

**PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12 December 2017**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. (osteoarthritis):TI,HA,KW	284

**Embase via Elsevier 15 January 2018**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioids). Systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/exp	110,228
2. 'osteoarthritis therapy'/exp	143
3. 'osteoarthritis pain'/exp	26
4. osteoarthr*:ab,ti,de,kw or 'degenerative arthrit*':ab,ti,de,kw or 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw	125,813
5. 1-4 (OR)	132,479
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
6. 'paracetamol'/exp	79,071
7. 'cocodamol'/exp	1,479
8. 'oxycodone plus paracetamol'/exp	1,319
9. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp	1,260
10. 'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp	953
11. (acetaminophen:ab,ti,kw,de or paracetamol:ab,ti,kw,de or acetaminophen:ab,ti,kw,de or hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de or apap:ab,ti,kw,de or 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de or 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de or 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de or acetamidophenol:ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de or 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de or acephen:ab,ti,kw,de or acetaco:ab,ti,kw,de or tylenol:ab,ti,kw,de or 'anacin	85,194

	3':ab,ti,kw,de or anacin3:ab,ti,kw,de or datril:ab,ti,kw,de or p nadol:ab,ti,kw,de or acamol:ab,ti,kw,de or algotropy):ab,ti,kw,de	
12.	6-11 (OR)	85,719
<b>Intervention: NSAIDs</b>		
13.	'acetylsalicylic acid'/exp/mj	56,860
14.	'diclofenac'/exp/mj	9,868
15.	'diclofenac potassium'/exp/mj	215
16.	'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj	44
17.	'piroxicam'/exp/mj	3,849
18.	'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj	74
19.	'cinnoxicam'/exp/mj	47
20.	'ibuprofen'/exp/mj	12,354
21.	'naproxen'/exp/mj	7,109
22.	'ketoprofen'/exp/mj	4,204
23.	'ketoprofen lysine'/exp/mj	63
24.	'celecoxib'/exp/mj 'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw or '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw or aspi- rin:ab,ti,kw or acylpyrin:ab,ti,kw or aloxiprimum:ab,ti,kw or colfarit:ab,ti,kw or dispril:ab,ti,kw or easprin:ab,ti,kw or ecotrin:ab,ti,kw or endosprin:ab,ti,kw or magnecyl:ab,ti,kw or micristin:ab,ti,kw or polopirin:ab,ti,kw or polopir- yna:ab,ti,kw or solprin:ab,ti,kw or solupsan:ab,ti,kw or zorprin:ab,ti,kw or acetysal:ab,ti,kw or diclophenac:ab,ti,kw or dicrofenac:ab,ti,kw or dichlo- fenal:ab,ti,kw or 'diclonate p':ab,ti,kw or feloran:ab,ti,kw or voltarol:ab,ti,kw or novapirina:ab,ti,kw or orthofen:ab,ti,kw or ortofen:ab,ti,kw or ortho- phen:ab,ti,kw or voltaren:ab,ti,kw or diclofenac:ab,ti,kw or piroxicam:ab,ti,kw or feldene:ab,ti,kw or reutenox:ab,ti,kw or artriunic:ab,ti,kw or 'novo-tenox- icam':ab,ti,kw or mobiflex:ab,ti,kw or tilcotil:ab,ti,kw or 'apo-tenox- icam':ab,ti,kw or tenoxicam:ab,ti,kw or reumoxicam:ab,ti,kw or miloxi- cam:ab,ti,kw or movalis:ab,ti,kw or uticox:ab,ti,kw or mobic:ab,ti,kw or mobicox:ab,ti,kw or mobec:ab,ti,kw or masflex:ab,ti,kw or movicox:ab,ti,kw or parocin:ab,ti,kw or meloxicam:ab,ti,kw or ibumetin:ab,ti,kw or ibu- profen:ab,ti,kw or motrin:ab,ti,kw or nuprin:ab,ti,kw or rufen:ab,ti,kw or sal- profen:ab,ti,kw or 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw or 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw or 'traumadolgit gel':ab,ti,kw or brufen:ab,ti,kw or methoxypropicocin:ab,ti,kw or anaprox:ab,ti,kw or naproxen:ab,ti,kw or aleve:ab,ti,kw or proxen:ab,ti,kw or synflex:ab,ti,kw or naprosin:ab,ti,kw or naprosyn:ab,ti,kw or 'naproxenate sodi- um':ab,ti,kw or 'benzoylhydratropic acid':ab,ti,kw or '2-(3-benzoylphenyl)propi- onic acid':ab,ti,kw or profenid:ab,ti,kw or alrheumum:ab,ti,kw or oru- dis:ab,ti,kw or alrheumat:ab,ti,kw or dexibuprofen:ab,ti,kw or 's ibuprofen':ab,ti,kw or badyket:ab,ti,kw or ketesse:ab,ti,kw or sympal:ab,ti,kw or quiralam:ab,ti,kw or quirgel:ab,ti,kw or adolquir:ab,ti,kw or engel:ab,ti,kw or keral:ab,ti,kw or enantyum:ab,ti,kw or ketoprofen:ab,ti,kw or dexketo- profen:ab,ti,kw or celcoxib:ab,ti,kw or celebrex:ab,ti,kw or etoricoxib:ab,ti,kw or arcoxia:ab,ti,kw or nabumetone:ab,ti,kw or arthrxan:ab,ti,kw or 'gen- nabumetone':ab,ti,kw or listran:ab,ti,kw or relafen:ab,ti,kw or relif:ab,ti,kw or relifex:ab,ti,kw or mebutan:ab,ti,kw or 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw or 'apo- nabumetone':ab,ti,kw or celecoxib:ab,ti,kw or nabucoc:ab,ti,kw	123,473
26.	13-25 (OR)	152,362
<b>Intervention: Opioides</b>		

27.	'buprenorphine'/exp/mj	5,650
28.	'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj	451
29.	'codeine'/exp/mj	6,530
30.	'cocodamol'/exp/mj	150
31.	'hydrocodone'/exp/mj	644
32.	'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj	82
33.	'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj	3
34.	'oxycodone'/exp/mj	2,693
35.	'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj	173
36.	'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj	19
37.	'hydromorphone'/exp/mj	1,710
38.	'pethidine'/exp/mj	9,972
39.	'fentanyl'/exp/mj	16,456
40.	'tramadol'/exp/mj	3,883
41.	'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	94
42.	'methadone'/exp/mj	13,399
43.	'codeine phosphate'/exp/mj	384
44.	'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj	1
45.	'morphine'/exp/mj	45,592
	morphia:ab,kw,ti or morphine:ab,kw,ti or pentahydrate:ab,kw,ti or 'ms contin':ab,kw,ti or 'oramorph sr':ab,kw,ti or duramorph:ab,kw,ti or dihydromorphinone:ab,kw,ti or hydromorphon:ab,kw,ti or palladone:ab,kw,ti or laudaccon:ab,kw,ti or dilaudid:ab,kw,ti or hydromorphone:ab,kw,ti or dihydrone:ab,kw,ti or oxycone:ab,kw,ti or dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or eucodal:ab,kw,ti or theocodin:ab,kw,ti or oxycodone:ab,kw,ti or oxycontin:ab,kw,ti or pancodine:ab,kw,ti or dinarkon:ab,kw,ti or oxiconum:ab,kw,ti or cetobemidon:ab,kw,ti or ketobemidone:ab,kw,ti or pethidine:ab,kw,ti or fentanyl:ab,kw,ti or isonipecain:ab,kw,ti or dolsin:ab,kw,ti or dolosal:ab,kw,ti or dolin:ab,kw,ti or 'operidine epj-i':ab,kw,ti or 'operidine epj i':ab,kw,ti or dolantin:ab,kw,ti or dolargan:ab,kw,ti or meperidine:ab,kw,ti or lidol:ab,kw,ti or lydol:ab,kw,ti or demerol:ab,kw,ti or dolcontral:ab,kw,ti or burenorphine:ab,kw,ti or tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadol-dolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti or phentanyl:ab,kw,ti or fentanest:ab,kw,ti or dentanil:ab,kw,ti or sublimaze:ab,kw,ti or duragesic:ab,kw,ti or durogesic:ab,kw,ti or fentora:ab,kw,ti or buprenex:ab,kw,ti or prefin:ab,kw,ti or subutex:ab,kw,ti or buprex:ab,kw,ti or temgesic:ab,kw,ti or buprenorphine:ab,kw,ti or 'n methylmorphine':ab,kw,ti or isocodeine:ab,kw,ti or codeine:ab,kw,ti or ardinex:ab,kw,ti or biodone:ab,kw,ti or dolophine:ab,kw,ti or metadol:ab,kw,ti or	116,432

	metasedin:ab,kw,ti or symoron:ab,kw,ti or methadone:ab,kw,ti or metha- dose:ab,kw,ti or methex:ab,kw,ti or phenadone:ab,kw,ti or physep- tone:ab,kw,ti or phymet:ab,kw,ti or pinadone:ab,kw,ti or amidone:ab,kw,ti or methaddict:ab,kw,ti	
47.	27-46 (OR)	142,899
<b>Study types: systematic reviews, meta analysis</b>		
48.	'systematic review'/de	152,918
49.	'meta analysis'/de	135,448
50.	[cochrane review]/lim	16,750
51.	'review'/exp AND [1990-2007]/py (systematic* NEXT/3 (review* or overview)):ti,ab or (systematic* NEXT/3 bibli- ographic*):ti,ab or (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab or (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	1,125,723
52.		252,153
53.	48-52 (OR)	1,401,730
54.	53 NOT ('editorial'/it or 'erratum'/it or 'letter'/it or 'note'/it)	1,386,319
<b>Limits: language, publication year</b>		
55.	((danish)/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [1990- 2018]/py	
<b>Combined sets</b>		
56.	5 AND 12 AND 54 AND 55	677
57.	5 AND 26 AND 54 AND 55	514
58.	5 AND 47 AND 54 AND 55	118

#### Medline via OvidSP 15 January 2018

#### Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. exp osteoarthritis/	60190
2. (osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint dis- ease").ab,kf,kw,ti.	69090
3. 1 or 2	
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
4. exp Acetaminophen/ (acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacet- anilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hy- droxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropl).ab,kf,kw,ti.	17829
5.	24353
6. 4 or 5	27776
<b>Intervention: NSAIDs</b>	
7. Aspirin/ or exp Diclofenac/ or exp Piroxicam/ or exp Ibuprofen/ or exp Naproxen/ or exp Ketoprofen/ or exp Celecoxib/ ("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or mag- necyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran	72693
8.	92618



or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or motrin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropioicin or anaprox or naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naproxenate sodium" or "benzoylhydratropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-ibuprofen or "Sibuprofen" or badyket or ketesse or sympal or quiralam or quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dexketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or mebutan or "Rhoal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or nabucox).ab,kf,kw,ti.

9. 7 or 8 110679

**Intervention: Opioides**

10. buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ (morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodeinone or oxycodonein or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict).ab,kf,kw,ti.
11. 94188
12. 10 or 11 112158

**Study types: systematic reviews, meta analysis**

13. Publication type: meta analysis or systematic reviews

**Limits: publication year, language**

14. (yr="1990 - 2018") and (danish or english or norwegian or swedish)

**Combined sets**

15. 3 AND 6 AND 13 AND 14 111
16. 3 AND 9 AND 13 AND 14 174
17. 3 AND 12 AND 13 AND 14 35

**Cochrane Library via Wiley 11 April 2018 (CENTRAL)**  
**Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)**

Search terms		Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>		
1.	MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	4754
2.	osteoarth* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarth* or gonarth* or ((heberdens or bochards) NEXT/1 (noduli))	10167
3.	1 OR 2	10167
<b>Intervention: Tramadol</b>		
4.	MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	831
5.	tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramadolor or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol	2616
6.	4 OR 5	2616
<b>Limits: publication year</b>		
7.	Publication Year from 2005 to 2012	
<b>Combined sets</b>		
8.	3 AND 6 AND 7	<b>Central/ 31</b>

**Embase via Elsevier 11 April 2018**  
**Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)**

Search terms		Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>		
1.	'osteoarthritis'/exp	112,636
2.	'osteoarthritis therapy'/exp	143
3.	'osteoarthritis pain'/exp	26
4.	osteoarth*:ab,kw,ti,de or 'degenerative arthrit*':ab,kw,ti,de or 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de or coxarth*:ab,kw,ti,de or gonarth*:ab,kw,ti,de or ((heberdens or bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de	129,701
5.	1-4 (OR)	136,440
<b>Intervention: Tramadol</b>		
6.	'tramadol'/exp/mj	3,931
7.	'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	95
8.	tramadol:ab,kw,ti or tapentadol:ab,kw,ti or tramundin:ab,kw,ti or biodalgic:ab,kw,ti or jutadol:ab,kw,ti or nobligan:ab,kw,ti or prontosfort:ab,kw,ti or zytram:ab,kw,ti or takadol:ab,kw,ti or theradol:ab,kw,ti or tiral:ab,kw,ti or topalgic:ab,kw,ti or tradol:ab,kw,ti or tradolpuren:ab,kw,ti or tradonal:ab,kw,ti or tralgiol:ab,kw,ti or trama:ab,kw,ti or tramadorsch:ab,kw,ti or biokanol:ab,kw,ti or tramabeta:ab,kw,ti or tramadin:ab,kw,ti or tramadolratiopharm:ab,kw,ti or tramadoc:ab,kw,ti or ranitidin:ab,kw,ti or trasedal:ab,kw,ti or ultram:ab,kw,ti	7,909

	or ultracet:ab,kw,ti or 'xymel 50':ab,kw,ti or zamudol:ab,kw,ti or zumalgic:ab,kw,ti or zydol:ab,kw,ti or tramadoldolgit:ab,kw,ti or tramadolhameln:ab,kw,ti or tramador:ab,kw,ti or tramadura:ab,kw,ti or tramagetic:ab,kw,ti or tramagit:ab,kw,ti or tramake:ab,kw,ti or tramal:ab,kw,ti or tramex:ab,kw,ti or adolonta:ab,kw,ti or contramal:ab,kw,ti or amadol:ab,kw,ti	
9.	6-8 (OR)	8,350
<b>Study types: randomised controlled trials<sup>8</sup></b>		
	'crossover procedure':de or 'double-blind procedure':de or 'randomized controlled trial':de or 'single-blind procedure':de or random*:de,ab,ti or factorial*:de,ab,ti or crossover*:de,ab,ti or ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) or placebo*:de,ab,ti or ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) or assign*:de,ab,ti or allocat*:de,ab,ti or volunteer*:de,ab,ti	
10.		2,217,904
<b>Limits: publication date, language, human studies</b>		
11.	((danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim) AND [2005-2012]/py	
12.	'animal'/exp NOT 'human'/exp	5,022,081
<b>Combined sets</b>		
13.	5 AND 9	464
14.	(10 AND 11 AND 13) NOT 12	124

#### Medline via OvidSP 11 April 2018

#### Title: Artros – tramadol (kompletterande sökning primärstudier)

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. exp osteoarthritis/	54640
2. ((osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*) or ((heberdens or bochards) adj1 (noduli))).ab,kf,kw,ti.	65547
3. 1 or 2	82000
<b>Intervention: Tramadol</b>	
4. exp Tramadol/	2726
5. (tramadol or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontosfort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or trama-dorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or ultracet or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadoldolgit or tramadolhameln or tramador or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or tramex or adolonta or contramal or amadol).ab,kf,kw,ti. or ultracet.nm.	4384
6. 4 or 5	4674

<sup>8</sup> 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

**Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications)**

7. ((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.) 2789828

**Limits: publication year, language**

8. (yr="2005- 2012" and (danish or english or norwegian or swedish))

**Combined sets**

9. 3 AND 6 195
10. 7 AND 8 AND 9 46

**Cochrane Library via Wiley 13 May 2019**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
4. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
5. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
6. 4 OR 5	13923
<b>Combined sets</b>	
7.	<b>CDSR/55</b> <b>DARE/746</b> Central/ 12460 CRM/57 <b>HTA/161</b>  <b>EED/229</b>

**Embase via Elsevier 13 May 2019**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
2. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	<u>70,785</u>
3. 1 OR 2	110475
<b>Systematic review</b>	

4. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic\* NEXT/3 (review\* OR over-view)):kw,ti,ab OR (systematic\* NEXT/3 bibliographic\*):kw,ti,ab OR (systematic\* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy\* or metaanaly\*):kw,ti,ab 294,239

**Limits**

5. (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) 6,311,996

6. [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim

**Combined sets**

7. 3 AND 4 3356

8. 7 NOT 5 3327

9. **8 AND 6** **3164**

**PubMed via NLM 13 May 2019**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
1. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	54041
2. 1 OR 2	51277
3. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	77617
4. 3 OR 4	12773
5. 3 OR 4	82501
<b>Study types: Systematic review</b>	
6. systematic[sb]	351086
Limits	
7. ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5562447
8. Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	

Combined sets		
9.	<b>5 AND 6</b>	2934
10.	<b>12 NOT 7</b>	<b>2846</b>
11.	13 AND 8	2689

## Uppdaterad litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 8 January 2020

Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	6680
2. osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16569
3. 1 or 2	16569
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
4. MeSH descriptor: [Acetaminophen] explode all trees	2992
5. acetaminophen or paracetamol or tylenol or acetaminophen or hydroxyacetanilide or APAP or p-acetamidophenol or p-hydroxyacetanilide or "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" or acetamidophenol or "N-Acetyl-p-aminophenol" or "N-acetyl-para-aminophenol" or Acephen or Acetaco or Tylenol or Anacin-3 or "Anacin 3" or Anacin3 or Datriil or Panadol or Acamol or Algotropyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10109
6. 4 or 5	10109
<b>Intervention: NSAID</b>	
7. MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees	5540
8. MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1852
9. MeSH descriptor: [Piroxicam] explode all trees	649
10. MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees	1830
11. MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	1094
12. MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	542
13. MeSH descriptor: [Celecoxib] explode all trees	871
14. MeSH descriptor: [Ketorolac] explode all trees	805
15. MeSH descriptor: [Meloxicam] explode all trees	214
16. ("acetylsalicylic acid" or "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" or aspirin or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or diclophenac or diclofenac or dichlofenal or "diclonate P" or feloran or voltarol or novapirina or orthofen or ortofen or orthophen or voltaren or diclofenac or piroxicam or feldene or reutenox or artriunic or "Novo-Tenoxicam" or mobiflex or tilcotil or "Apo-Tenoxicam" or tenoxicam or reumoxicam or miloxicam or movalis or uticox or mobic or mobicox or mobec or	30873

masflex or movicox or parocin or meloxicam or ibumetin or ibuprofen or mo-  
 trin or nuprin or rufen or salprofen or "Trauma-Dolgit Gel" or "Trauma Dolgit  
 Gel" or "TraumaDolgit Gel" or brufen or methoxypropioicin or anaprox or  
 naproxen or aleve or proxen or synflex or naprosin or naprosyn or "naprox-  
 enate sodium" or "benzoylhydratropic acid" or "2-(3-Benzoylphenyl)propionic  
 Acid" or profenid or alrheumum or orudis or alrheumat or dexibuprofen or s-  
 ibuprofen or "S ibuprofen" or badyket or ketesse or sympal or quiralam or  
 quirgel or adolquir or enangel or keral or enantyum or ketoprofen or dex-  
 ketoprofen or celcoxib or celebrex or etoricoxib or arcoxia or nabumetone  
 or arthrxan or "Gen-Nabumetone" or listran or relafen or relif or relifex or  
 mebutan or "RhoXal-nabumetone" or "Apo-Nabumetone" or celecoxib or  
 nabucocx) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)

17. 7-16 (OR) 31559

**Intervention: Opioides**

18. MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees 1044

19. MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees 11

20. MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees 1606

21. MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees 202

22. MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees 845

23. MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees 342

24. MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees 4749

25. MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees 1138

26. MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees 5289

27. MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees 1070

28. MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees 1189

29. MeSH descriptor: [Tapentadol] explode all trees 60

morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or du-  
 ramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon  
 or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxyco-  
 deinone or oxycodoneinon or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycon-  
 tin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone  
 or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operi-  
 dine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or  
 lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or  
 tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan  
 or prontofort or zytram or takadol or theradol or tiral or topalgic or tradol or  
 tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tra-  
 mabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or  
 trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadol-  
 dolgit or tramadolhameln or tramadololor or tramadura or tramagetic or tra-  
 magit or tramake or tramal or framex or adolonta or contramal or amadol or  
 phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or  
 fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenor-  
 phine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone  
 or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Metha-  
 dose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Ami-  
 done or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

30. 39300

31. 18-30 (OR) 40374

**Limits: publication year**

32. 1990-2020

**Combined sets<sup>9</sup>**

33.	3 AND 6 AND 32	1337 CDSR/83 Pro- tocols/1 5 DARE/5 HTA/0 1918 CDSR/18 Pro- tocols/0 DARE/10 HTA/7 622 CDSR/7 Pro- tocols/0 DARE/3 HTA/0
34.	3 AND 17 AND 32	
35.	3 AND 31 AND 32	

**PROSPERO via University of York, Centre for reviews and dissemination 12 December 2018****Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. (osteoarthritis):TI,HA,KW	<b>293</b>

**Embase via Elsevier 20 December 2019****Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/exp	127,379
2. 'osteoarthritis therapy'/exp	143
3. 'osteoarthritis pain'/exp	30
4. osteoarthr*:ab,ti,de,kw OR 'degenerative arthrit*':ab,ti,de,kw OR 'degenerative joint disease':ab,ti,de,kw	146,518

<sup>9</sup> Databasema DAREoch HTA ingår inte längre i Cochrane Library och ingick inte i uppdateringssökningen i Cochrane Library.



5.	1-4 (OR)	153,829
<b>Intervention: Paracetamol</b>		
6.	'paracetamol'/exp	88,23
7.	'cocodamol'/exp	1,603
8.	'oxycodone plus paracetamol'/exp	1,516
9.	'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp	1,374
10.	'dextropropoxyphene plus paracetamol'/exp (acetaminophen:ab,ti,kw,de OR paracetamol:ab,ti,kw,de OR acetaminophen:ab,ti,kw,de OR hydroxyacetanilide:ab,ti,kw,de OR apap:ab,ti,kw,de OR 'p acetamidophenol':ab,ti,kw,de OR 'p hydroxyacetanilide':ab,ti,kw,de OR 'n-(4-hydroxyphenyl)acetanilide':ab,ti,kw,de OR acetamidophenol:ab,ti,kw,de OR 'n-acetyl-p-aminophenol':ab,ti,kw,de OR 'n-acetyl-para-aminophenol':ab,ti,kw,de OR acephen:ab,ti,kw,de OR acetaco:ab,ti,kw,de OR tylenol:ab,ti,kw,de OR 'anacin 3':ab,ti,kw,de OR anacin3:ab,ti,kw,de OR datril:ab,ti,kw,de OR panadol:ab,ti,kw,de OR acamol:ab,ti,kw,de OR algotro- pyl):ab,ti,kw,de	964
11.		95,672
12.	6-11 (OR)	85,719
<b>Intervention: NSAIDs</b>		
13.	'acetylsalicylic acid'/exp/mj	59,819
14.	'diclofenac'/exp/mj	10,537
15.	'diclofenac potassium'/exp/mj	229
16.	'diclofenac plus misoprostol'/exp/mj	44
17.	'piroxicam'/exp/mj	3,933
18.	'piroxicam beta cyclodextrin'/exp/mj	76
19.	'cinnoxicam'/exp/mj	47
20.	'ibuprofen'/exp/mj	13,190
21.	'naproxen'/exp/mj	7,371
22.	'ketoprofen'/exp/mj	4,340
23.	'ketoprofen lysine'/exp/mj	68
24.	'celecoxib'/exp/mj	4,753
25.	'ketorolac'/exp/mj	1,885
26.	'tenoxicam'/exp/mj	635
27.	'meloxicam'/exp/mj OR 'florfenicol plus meloxicam'/exp/mj	1,530
28.	'ketorolac trometamol plus phenylephrine'/exp/mj OR 'ketorolac trometamol'/exp/mj	805
29.	'dexibuprofen'/exp/mj	106
30.	'dexketoprofen'/exp/mj OR 'dexketoprofen plus tramadol'/exp/mj	282
31.	'parecoxib'/exp/mj	511
32.	'etoricoxib'/exp/mj	653
33.	'nabumetone'/exp/mj	473

34.	'acetylsalicylic acid':ab,ti,kw OR '2-(acetyloxy)benzoic acid':ab,ti,kw OR aspirin:ab,ti,kw OR acylpyrin:ab,ti,kw OR aloxiprimum:ab,ti,kw OR colfarit:ab,ti,kw OR dispril:ab,ti,kw OR easprin:ab,ti,kw OR ecotrin:ab,ti,kw OR endosprin:ab,ti,kw OR magnecyl:ab,ti,kw OR micristin:ab,ti,kw OR polopirin:ab,ti,kw OR polopiryna:ab,ti,kw OR solprin:ab,ti,kw OR solupsan:ab,ti,kw OR zorprin:ab,ti,kw OR acetysal:ab,ti,kw OR diclophenac:ab,ti,kw OR diclofenac:ab,ti,kw OR dichlofenal:ab,ti,kw OR 'diclonate p':ab,ti,kw OR feloran:ab,ti,kw OR voltarol:ab,ti,kw OR novapirina:ab,ti,kw OR orthofen:ab,ti,kw OR ortofen:ab,ti,kw OR orthophen:ab,ti,kw OR voltaren:ab,ti,kw OR diclofenac:ab,ti,kw OR piroxicam:ab,ti,kw OR feldene:ab,ti,kw OR reutenox:ab,ti,kw OR artriunic:ab,ti,kw OR 'novotenoxicam':ab,ti,kw OR mobiflex:ab,ti,kw OR tilcotil:ab,ti,kw OR 'apotenoxicam':ab,ti,kw OR tenoxicam:ab,ti,kw OR reumoxicam:ab,ti,kw OR miloxicam:ab,ti,kw OR movalis:ab,ti,kw OR uticox:ab,ti,kw OR mobic:ab,ti,kw OR mobicox:ab,ti,kw OR mobec:ab,ti,kw OR masflex:ab,ti,kw OR movicox:ab,ti,kw OR parocin:ab,ti,kw OR meloxicam:ab,ti,kw OR ibumetin:ab,ti,kw OR ibuprofen:ab,ti,kw OR motrin:ab,ti,kw OR nuprin:ab,ti,kw OR rufen:ab,ti,kw OR salprofen:ab,ti,kw OR 'trauma-dolgit gel':ab,ti,kw OR 'trauma dolgit gel':ab,ti,kw OR 'traumadolgit gel':ab,ti,kw OR brufen:ab,ti,kw OR methoxypropiocin:ab,ti,kw OR anaprox:ab,ti,kw OR naproxen:ab,ti,kw OR alev e:ab,ti,kw OR proxen:ab,ti,kw OR synflex:ab,ti,kw OR naprosin:ab,ti,kw OR naprosyn:ab,ti,kw OR 'naproxenate sodium':ab,ti,kw OR 'benzoylhydrotropic acid':ab,ti,kw OR '2-(3-benzoylphenyl)propionic acid':ab,ti,kw OR profenid:ab,ti,kw OR alrheumum:ab,ti,kw OR orudis:ab,ti,kw OR alrheumat:ab,ti,kw OR dexibuprofen:ab,ti,kw OR 's ibuprofen':ab,ti,kw OR badyket:ab,ti,kw OR ketesse:ab,ti,kw OR sympal:ab,ti,kw OR quiralam:ab,ti,kw OR quirgel:ab,ti,kw OR adolquir:ab,ti,kw OR enangel:ab,ti,kw OR keral:ab,ti,kw OR enantyum:ab,ti,kw OR ketoprofen:ab,ti,kw OR dexketoprofen:ab,ti,kw OR celcoxib:ab,ti,kw OR celebrex:ab,ti,kw OR etoricoxib:ab,ti,kw OR arcoxia:ab,ti,kw OR nabumetone:ab,ti,kw OR arthrxan:ab,ti,kw OR 'gen-nabumetone':ab,ti,kw OR listran:ab,ti,kw OR relafen:ab,ti,kw OR relif:ab,ti,kw OR relifex:ab,ti,kw OR mebutan:ab,ti,kw OR 'rhoxal-nabumetone':ab,ti,kw OR 'aponabumetone':ab,ti,kw OR celecoxib:ab,ti,kw OR nabucoc:ab,ti,kw	137,966
35.	13-34 (OR)	170, 180
<b>Intervention: Opioides</b>		
36.	'buprenorphine'/exp/mj	6,425
37.	'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj	582
38.	'codeine'/exp/mj	6,686
39.	'cocodamol'/exp/mj	156
40.	'hydrocodone'/exp/mj	719
41.	'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj	89
42.	'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj	3
43.	'oxycodone'/exp/mj	3,068
44.	'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj	183
45.	'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj	19
46.	'hydromorphone'/exp/mj	1,845
47.	'pethidine'/exp/mj	10,015
48.	'fentanyl'/exp/mj	17,310
49.	'tramadol'/exp/mj	4,304

50.	'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	102
51.	'methadone'/exp/mj	14,055
52.	'codeine phosphate'/exp/mj	390
53.	'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj	1
54.	'morphine'/exp/mj	46,853
55.	'ketobemidone'/exp/mj	207
56.	'tapentadol'/exp/mj morphia:ab,kw,ti OR morphine:ab,kw,ti OR pentahydrate:ab,kw,ti OR 'ms contin':ab,kw,ti OR 'oramorph sr':ab,kw,ti OR duramorph:ab,kw,ti OR dihydro- morphinone:ab,kw,ti OR hydromorphon:ab,kw,ti OR palladone:ab,kw,ti OR laudacon:ab,kw,ti OR dilaudid:ab,kw,ti OR hydromorphone:ab,kw,ti OR dihy- drone:ab,kw,ti OR oxycone:ab,kw,ti OR dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR eucodal:ab,kw,ti OR theocodin:ab,kw,ti OR ox- ycodone:ab,kw,ti OR oxycotin:ab,kw,ti OR pancodine:ab,kw,ti OR di- narkon:ab,kw,ti OR oxiconum:ab,kw,ti OR cetobemidon:ab,kw,ti OR ketobe- midone:ab,kw,ti OR pethidine:ab,kw,ti OR fentanyl:ab,kw,ti OR isonipeccain:ab,kw,ti OR dolsin:ab,kw,ti OR dolosal:ab,kw,ti OR dolin:ab,kw,ti OR 'operidine epj-i':ab,kw,ti OR 'operidine epj i':ab,kw,ti OR dolantin:ab,kw,ti OR dolargan:ab,kw,ti OR meperidine:ab,kw,ti OR lidol:ab,kw,ti OR lydol:ab,kw,ti OR demerol:ab,kw,ti OR dolcontral:ab,kw,ti OR burenor- phine:ab,kw,ti OR tramadol:ab,kw,ti OR tapentadol:ab,kw,ti OR tramun- din:ab,kw,ti OR biodalgic:ab,kw,ti OR jutadol:ab,kw,ti OR nobligan:ab,kw,ti OR prontofort:ab,kw,ti OR zytram:ab,kw,ti OR takadol:ab,kw,ti OR theradol:ab,kw,ti OR tiral:ab,kw,ti OR topalgic:ab,kw,ti OR tradol:ab,kw,ti OR tradolpuren:ab,kw,ti OR tradonal:ab,kw,ti OR tralgol:ab,kw,ti OR	611
57.	trama:ab,kw,ti OR tramadorsch:ab,kw,ti OR biokanol:ab,kw,ti OR tra- mabeta:ab,kw,ti OR tramadin:ab,kw,ti OR tramadolratiopharm:ab,kw,ti OR tramadoc:ab,kw,ti OR ranitidin:ab,kw,ti OR trasedal:ab,kw,ti OR ul- tram:ab,kw,ti OR 'xymel 50':ab,kw,ti OR zamudol:ab,kw,ti OR zumal- gic:ab,kw,ti OR zydol:ab,kw,ti OR tramadoldolgit:ab,kw,ti OR tramadolha- meln:ab,kw,ti OR tramadolor:ab,kw,ti OR tramadura:ab,kw,ti OR tramagetis:ab,kw,ti OR tramagit:ab,kw,ti OR tramake:ab,kw,ti OR tra- mal:ab,kw,ti OR framex:ab,kw,ti OR adolonta:ab,kw,ti OR contramal:ab,kw,ti OR amadol:ab,kw,ti OR phentanyl:ab,kw,ti OR fentanest:ab,kw,ti OR denta- nyl:ab,kw,ti OR sublimaze:ab,kw,ti OR duragesic:ab,kw,ti OR du- rogesic:ab,kw,ti OR fentora:ab,kw,ti OR buprenex:ab,kw,ti OR prefin:ab,kw,ti OR subutex:ab,kw,ti OR buprex:ab,kw,ti OR temgesic:ab,kw,ti OR buprenor- phine:ab,kw,ti OR 'n methylmorphine':ab,kw,ti OR isocodeine:ab,kw,ti OR co- deine:ab,kw,ti OR ardinex:ab,kw,ti OR biodone:ab,kw,ti OR dolo- phine:ab,kw,ti OR metadol:ab,kw,ti OR metasedin:ab,kw,ti OR symoron:ab,kw,ti OR methadone:ab,kw,ti OR methadose:ab,kw,ti OR me- thex:ab,kw,ti OR phenadone:ab,kw,ti OR physeptone:ab,kw,ti OR phymet:ab,kw,ti OR pinadone:ab,kw,ti OR amidone:ab,kw,ti OR methaddict:ab,kw,ti	129,134
58.	36-57 (OR)	155,896
<b>Study types: systematic reviews, meta analysis</b>		
59.	'systematic review'/de	227,094
60.	'meta analysis'/de	175,332
61.	[cochrane review]/lim	20,928

62.	'review'/exp AND [1990-2007]/py	1,125,802
63.	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* OR metaanaly*):ti,ab	340,232
64.	59-63 (OR)	1,511,138
65.	64 NOT ('editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	1,491,462

**Limits: language, publication year**

66.	((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [1990-2020]/py	
-----	--	--

**Combined sets**

67.	<b>5 AND 12 AND 65 AND 66</b>	<b>731</b>
68.	<b>5 AND 35 AND 65 AND 66</b>	<b>588</b>
69.	<b>5 AND 58 AND 65 AND 66</b>	<b>137</b>

**Medline via OvidSP 19 December 2019**

**Title: Osteoarthritis – drug therapy (Paracetamol, NSAIDs, Opioides). Systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. exp osteoarthritis/	61005
2. (osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) adj1 noduli)).ab,kf,kw,ti.	72829
3. 1 OR 2	92638
<b>Intervention: Paracetamol</b>	
4. exp Acetaminophen/	17743
(acetaminophen OR paracetamol OR tylenol OR acetaminophen OR hydroxyacetanilide OR APAP OR p-acetamidophenol OR p-hydroxyacetanilide OR "N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide" OR acetamidophenol OR "N-Acetyl-p-aminophenol" OR "N-acetyl-para-aminophenol" OR Acephen OR Acetaco OR Tylenol OR Anacin-3 OR "Anacin 3" OR Anacin3 OR Datriil OR Panadol OR Acamol OR Algotropyl).ab,kf,kw,ti.	24946
5. 4 OR 5	27776
<b>Intervention: NSAIDs</b>	
7. Aspirin/ OR exp Diclofenac/ OR exp Piroxicam/ OR exp Ibuprofen/ OR exp Naproxen/ OR exp Ketoprofen/ OR exp Celecoxib/ OR exp Ketorolac/ OR exp Meloxicam/	72693
("acetylsalicylic acid" OR "2-(Acetyloxy)benzoic Acid" OR aspirin OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magnecyl OR micristin OR polopirin OR polopiryna OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR diclophenac OR dicrofenac OR dichlofenal OR "dyclonate P" OR feloran OR voltarol OR novapirina OR orthofen OR ortofen OR orthophen OR voltaren OR diclofenac OR piroxicam OR feldene OR reutenox	91929

OR artriunic OR "Novo-Tenoxicam" OR mobiflex OR tilcotil OR "Apo-Tenoxicam" OR tenoxicam OR reumoxicam OR miloxicam OR movalis OR uticox OR mobic OR mobicox OR mobec OR masflex OR movicox OR parocin OR meloxicam OR ibumetin OR ibuprofen OR motrin OR nuprin OR rufen OR salprofen OR "Trauma-Dolgit Gel" OR "Trauma Dolgit Gel" OR "TraumaDolgit Gel" OR brufen OR methoxypropioicin OR anaprox OR naproxen OR aleve OR proxen OR synflex OR naprosin OR naprosyn OR "naproxenate sodium" OR "benzoylhydratropic acid" OR "2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid" OR profenid OR alrheumum OR orudis OR alrheumat OR dexibuprofen OR s-ibuprofen OR "S ibuprofen" OR badyket OR ketesse OR sympal OR quiralam OR quirgel OR adolquir OR enangel OR keral OR enantyum OR ketoprofen OR dexketoprofen OR celcoxib OR celebrex OR etoricoxib OR arcoxia OR nabumetone OR arthrxan OR "Gen-Nabumetone" OR listran OR relafen OR relif OR relifex OR mebutan OR "Rhoxal-nabumetone" OR "Apo-Nabumetone" OR celecoxib OR nabucox).ab,kf,kw,ti.

9. 7 OR 8 110609

**Intervention: Opioides**

buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ or 78261

exp Tapentadol/  
(morphia OR morphine OR pentahydrate OR "MS Contin" OR "Oramorph SR" OR duramorph OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR hydromorphone OR dihydrone OR oxycone OR dihydrohydroxycodeinone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR oxycodone OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR cetobemidon OR ketobemidone OR pethidine OR fentanyl OR isonipecain OR dolsin OR dolosal OR dolin OR "operidine EPJ-I" OR "operidine EPJ I" OR dolantin OR dolargan OR meperidine OR lidol OR lydol OR demerol OR dolcontral OR burenorphine OR codeine OR tramadol OR tapentadol OR methadone OR tramundin OR biodalgic OR jutadol OR nobligan OR prontofort OR zytram OR takadol OR theradol OR firal OR topalgic OR tradol OR tradolpuren OR tradonal OR tralgol OR trama OR tramadorsch OR biokanol OR tramabeta OR tramadin OR tramadolratiopharm OR tramadoc OR ranitidin OR trasedal OR ultram OR "xymel 50" OR zamudol OR zumalgic OR zydol OR tramadoldolgit OR tramadolhameln OR tramadolor OR tramadura OR tramagetic OR tramagit OR tramake OR tramal OR framex OR adolonta OR contramal OR amadol OR phentanyl OR fentanest OR dentanyl OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR buprenorphine OR N-Methylmorphine OR Isocodeine OR Codeine OR Ardinex OR Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadone OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict).ab,kf,kw,ti.

11. 10 OR 11 94329

12. 10 OR 11 111715

**Study types: systematic reviews, meta analysis**

13. Publication type: meta analysis OR systematic reviews

**Limits: publication year, language**

14. (yr="1990 - Current") and (danish or english or norwegian or swedish)

Combined sets		
15.	3 AND 6 AND 13 AND 14	52
16.	3 AND 9 AND 13 AND 14	118
17.	3 AND 12 AND 13 AND 14	18

## Uppdaterad litteratursökning primärstudier

Cochrane Library via Wiley 8 January 2020 (CENTRAL)  
Title: Osteoarthritis – drug therapy (Opioides)

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	6680
2. osteoarthr* or degenerative next arthrit* or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr*:ti,ab,kw or (heberdens or bochards) next (nod-uli):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16569
3. 1 OR 2	16569
<b>Intervention: Opioides</b>	
4. MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees	1044
5. MeSH descriptor: [Buprenorphine, Naloxone Drug Combination] explode all trees	11
6. MeSH descriptor: [Codeine] explode all trees	1606
7. MeSH descriptor: [Hydrocodone] explode all trees	202
8. MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees	845
9. MeSH descriptor: [Hydromorphone] explode all trees	342
10. MeSH descriptor: [Morphine] explode all trees	4749
11. MeSH descriptor: [Meperidine] explode all trees	1138
12. MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees	5289
13. MeSH descriptor: [Tramadol] explode all trees	1070
14. MeSH descriptor: [Methadone] explode all trees	1189
15. MeSH descriptor: [Tapentadol] explode all trees	60
16. morphia or morphine or pentahydrate or "MS Contin" or "Oramorph SR" or duramorph or dihydromorphinone or hydromorphon or palladone or laudacon or dilaudid or hydromorphone or dihydrone or oxycone or dihydrohydroxycodeinone or oxycodone or eucodal or theocodin or oxycodone or oxycontin or pancodine or dinarkon or oxiconum or cetobemidon or ketobemidone or pethidine or fentanyl or isonipecain or dolsin or dolosal or dolin or "operidine EPJ-I" or "operidine EPJ I" or dolantin or dolargan or meperidine or lidol or lydol or demerol or dolcontral or burenorphine or codeine or tramadol or tapentadol or methadone or tramundin or biodalgic or jutadol or nobligan or prontofort or zytram or takadol or theradol or firal or topalgic or tradol or tradolpuren or tradonal or tralgiol or trama or tramadorsch or biokanol or tramabeta or tramadin or tramadolratiopharm or tramadoc or ranitidin or trasedal or ultram or "xymel 50" or zamudol or zumalgic or zydol or tramadol-	39300

dolgit or tramadolhameln or tramadol or tramadura or tramagetic or tramagit or tramake or tramal or framex or adolonta or contramal or amadol or phentanyl or fentanest or dentanyl or sublimaze or duragesic or durogesic or fentora or buprenex or prefin or subutex or buprex or temgesic or buprenorphine or N-Methylmorphine or Isocodeine or Codeine or Ardinex or Biodone or Dolophine or Metadol or Metasedin or Symoron or Methadone or Methadose or Methex or Phenadone or Physeptone or Phymet or Pinadone or Amidone or Methaddict:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

17. 4-16 (OR) 40374

**Limits: publication year**

18. From 2011-2020

**Combined sets**

19. 3 AND 17 AND 18

**Central/  
348**

**Embase via Elsevier 9 February 2018  
Title: Osteoarthritis – drug therapy (Opioides)**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/exp	127,379
2. 'osteoarthritis therapy'/exp	143
3. 'osteoarthritis pain'/exp	30
4. osteoarthr*:ab,kw,ti,de OR 'degenerative arthrit*:ab,kw,ti,de OR 'degenerative joint disease':ab,kw,ti,de OR coxarthr*:ab,kw,ti,de OR gonarthr*:ab,kw,ti,de OR ((heberdens OR bochards) NEAR/1 noduli):ab,kw,ti,de	147,532
5. 1-4 (OR)	141,108
<b>Intervention: Opioides</b>	
6. 'buprenorphine'/exp/mj	6,425
7. 'buprenorphine plus naloxone'/exp/mj	582
8. 'codeine'/exp/mj	6,686
9. 'cocodamol'/exp/mj	156
10. 'hydrocodone'/exp/mj	719
11. 'hydrocodone bitartrate plus paracetamol'/exp/mj	89
12. 'hydrocodone bitartrate plus ibuprofen'/exp/mj	3
13. 'oxycodone'/exp/mj	3,068
14. 'oxycodone plus paracetamol'/exp/mj	183
15. 'acetylsalicylic acid plus oxycodone plus oxycodone terephthalate'/exp/mj	19
16. 'hydromorphone'/exp/mj	1,845
17. 'pethidine'/exp/mj	10,015
18. 'fentanyl'/exp/mj	17,310
19. 'tramadol'/exp/mj	4,304
20. 'paracetamol plus tramadol'/exp/mj	102
21. 'methadone'/exp/mj	14,055
22. 'codeine phosphate'/exp/mj	390
23. 'hydromorphone plus naloxone'/exp/mj	1
24. 'morphine'/exp/mj	46,853

25.	'ketobemidone'/exp/mj	207
26.	'tapentadol'/exp/mj morphia:ab,kw,ti OR morphine:ab,kw,ti OR pentahydrate:ab,kw,ti OR 'ms contin':ab,kw,ti OR 'oramorph sr':ab,kw,ti OR duramorph:ab,kw,ti OR dihydro- morphinone:ab,kw,ti OR hydromorphon:ab,kw,ti OR palladone:ab,kw,ti OR laudacon:ab,kw,ti OR dilaudid:ab,kw,ti OR hydromorphone:ab,kw,ti OR dihy- drone:ab,kw,ti OR oxycone:ab,kw,ti OR dihydrohydroxycodone:ab,kw,ti OR oxycodone:ab,kw,ti OR eucodal:ab,kw,ti OR theocodin:ab,kw,ti OR ox- ycodone:ab,kw,ti OR oxycontin:ab,kw,ti OR pancodine:ab,kw,ti OR di- narkon:ab,kw,ti OR oxiconum:ab,kw,ti OR cetobemidon:ab,kw,ti OR ketobe- midone:ab,kw,ti OR pethidine:ab,kw,ti OR fentanyl:ab,kw,ti OR isonipeccain:ab,kw,ti OR dolsin:ab,kw,ti OR dolosal:ab,kw,ti OR dolin:ab,kw,ti OR 'operidine epj-i':ab,kw,ti OR 'operidine epj i':ab,kw,ti OR dolantin:ab,kw,ti OR dolargan:ab,kw,ti OR meperidine:ab,kw,ti OR lidol:ab,kw,ti OR lydol:ab,kw,ti OR demerol:ab,kw,ti OR dolcontral:ab,kw,ti OR burenor- phine:ab,kw,ti OR tramadol:ab,kw,ti OR tapentadol:ab,kw,ti OR tramun- din:ab,kw,ti OR biodalgic:ab,kw,ti OR jutadol:ab,kw,ti OR nobligan:ab,kw,ti OR prontofort:ab,kw,ti OR zytram:ab,kw,ti OR takadol:ab,kw,ti OR theradol:ab,kw,ti OR tiral:ab,kw,ti OR topalgic:ab,kw,ti OR tradol:ab,kw,ti OR tradolpuren:ab,kw,ti OR tradonal:ab,kw,ti OR tralgiol:ab,kw,ti OR	611
27.	trama:ab,kw,ti OR tramadorsch:ab,kw,ti OR biokanol:ab,kw,ti OR tra- mabeta:ab,kw,ti OR tramadin:ab,kw,ti OR tramadolratiopharm:ab,kw,ti OR tramadoc:ab,kw,ti OR ranitidin:ab,kw,ti OR trasedal:ab,kw,ti OR ul- tram:ab,kw,ti OR 'xymel 50':ab,kw,ti OR zamudol:ab,kw,ti OR zumal- gic:ab,kw,ti OR zydol:ab,kw,ti OR tramadoldolgit:ab,kw,ti OR tramadolha- meln:ab,kw,ti OR tramadolor:ab,kw,ti OR tramadura:ab,kw,ti OR tramagetic:ab,kw,ti OR tramagit:ab,kw,ti OR tramake:ab,kw,ti OR tra- mal:ab,kw,ti OR framex:ab,kw,ti OR adolonta:ab,kw,ti OR contramal:ab,kw,ti OR amadol:ab,kw,ti OR phentanyl:ab,kw,ti OR fentanest:ab,kw,ti OR denta- nyl:ab,kw,ti OR sublimaze:ab,kw,ti OR duragesic:ab,kw,ti OR du- rogesic:ab,kw,ti OR fentora:ab,kw,ti OR buprenex:ab,kw,ti OR prefin:ab,kw,ti OR subutex:ab,kw,ti OR buprex:ab,kw,ti OR temgesic:ab,kw,ti OR buprenor- phine:ab,kw,ti OR 'n methylmorphine':ab,kw,ti OR isocodeine:ab,kw,ti OR co- deine:ab,kw,ti OR ardinex:ab,kw,ti OR biodone:ab,kw,ti OR dolo- phine:ab,kw,ti OR metadol:ab,kw,ti OR metasedin:ab,kw,ti OR symoron:ab,kw,ti OR methadone:ab,kw,ti OR methadose:ab,kw,ti OR me- thex:ab,kw,ti OR phenadone:ab,kw,ti OR physeptone:ab,kw,ti OR phymet:ab,kw,ti OR pinadone:ab,kw,ti OR amidone:ab,kw,ti OR methaddict:ab,kw,ti	129,134
28.	6-27 (OR)	155,896
<b>Study types: randomised controlled trials<sup>10</sup></b>		
29.	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volun- teer*:de,ab,ti	2,508,903

---

<sup>10</sup> 1. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)



**Limits: publication date, language, human studies**

- |     |  |          |
|-----|--|----------|
| 30. | ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [1990-2020]/py | 5,371,99 |
| 31. | 'animal'/exp NOT 'human'/exp   | 1        |

**Combined sets**

- |     |  |            |
|-----|--|------------|
| 32. | <b>(5 AND 28 AND 29 AND 30) NOT 31</b> | <b>515</b> |
|-----|--|------------|
- 

**Medline via OvidSP 19 December 2019****Title: Osteoarthritis – drug therapy (Opioides)**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. exp osteoarthritis/	61005
2. (osteoarthr* or "degenerative arthrit*" or "degenerative joint disease" or coxarthr* or gonarthr* or ((heberdens or bochards) adj1 noduli)).ab,kf,kw,ti.	72829
3. 1 OR 2	92638
<b>Intervention: Opioides</b>	
4. buprenorphine/ or buprenorphine, naloxone drug combination/ or codeine/ or hydrocodone/ or oxycodone/ or exp hydromorphone/ or exp morphine/ or exp Meperidine/ or exp Fentanyl/ or exp Tramadol/ or exp Methadone/ OR exp Tapentadol/ (morphia OR morphine OR pentahydrate OR "MS Contin" OR "Oramorph SR" OR duramorph OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR hydromorphone OR dihydrone OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR oxycodone OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR cetobemidon OR ketobemidone OR pethidine OR fentanyl OR isonipecain OR dolsin OR dolosal OR dolin OR "operidine EPJ-I" OR "operidine EPJ I" OR dolantin OR dolargan OR meperidine OR lidol OR lydol OR demerol OR dolcontral OR burenorphine OR codeine OR tramadol OR tapentadol OR methadone OR tramundin OR biodalgic OR jutadol OR nobligan OR prontofort OR zytram OR takadol OR theradol OR firal OR topalgic OR tradol OR tradolpuren OR tradonal OR tralgol OR trama OR tramadorsch OR biokanol OR tramabeta OR tramadin OR tramadolratiopharm OR tramadoc OR ranitidin OR trasedal OR ultram OR "xymel 50" OR zamudol OR zumalgic OR zydol OR tramadololdgit OR tramadolhameln OR tramador OR tramadura OR tramagetis OR tramagit OR tramake OR tramal OR tramex OR adolonta OR contramal OR amadol OR phentanyl OR fentanest OR dentanyl OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR buprenorphine OR N-Methylmorphine OR Isocodeine OR Codeine OR Ardinex OR Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadone OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict).ab,kf,kw,ti.	78261
5. exp Tapentadol/ (morphia OR morphine OR pentahydrate OR "MS Contin" OR "Oramorph SR" OR duramorph OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR hydromorphone OR dihydrone OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR oxycodone OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR cetobemidon OR ketobemidone OR pethidine OR fentanyl OR isonipecain OR dolsin OR dolosal OR dolin OR "operidine EPJ-I" OR "operidine EPJ I" OR dolantin OR dolargan OR meperidine OR lidol OR lydol OR demerol OR dolcontral OR burenorphine OR codeine OR tramadol OR tapentadol OR methadone OR tramundin OR biodalgic OR jutadol OR nobligan OR prontofort OR zytram OR takadol OR theradol OR firal OR topalgic OR tradol OR tradolpuren OR tradonal OR tralgol OR trama OR tramadorsch OR biokanol OR tramabeta OR tramadin OR tramadolratiopharm OR tramadoc OR ranitidin OR trasedal OR ultram OR "xymel 50" OR zamudol OR zumalgic OR zydol OR tramadololdgit OR tramadolhameln OR tramador OR tramadura OR tramagetis OR tramagit OR tramake OR tramal OR tramex OR adolonta OR contramal OR amadol OR phentanyl OR fentanest OR dentanyl OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR buprenorphine OR N-Methylmorphine OR Isocodeine OR Codeine OR Ardinex OR Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadone OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict).ab,kf,kw,ti.	94329

---

6.	4 OR 5	111715
<b>Study types: randomised controlled trials and other trials (Cochrane "Highly Sensitive Search Strategy" in Medline: sensitivity-maximizing version (2008 revision) with modifications)</b>		
((randomized or randomised or placebo or randomly or trial or groups).ab. or		
7.	exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or exp pragmatic clinical trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or drug therapy/) not (exp animals/ not humans.sh.)	2666163
<b>Limits: publication year, language</b>		
8.	(yr="2011- Current" and (danish or english or norwegian or swedish))	
<b>Combined sets</b>		
9.	<b>3 AND 6 AND 7 AND 8</b>	<b>148</b>

---

### Referenser

1. Derry, S, Moore, RA, Gaskell, H, McIntyre, M, Wiffen, PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (6):CD007402.
2. Zeng, C, Wei, J, Persson, MSM, Sarmanova, A, Doherty, M, Xie, D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *British journal of sports medicine.* 2018; 52(10):642-50.
3. Loh, TY, Cohen, PR. Ketoprofen-induced photoallergic dermatitis. *Indian J Med Res.* 2016; 144(6):803-6.
4. Whiting, P, Savovic, J, Higgins, JP, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016; 69:225-34.

Rad: A3:10

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Injektion av kortison i leden

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden har en liten effekt på smärta och funktionsförmåga.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Att injicera kortison i leden antas ge en antiinflammatorisk effekt.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knäleden ger injektion av kortison i leden

- möjligen en liten smärtlindring 4–6 veckor efter avslutad behandling jämfört med placebo eller ingen kortisoninjektion, SMD  $-0,40$  (95 % KI  $-0,58$  till  $-0,22$ ) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en liten funktionsförbättring 4–6 veckor efter avslutad behandling jämfört med placebo eller ingen kortisoninjektion, SMD  $-0,33$ , 95 % KI  $(-0,56$  till  $-0,09)$  (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om kortisoninjektion jämfört med placebo har någon effekt på livskvalitet (mycket låg tillförlitlighet).

### Kommentar

Effekten på smärta motsvarar en smärtminskning på 1,0 centimeter på en 10-centimeters visuell analog smärtskala, och effekten på funktion motsvarar 0,7 steg på en standardiserad funktionsskala (WOMAC) som sträcker sig från 0–10, enligt författarna till den systematiska översikten [1].

Vid artros i knäet har en injektion med kortison i leden möjligen en liten effekt på smärta och funktion på kort sikt jämfört med placebobehandling. Eftersom artros är en kronisk sjukdom bör risker med behandling, både på

kort och lång sikt, noga vägas mot möjligheten till en liten, kortvarig förbättring.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Ja. Ingen systematisk litteratursökning har gjorts på systematiska översikter eller primärstudier som primärt undersöker biverkningar och oönskade effekter för intraartikulära kortisoninjektioner jämfört med placebo. Den utvalda systematiska översikten rapporterar biverkningar och oönskade effekter, men som sekundärt utfall och endast utifrån ett fåtal primärstudier [1]. Enligt resultaten fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna som fick kortison- respektive placeboinjektion vad gäller antal patienter som upplevt någon komplikation (13 procent i kortisongruppen och 15 procent i placebogruppen), som avslutat behandling på grund av komplikationer eller som upplevt allvarligare komplikationer.

I den systematiska översikten ingick endast en mindre primärstudie (n=68) som undersökte effekten på broskreduktion (eng. joint space narrowing) radiologiskt efter upprepade intraartikulära kortisoninjektioner var tredje månad i upp till två år [2]. Resultaten visade inga statistiskt signifikanta skillnader vid uppföljning (SMD -0,02, 95 % KI -0,49 till 0,46).[1]

Vi har kännedom om ytterligare en randomiserad studie som har undersökt effekter på broskvolym [3]. I denna studie ingick 140 personer med knäartros som behandlades med antingen 40 mg triamcinolonacetamid eller placebo intraartikulärt var tredje månad under en tvåårsperiod. Det primära utfallet var skillnad mellan gruppernas förändring i brosktjocklek efter två år, där brosktjocklek mättes med magnetresonanstomografi. Enligt resultaten utvecklade behandlingsgruppen en mer omfattande broskförlust än placebogruppen (genomsnittlig skillnad mellan grupperna -0,11 mm, 95 % KI -0,20 till -0,03) [3]. Studien bedöms ha låg risk för snedvridning. Resultatet är inte evidensgraderat.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen efter systematiska översikter genererade 4 011 referenser inom området artros, varav tio stycken bedömdes vara relevanta och lästes i fulltext. Tre av dessa bedömdes inte motsvara den uppsatta frågeställningen [4-6] och fyra bedömdes inte motsvara de uppsatta kvalitetskraven [7-10]. De tre kvarvarande studierna [1, 11, 12] bedömdes som relevanta och den av dessa som innehöll flest primärstudier som adresserar frågeställningarna ingår i granskningen [1].

Slutsatserna baseras på 1 749 personer för utfallet smärta, 1 014 personer för funktion och 184 personer för livskvalitet.

Interventionsgruppen fick kortison injicerat i knäleden medan kontrollalternativet var placebo eller ingen behandling. Av de 26 studier som utvärderade effekten av kortison på smärta, jämförde 19 mot placebokontroll (sham injection). I de övriga 7 studierna var kontrollen ingen behandling. I vissa fall inkluderade såväl intervention som kontroll ytterligare behandling (till exempel lokalanestetika) men som var samma för båda alternativen. Det fanns en variation i primärstudierna som ingick i översikten vad gäller typ av kortison som gavs samt i vilken dosering och med vilka doseringsintervall. I de allra flesta studierna gavs endast en injektion med kortison eller placebo, men i

några studier gavs fler injektioner under en period (spridningsmått 1–8 injektioner, median = 1).

Analyserna för smärta, funktion och livskvalitet baserades på de rapporterade primärstudieresultat som tidsmässigt låg närmast 4–6 veckor efter avslutad behandling, vilket är under den tidsperiod som effekten kan antas vara som störst. Den systematiska översikten rapporterar även effekten av kortisoninjektioner jämfört med placebo på smärta och funktion tre respektive sex månader efter avslutad behandling. Resultaten visar att den smärtlindrande effekten har avtagit vid tre månader och försvunnit nästan helt efter sex månader, samtidigt som den statistiska osäkerheten ökat (statistiskt icke-signifikant vid sex månader). På motsvarande sätt har funktionsförbättringen avtagit vid tre respektive sex månader samtidigt som den statistiska osäkerheten ökat (statistiskt icke-signifikanta resultat vid båda tillfällena).

De inkluderade studierna för alla effektutfall hade överlag hög risk för snedvridning, och endast en primärstudie bedömdes enligt författarna ha låg risk för snedvridning [13].

Den systematiska översikten har inte utvärderat effekten av kortison jämfört med placeboinjektioner för subgruppen knäartrospatienter med kliniska tecken eller fynd som vid inflammation.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning utförd den 25 januari 2018

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4011
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	10
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Risk för snedvridning	Kommentar
Jüni et al 2015 [1]	<p>Systematic review of randomized or quasi-randomized controlled trials</p> <p>26 studies evaluated the outcome pain (n=1 749), 15 studies the outcome function (n=1 014), 2 studies quality of life (n=184) and 1 study (n=68) joint space narrowing</p>	People with knee osteoarthritis	<p>Intervention: Intra-articular corticosteroids</p> <p>Control: Sham injection or no treatment</p>	SMD -0.40, 95% CI (-0.58 to -0.22)	SMD -0.33, 95% CI (-0.56 to -0.09)	SMD -0.01, 95% CI (-0.30 to 0.28)	<p>SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): Low risk of bias</p> <p>Authors assessed the quality of the evidence for the outcomes pain and function as low in view of high risk of bias and high study heterogeneity</p> <p>25 of 27 included studies had unknown risk of bias in at least two dimensions</p> <p>High risk of bias for the studies evaluating quality of life and joint space narrowing</p>	

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	SMD	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta	1 749 (26) [1]	Inga tillgängliga data	Ej tillämpbart	SMD -0,40 95 % KI (-0,58 till -0,22)	Låg tillförlitlighet Smärtlindring ⊕⊕○○	Risk för snedvridning (-2)	Se a)
Funktion	1 014 (15) [1]	Inga tillgängliga data	Ej tillämpbart	SMD -0,33, 95 % KI (-0,56 till -0,09)	Låg tillförlitlighet Funktionsförbättring ⊕⊕○○	Risk för snedvridning (-2)	Se a)
Livskvalitet	184 (2) [1]	Inga tillgängliga data	Ej tillämpbart	SMD -0,01, 95 % KI (-0,30 till 0,28)	Mycket låg tillförlitlighet Förbättring av livskvalitet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-2) Precision (-1)	Se b)

- a) Evidensgradering för utfallen smärta och funktion är gjord av SBU med avdrag för risk för snedvridning (-2) baserat på artikelförfattarnas bedömning att det finns hög risk för snedvridning på grund av bland annat brister i rapportering om allokering och blindning. Det noteras även en moderat till hög heterogenitet ( $I^2 = 68\%$ , respektive  $69\%$ ) och misstänkt publikationsbias baserat på en visuell bedömning av funnel plots. Även författarna evidensgraderade resultaten för alla utfallen som att de hade låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) enligt GRADE.
- b) Evidensgradering för utfallet livskvalitet är gjord av SBU med avdrag för risk för snedvridning (-2) baserat på att författarna har bedömt att den ena studien av totalt två som ingår i översikten har hög risk för snedvridning. Ytterligare ett avdrag (-1) är gjort på grund av bristande precision samt att det finns osäkerhet i vilken data från instrumenten (HAQ och KOOS) som använts och hur de kombinerats.



## Litteratursökning

**Cochrane Library via Wiley 25 January 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoarthritis		
	[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
	osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
	4 OR 5	13923
Combined sets		
		<b>CDSR/55</b> <b>DARE/746</b> Central/ 12460 CRM/57 <b>HTA/161</b> EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms		Items found
Osteoarthritis		
	'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
	(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	70,785
	1 OR 2	110475
Systematic review		
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	294,239
Limits		
	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6,311,996
	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
Combined sets		
	3 AND 4	3356
	7 NOT 5	3327
	8 AND 6	3164

**PubMed via NLM 02 February 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoarthritis		

Search terms	Items found
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
<b>Study types: Systematic review</b>	
systematic[sb]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

## Referenser

1. Juni, P, Hari, R, Rutjes, AW, Fischer, R, Siletta, MG, Reichenbach, S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (10):CD005328.
2. Raynauld, JP, Buckland-Wright, C, Ward, R, Choquette, D, Haraoui, B, Martel-Pelletier, J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(2):370-7.
3. McAlindon, TE, LaValley, MP, Harvey, WF, Price, LL, Driban, JB, Zhang, M, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017; 317(19):1967-75.
4. He, WW, Kuang, MJ, Zhao, J, Sun, L, Lu, B, Wang, Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England).* 2017; 39:95-103.
5. Garg, N, Perry, L, Deodhar, A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids. *Clinical rheumatology.* 2014; 33(12):1695-706.

6. Van Middelkoop, M, Arden, N, Atchia, I, Birrell, F, Chao, J, Lambert, R, et al. The OA trial bank: Meta-analysis of individual patient data show that patients with severe pain or with inflammatory signs detected by ultrasound especially benefit from intra-articular glucocorticoids for knee or hip OA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 73.
7. Conaghan, PG, Berenbaum, F, Kraus, VB, Johnson, J, Kelley, S. Updating the knee osteoarthritis intra-articular corticosteroid meta-analysis with two large trials of extended-release triamcinolone acetonide (FX006) versus placebo. *Arthritis and Rheumatology*. 2017; 69.
8. Faundez, J, Cotoras, P, Irrazaval, S. Are intraarticular steroids effective for knee osteoarthritis? *Medwave*. 2016; 16(Suppl5):e6599.
9. Richards, MM, Maxwell, JS, Weng, L, Angelos, MG, Golzarian, J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Physician and Sportsmedicine*. 2016; 44(2):101-8.
10. Douglas, RJ. Corticosteroid injection into the osteoarthritic knee: Drug selection, dose, and injection frequency. *International Journal of Clinical Practice*. 2012; 66(7):699-704.
11. Cheng, OT, Souzalnitski, D, Vrooman, B, Cheng, J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2012; 13(6):740-53.
12. van Middelkoop, M, Arden, NK, Atchia, I, Birrell, F, Chao, J, Rezende, MU, et al. The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24(7):1143-52.
13. Henriksen, M, Christensen, R, Klokke, L, Bartholdy, C, Bandak, E, Ellegaard, K, et al. Evaluation of the benefit of corticosteroid injection before exercise therapy in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(6):923-30.

Rad: A3:12

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: Injektion av hyaluronsyra i leden

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Riskerna med åtgärden är större än nyttan.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karakteriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Hyaluronsyra är en biologisk substans med hög viskositet som tillhör gruppen glukosaminglukaner. Att injicera hyaluronsyra i knä- eller höftleden antas förbättra artrossymtom. Mekanismen bakom hyaluronsyras eventuella effekt är dock inte klarlagd.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid artros i knä eller höft har injektion med hyaluronsyra

- möjligen en liten smärtminskande effekt jämfört med placeboinjektion efter cirka tre månaders uppföljning, SMD  $-0,34$  (95 % KI  $-0,41$  till  $-0,27$ ). Författarnas nivå för minsta kliniskt relevanta effekt var SMD  $\pm 0,2$ . På grund av brister i det vetenskapliga underlaget är den smärtminskande effekten dock sannolikt mindre än vad som anges ovan (låg tillförlitlighet).

Vid artros i knä har injektion med hyaluronsyra

- möjligen en liten förbättring i funktion jämfört med placeboinjektion efter 4–13 veckor, SMD  $0,34$  (95 % KI  $0,16$  till  $0,51$ )<sup>11</sup> (låg tillförlitlighet)

<sup>11</sup> Författarna nämner SMD  $0,2$  som referens till vad som är en liten effekt.

- möjligen en liten förbättring i funktion jämfört med placeboinjektion efter 14–26 veckor, SMD 0,32 (95 % KI 0,18 till 0,45)<sup>12</sup> (låg tillförlitlighet).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden ger procedurrelaterad smärta och svullnad efter injektion. Enligt två systematiska översikter finns dock inga statistiskt signifikanta skillnader mellan interventionsgruppen, som fick aktiv behandling, och kontrollgruppen för lindrigare biverkningar [1,2]. Vad gäller allvarliga biverkningar fann den ena studien [1] (som definierat en allvarlig biverkan som ett kompositmått bestående av bland annat förlängd vårdtid, bestående funktionsnedsättning, livshotande tillstånd och död) en något förhöjd statistiskt signifikant risk, RR 1,41 (95 % KI 1,02 till 1,97) [1]. Den absoluta risken för allvarliga biverkningar var 3,3 procent i interventionsgruppen jämfört med 2,4 procent i kontrollgruppen. Den andra studien [2] (där allvarlig biverkan klassificerades av en klinisk expertgrupp) fick ett liknande estimat, 1,39 (95 % KI 0,78 till 2,47), men där konfidensintervallet var brett och omfattar 1,0. Den absoluta risken för allvarliga biverkningar i denna studie var 2,6 procent för interventionsgruppen och 1,6 procent för kontrollgruppen.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen genererade 4 011 unika referenser bland systematiska översikter inom området artros. Totalt 33 av dessa bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna. Av de översikterna bedömdes 9 inte motsvara den uppsatta frågeställningen [3-11] och ytterligare 10 översikter bedömdes [12-21] inte uppfylla de uppsatta kvalitetskriterierna. En studie gick inte att finna i fulltext [22]. De kvarvarande 13 systematiska översikterna [1,2,19,23-32] bedömdes av sakkunniga, och 2 [27,29] av dem valdes i samråd ut som underlag för denna granskning.

I den ena systematiska översikten, som utvärderar effekt på smärta, ingår 85 randomiserade kliniska studier [29], där den absoluta majoriteten rörde knäartros. Denna översikt valdes dels för att den hade flest inkluderande primärstudier, dels för att författarna genomfört ett antal känslighetsanalyser utifrån bland annat primärstudiernas studiekvalitet. Slutsatserna om hyaluronsyras effekt på smärta jämfört med placebo baseras på 77 studier som omfattar cirka 11 500 individer (uppskattat antal). Om flera tidpunkter för effektutvärdering fanns i de inkluderade primärstudierna valdes den som låg närmast tre månader. Det fanns en variation i antalet behandlingscykler (1–4, median 1) och antalet injektioner (1–11, median 3) i de inkluderade primärstudierna. Majoriteten av primärstudierna bedömdes dessutom ha hög risk för snedvridning. Författarna till översikten fördefinierade gränsen för minsta kliniskt signifikanta effekt till SMD på  $\pm 0,2$ .

I den andra systematiska översikten som utvärderar effekterna på funktion, ingår 15 randomiserade studier för den kortare och 18 randomiserade kliniska studier längre tidsutvärderingen [27]. Denna översikt valdes ut eftersom den inkluderat flest primärstudier med utfallet funktion. Slutsatserna om effekter på funktion baseras på drygt 3 000 personer. Antalet injektioner

<sup>12</sup> Författarna nämner SMD 0,2 som referens till vad som är en liten effekt.

låg mellan en och fem. Majoriteten av studierna bedömdes ha medelhög risk för snedvridning.

Ingen systematisk översikt har utvärderat hyaluronsyras effekt på livskvalitet jämfört med placebo.

Injektionsbehandling med hyaluronsyra är ett forskningsintensivt område, där effekter ofta utvärderas i jämförelse med andra behandlingar än placebo. Projektgruppens sakkunniga har dock bedömt att det inte är troligt att nyttigkomna primärstudier väsentligen skulle ändra resultaten för de systematiska översikter som presenterats i detta underlag.

*Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om effekten på broskreduktion.

*Hälsoekonomi*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning, Datum för litteratursökning: 25 Januari 2018.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4011
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	33
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Johansen, 2016 [29]	77 studies evaluated treatment against placebo/sham on the outcome pain	Population used for placebo/sham analysis: approximately 11 514 (assessment based on average study population size)  Total population: 14 804 people with OA according to ACR <sup>a</sup> criteria (or equivalent)  Median duration of symptoms for total group: 6 years  Average age for total group 62 years	I: Intra articular HA  C: Saline/sham control	Compared to saline controls: SMD=-0.34 (95% CI -0.41 to -0.27) <sup>b</sup>		SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): Medium risk of bias  Authors assessments of risk of bias in primary studies: Risk of bias considered low in 8 trials, unclear in 16 trials and high in 64 trials	Combined results for knee/hip OA



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Strand et al. 2015 [27]	SR incl. 29 RCT's  18 studies evaluated treatment effect for OA at 4–13 weeks (n=3 015) and 15 studies at 14–26 weeks (n=3 080).	Primary diagnosis of OA in the knee  Mean symptom duration: About 4–5 years  Average age for total group (n=4 866): 65 years in intervention groups, 62 years in control groups	I: Intra articular HA (approved in the USA)  C: Saline		Function after 4–13 weeks: SMD 0.34 (95% CI 0.16 to 0.51)  Function after 14–26 weeks: SMD 0,32 (95% CI 0.18 to 0.45)	SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): Medium risk of bias  Authors assessments of risk of bias in primary studies: Overall medium quality  The method of randomisation and blinding were adequately reported in 10% and 14% of studies respectively	

- a) ACR American College of Rheumatology Criteria.  
b) Separata analyser som omfattande enbart större studier (n>100) och vid analyser som tog hänsyn till möjlig risk för bias hos små studier respektive misstänkt selektiv rapportering gav upphov till lägre estimerade effekter.

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta	14 393 (85) [29]	Inga tillgängliga data	Ej tillämpbart	SMD -0,34 (95 % KI -0,41 till -0,27)	Smärtminskning ⊕⊕○○	Risk för snedvridning (-1) Publikationsbias (-) Heterogenitet (-)	Se a)  Evidensgradering utförd av SBU
Funktion 3 månader (4–13 veckor)	3 050 (15) [27]	Inga tillgängliga data	Ej tillämpbart	SMD 0,34 (95 % KI 0,16 till 0,51)	Förbättrad funktion ⊕⊕○○	Risk för snedvridning (-1) Publikationsbias (-) Heterogenitet (-)	Se b)  Evidensgradering utförd av SBU
Funktion 6 månader (14–26 veckor)	3 080 (18) [27]	Inga data tillgängliga	Ej tillämpbart	SMD 0,32 (95 % KI 0,18 till 0,45)	Förbättrad funktion ⊕⊕○○	Risk för snedvridning (-1) Publikationsbias (-) Heterogenitet (-)	Se b)  Evidensgradering utförd av SBU

- a) Evidensgradering för utfallet smärta är gjort av SBU med avdrag för risk för snedvridning (-1) baserat på artikelförfattarnas bedömning att mer än hälften av studierna har hög risk för snedvridning på grund av bland annat brister i randomisering och blindning. Avdrag för risk för publikationsbias (-0,5) är baserat på en funnel plot utförd av artikelförfattarna. Avdrag för heterogenitet (-0,5) har gjorts på grund av att den var hög, med  $I^2 = 65\%$ .

- b) Evidensgradering för utfallet funktion har gjorts av SBU med avdrag för brister i studiekvalitet ( $-1$ ) på grund av författarnas redovisning av bland annat bristfällig rapportering om metod. Avdrag för risk för publikationsbias ( $-0,5$ ) har gjorts baserat på av författarna utförda funnel plots och avdrag för heterogenitet ( $-0,5$ ) har gjorts på grund av att denna var hög, med  $I^2 = 54\%$  respektive  $69\%$  vid 3 respektive 6 månader. Författarna till översikten har gjort en generell bedömning att de inkluderade studierna höll medelgod kvalitet (median Jadad score = 3).

## Litteratursökning

**Cochrane Library via Wiley 25 January 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4676
OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	
osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
<b>Combined sets</b>	
	CDSR/55
	DARE/746
	Central/12460
	CRM/57
	HTA/161
	EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Osteoarthritis</b>	
'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arth*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	70,785
1 OR 2	110475
<b>Systematic review</b>	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	294,239
<b>Limits</b>	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	6,311,996
<b>Combined sets</b>	
3 AND 4	3356
7 NOT 5	3327
8 AND 6	3164

**PubMed via NLM 02 February 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041

Search terms	Items found
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	12773
3 OR 4	82501
<b>Study types: Systematic review</b>	
systematic[sb]	351086
<b>Limits</b>	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5562447
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
<b>Combined sets</b>	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

## Referenser

1. Rutjes, AW, Juni, P, da Costa, BR, Trelle, S, Nuesch, E, Reichenbach, S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012; 157(3):180-91.
2. O'Hanlon, CE, Newberry, SJ, Booth, M, Grant, S, Motala, A, Maglione, MA, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016; 5(1):186.
3. Bhandari, M, Bannuru, RR, Babins, EM, Martel-Pelletier, J, Khan, M, Raynauld, JP, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2017; 9(9):231-46.
4. He, WW, Kuang, MJ, Zhao, J, Sun, L, Lu, B, Wang, Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2017; 39:95-103.
5. Bannuru, RR, Brodie, CR, Sullivan, MC, McAlindon, TE. Safety of Repeated Injections of Sodium Hyaluronate (SUPARTZ) for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cartilage*. 2016; 7(4):322-32.

6. Bannuru, RR, Osani, M, Vaysbrot, EE, McAlindon, TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24(12):2022-41.
7. Zhao, H, Liu, H, Liang, X, Li, Y, Wang, J, Liu, C. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2016; 30(5):387-96.
8. Intra-articular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2014; (4).
9. Cadth. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical effectiveness and guidelines (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2014; (4).
10. Stitik, TP, Issac, SM, Modi, S, Nasir, S, Kulinets, I. Effectiveness of 3 Weekly Injections Compared With 5 Weekly Injections of Intra-Articular Sodium Hyaluronate on Pain Relief of Knee Osteoarthritis or 3 Weekly Injections of Other Hyaluronan Products: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2017; 98(5):1042-50.
11. Xing, D, Wang, B, Zhang, W, Yang, Z, Hou, Y, Chen, Y, et al. Intra-articular hyaluronic acid injection in treating knee osteoarthritis: assessing risk of bias in systematic reviews with ROBIS tool. *International journal of rheumatic diseases*. 2017; 20(11):1658-73.
12. Migliore, A, Giovannangeli, F, Granata, M, Lagana, B. Hylan g-f 20: review of its safety and efficacy in the management of joint pain in osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010; 3:55-68.
13. Colen, S, van den Bekerom, MP, Mulier, M, Haverkamp, D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012; 26(4):257-68.
14. Trigkilidas, D, An, A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2013; 95(8):545-51.
15. Miller, LE, Block, JE. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013; 6:57-63.
16. Pai, SK, Allgar, V, Giannoudis, PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2014; 68(8):1041-7.
17. Ammar, TY, Pereira, TA, Mistura, SL, Kuhn, A, Saggin, JI, Lopes Junior, OV. Viscosupplementation for treating knee osteoarthritis: review of the literature. *Revista brasileira de ortopedia*. 2015; 50(5):489-94.
18. Richette, P, Chevalier, X, Ea, HK, Eymard, F, Henrotin, Y, Ornetti, P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD open*. 2015; 1(1):e000071.
19. Leite, VF, Daud Amadera, JE, Buehler, AM. Viscosupplementation for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy on Pain and Disability, and the Occurrence of Adverse Events.

- Archives of physical medicine and rehabilitation. 2018; 99(3):574-83 e1.
20. Richards, MM, Maxwell, JS, Weng, L, Angelos, MG, Golzarian, J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Physician and Sportsmedicine*. 2016; 44(2):101-8.
  21. Altman, RD, Bedi, A, Karlsson, J, Sancheti, P, Schemitsch, E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine*. 2016; 44(8):2158-65.
  22. Jiang, X, Zhan, M, Li, Q, Liu, D, Li, J. Intra-articular hyaluronic acid injection after arthroscopic debridement for knee osteoarthritis: a systematic review (Provisional abstract). *ChinJEvid-Based Med*; 2012. s. 1361-6.
  23. Concoff, A, Sancheti, P, Niazi, F, Shaw, P, Rosen, J. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017; 18(1):542.
  24. Trojian, TH, Concoff, AL, Joy, SM, Hatzenbuehler, JR, Saulsberry, WJ, Coleman, CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *British journal of sports medicine*. 2016; 50(2):84-92.
  25. Jevsevar, D, Donnelly, P, Brown, GA, Cummins, DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2015; 97(24):2047-60.
  26. Newberry, SJ, Fitzgerald, JD, Maglione, MA, O'Hanlon, CE, Booth, M, Motala, A, et al. AHRQ Technology Assessments. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
  27. Strand, V, McIntyre, LF, Beach, WR, Miller, LE, Block, JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Journal of pain research*. 2015; 8:217-28.
  28. Campbell, KA, Erickson, BJ, Saltzman, BM, Mascarenhas, R, Bach, BR, Jr., Cole, BJ, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015; 31(10):2036-45.e14.
  29. Johansen, M, Bahrt, H, Altman, R, Bartels, E, Juhl, C, Bliddal, H, et al. Addressing controversies around intra-articular injections with hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: Meta-regression analyses of randomized trials. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015; 23:A47.
  30. Cheng, OT, Souzdanitski, D, Vrooman, B, Cheng, J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2012; 13(6):740-53.
  31. Xing, D, Wang, B, Liu, Q, Ke, Y, Xu, Y, Li, Z, et al. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treating Knee Osteoarthritis: a PRISMA-Compliant Systematic Review of Overlapping Meta-analysis. *Scientific reports*. 2016; 6:32790.
  32. Bannuru, RR, Natov, NS, Dasi, UR, Schmid, CH, McAlindon, TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection

in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;  
19(6):611-9.



Rad: A3:13

Tillstånd: Artros i knä eller höft

Åtgärd: PRP-behandling

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt. Det pågår studier på området.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Blodplättsrik plasma (Platelet Rich Plasma, PRP) är en blodprodukt med hög koncentration blodplättar som injiceras i knäleden, oftast vid upprepade behandlingstillfällen. Den injicerade plasmalösningen innehåller rikligt med blodplättar, som frigör en rad ämnen såsom tillväxtfaktorer. Det har föreslagits att dessa kan påverka symtom såväl som brosk- och benförändringarna vid artros. PRP framställs i regel från autologt blod (patientens eget).

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det går inte att bedöma om PRP-injektioner jämfört med placebo minskar smärta eller ökar funktion vid knäartros (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier för att bedöma om PRP jämfört med placebo har någon effekt på livskvalitet vid knäartros.

Det saknas studier för att bedöma om PRP jämfört med placebo har någon effekt på smärta, funktion eller livskvalitet vid höftartros.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Enligt en översikt som undersökt biverkningar och komplikationer (procedurrelaterad smärta, infektion, andra lokala komplikationer) i två studier fanns ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan PRP och placebogruppen [1] medan en annan översikt som jämfört överlappande metaanalyser drog

slutsatsen att multipla PRP-injektioner kan öka risken för lokala komplikationer [2].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Litteratursökningen genererade 4 011 unika referenser över sökning av systematiska översikter inom området artros. Totalt 27 av dessa bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna, och dessa beställdes hem och lästes i fulltext av två oberoende granskare. Av översikterna bedömdes 4 inte motsvara den uppsatta frågeställningen [3-6], 9 bedömdes inte motsvara de uppsatta kvalitetskraven [6-14] och 2 återfanns bara i abstraktform [15, 16]. De kvarvarande 12 systematiska översikterna [1, 17-26] bedömdes av projektgruppens sakkunniga och 1 [21] av dem valdes i samråd ut som underlag i denna granskning eftersom den inkluderat flest primärstudier som motsvarade frågeställningen. Den 11 mars 2020 genomfördes en uppdaterad sökning av systematiska översikter, vilket genererade 132 referenser. Av dessa bedömdes 15 kanske uppfylla urvalskriterierna och lästes i fulltext.[27-41] Ingen de lästa artiklarna motsvarade den uppsatta frågeställningen eller tillförde fler primärstudier/ fler studiedeltagare än den först identifierade relevanta systematiska översikten som detta underlag baseras på.

I översikten ingår 10 randomiserade studier varav 2 använde placebo-kontroll och 1 inkluderade PRP och placebo i två av fyra studiearmar. Slutsatserna baseras 203 personer för utfallet smärta/funktion (baserat på poolade resultat av WOMAC och IKDC-skattningar från de 3 studierna med placebokontroll). I studierna gavs olika regimer, oftast 1–3 behandlingar med PRP eller placebo varje vecka. Högre dosering än tre gånger per vecka gavs inte. Översikten rapporterar resultat vid sex månaders uppföljning.

Enligt databasen ClinicalTrial.gov pågår eller planeras ett flertal studier som ämnar undersöka PRP jämfört med såväl placebo som andra kontroller (exempelvis NCT02776514 och NCT03734900). En större randomiserad dubbelblindad kontrollerad australisk studie (n=288) kommer undersöka effekter och hälsoekonomiska aspekter av tre PRP-injektioner per vecka jämfört med placebo med tolv månaders uppföljningstid [42]. Resultat väntas först efter 2020.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det finns enligt de översikter som lästs i fulltext få placebokontrollerade studier. Det saknas särredovisade uppgifter på PRP:s effekter på smärta respektive funktion i den redovisade översikten. Det saknas information om såväl effekt på kortare och längre uppföljningstid än det som redovisas i översikten (6 månader).

Det saknas systematiska översikter som utvärderat PRP-injektioners effekt på höftartros och på livskvalitet vid knäartros.

### *Hälsoekonomi*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning, som genomfördes den 25:e januari 2018

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4011
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	27
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

Resultat från uppdaterad litteratursökning, som genomfördes den 11:e mars 2020

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	132
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	15
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta/funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Xu 2017 [21]	SR, 3 studies evaluated effect for OA compared to placebo  10 RCT's in total in SR	203 patients with OA in the knee	I: Intra articular injections with PRP  C: Saline/placebo	Pooled effect size based on total WOMAC or IKDC <sup>a</sup> scores:  SMD -2.13 (95% CI -3.29 to -0.98)	SBU's assessment of the systematic review's risk of bias (ROBIS): Medium risk of bias  Authors assessments of risk of bias in primary studies: 2 studies were judged to have unclear risk of bias and the third was judged to have low risk of bias	

a) WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (totala skalan), IKDC: International Knee Documentation Committee

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta/funktion	203 (3) [21]	Inga tillgängliga data	Ej tillämpligt	SMD -2,13 (95 % KI -3,29 till -0,98)	Smärtminskning och funktionsförbättring ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) Heterogenitet (-1) Precision (-1)	GRADE-bedömning gjord av SBU  Se a)

- a) Evidensgradering för utfallet smärta/funktion är gjord av SBU med avdrag för snedvridning (−1) baserat på att 2 av 3 underlag har oklar risk för bias. Avdrag är även gjort för mycket hög heterogenitet (−1), med  $I^2=93\%$ , samt för bristande precision (−1). Författarna bedömde att 2 av de 3 inkluderade primärstudierna hade oklar risk för bias bland annat på oklar blindning och risk för selektiv rapportering.

## Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
10. [mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
11. osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*);ti,ab,kw	13923
12. 4 OR 5	13923
<b>Combined sets</b>	
13.	<b>CDSR/55</b> <b>DARE/746</b> Central/ 12460 CRM/57 <b>HTA/161</b> <b>EED/229</b>

Embase via Elsevier 3 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
2. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*));kw,ti	<u>70,785</u>
3. 1 OR 2	110475
<b>Systematic review</b>	
4. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview));kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*);kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature);kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*);kw,ti,ab	<u>294,239</u>
<b>Limits</b>	
5. (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
6. [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
<b>Combined sets</b>	
7. 3 AND 4	3356
8. 7 NOT 5	3327

**PubMed via NLM 02 February 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reveiws**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. "Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh] (osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	54041
2. 1 OR 2	51277
3. ((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
4. 3 OR 4	<u>82501</u>
<b>Study types: Systematic review</b>	
5. systematic[sb]	<u>351086</u>
<b>Limits</b>	
6. ((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
7. Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
<b>Combined sets</b>	
8. 5 AND 6	2934
9. 12 NOT 7	2846
10. 13 AND 8	<b>2689</b>

**Cochrane Library via Wiley, Evidence Search NICE, HTA-database March 11, 2020**  
**Title: Osteoarthritis and Platelet-Rich Plasma: systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Cochrane Library</b>	
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. [mh osteoarthritis]	7,166
2. (osteoarth* or (osteo NEXT arthr*) or coxarthros* or gonarthros* or arthros* or (degenerative NEXT arthri*) or "degenerative joint disease"):ti,ab,kw	21,207
3. 1 OR 2	
<b>Intervention: Platelet-Rich Plasma</b>	
4. [mh "platelet-rich plasma"]	443
5. ("autologous conditioned plasma" or "platelet-rich plasma" or "platelet concentrate" or "platelet derived growth factor" or "platelet gel" or 'thrombocyte rich plasma'):ti,ab,kw or (ACP or PRP or PDGF or PRGF):ti	2,039
6. 4 OR 5	2,340
<b>Combined sets</b>	
7. 3 AND 6	296
8. <b>7 AND 2016-2020</b>	<b>CDSR/0</b>
<b>Evidence Search NICE</b>	
9. Results for platelet rich plasma AND osteoarthritis   Systematic reviews	<b>42</b>
10.	

**Embase via Elsevier March 11, 2020**  
**Title: Osteoarthritis and Platelet-Rich Plasma : systematic reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. 'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/de OR 'hip osteoarthritis'/de OR 'knee osteoarthritis'/de	128,907
2. 'osteoarthritis'/exp	
3. (osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthri*) OR 'degenerative joint disease'):kw,ti	85,401
3. 1 OR 2	158,071
<b>Intervention: Platelet-Rich Plasma</b>	
4. 'thrombocyte rich plasma'/exp	12,113
5. ('autologous conditioned plasma' OR 'platelet-rich plasma' OR 'platelet concentrate' OR "platelet derived growth factor" OR "platelet gel" OR 'thrombocyte rich plasma' OR ACP OR PRP OR PDGF OR PRGF):kw,ti	21,805
6. 4 OR 5	28,707



<b>Study types: Systematic review</b>		
7.	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview));kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*);kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature);kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*);kw,ti,ab	434,589
<b>Limits:</b>		
8.	2016-2029	
<b>Combined sets</b>		
9.	3 AND 6	1,074
10.	9 AND 7	141
11.	<b>10 AND 8</b>	<b>101</b>

### PubMed March 11, 2020

#### Title: Osteoarthritis and Platelet-Rich Plasma : systematic reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoarthritis</b>	
1. "Osteoarthritis"[Mesh] osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term]	61,848
2. 1 OR 2	109,747
3. 1 OR 2	125,280
<b>Intervention:</b>	
4. "Platelet-Rich Plasma"[Mesh] (autologous conditioned plasma[Title/Abstract] OR platelet-rich plasma[Title/Abstract] OR "platelet concentrate" [Title/Abstract] OR "platelet derived growth factor"[Title/Abstract] OR "platelet gel"[Title/Abstract] OR 'thrombocyte rich plasma'[Title/Abstract]) OR (ACP[Title] OR PRP[Title] OR PDGF[Title] OR PRGF[Title]) OR	4,099
5. (autologous conditioned plasma[Other Term] OR platelet-rich plasma[Other Term] OR "platelet concentrate"[Other Term] OR "platelet derived growth factor"[Other Term] OR "platelet gel"[Other Term] OR 'thrombocyte rich plasma'[Other Term] OR ACP[Other Term] OR PRP[Other Term] OR PDGF[Other Term] OR PRGF[Other Term])	35,105
6. 4 OR 5	35,863
<b>Study types: systematic reviews and meta analysis (filter: Systematic review subset in PubMed<sup>13</sup> with modifications<sup>14</sup>)</b>	
7. systematic[sb] OR Meta-Analysis [Publication Type] OR metaanaly*[tw] OR meta analy*[tw]	273,018
<b>Limits:</b>	
8. 2016-2020	
<b>Combined sets</b>	
9. 3 AND 6	925
10. 9 AND 7	107

<sup>13</sup> [https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed\\_subsets/sysreviews\\_strategy.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html).

<sup>14</sup> MeSH-term Meta-Analysis [Publication Type] and free text terms for meta analysis added.

## Referenser

1. Kanchanatawan, W, Arirachakaran, A, Chaijenkij, K, Prasathaporn, N, Boonard, M, Piyapittayanun, P, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2016; 24(5):1665-77.
2. Campbell, KA, Erickson, BJ, Saltzman, BM, Mascarenhas, R, Bach, BR, Jr., Cole, BJ, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015; 31(10):2036-45.e14.
3. Xing, D, Wang, B, Zhang, W, Yang, Z, Hou, Y, Chen, Y, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and risk of bias considerations. *International journal of rheumatic diseases*. 2017; 20(11):1612-30.
4. Bennell, KL, Hunter, DJ, Paterson, KL. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Current rheumatology reports*. 2017; 19(5):24.
5. Sadabad, HN, Behzadifar, M, Arasteh, F, Behzadifar, M, Dehghan, HR. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electronic physician*. 2016; 8(3):2115-22.
6. Shi, WJ, Tjoumakaris, FP, Lendner, M, Freedman, KB. Biologic injections for osteoarthritis and articular cartilage damage: can we modify disease? *The Physician and sportsmedicine*. 2017; 45(3):203-23.
7. Laver, L, Marom, N, Dnyanesh, L, Mei-Dan, O, Espregueira-Mendes, J, Gobbi, A. PRP for Degenerative Cartilage Disease: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cartilage*. 2017; 8(4):341-64.
8. Richards, MM, Maxwell, JS, Weng, L, Angelos, MG, Golzarian, J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Physician and Sportsmedicine*. 2016; 44(2):101-8.
9. Knop, E, Paula, LE, Fuller, R. Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016; 56(2):152-64.
10. Lai, LP, Stitik, TP, Foye, PM, Georgy, JS, Patib, a, V, et al. Use of Platelet-Rich Plasma in Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Systematic Review. *PM and R*. 2015; 7(6):637-48.
11. Souzalnitski, D, Narouze, SN, Lerman, IR, Calodney, A. Platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: Systematic review of duration of clinical benefit. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2015; 19(1):67-72.
12. Dold, AP, Zywiell, MG, Taylor, DW, Dwyer, T, Theodoropoulos, J. Platelet-rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2014; 24(1):31-43.

13. Tietze, DC, Geissler, K, Borchers, J. The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis: a systematic review. *The Physician and sportsmedicine*. 2014; 42(2):27-37.
14. Platelet rich plasma for treatment of osteoarthritis (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2013; (4).
15. Georgiev, T, Dacheva, R, Ivanova, M, Stoilov, R, Rashkov, R. The place of autologous platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A systemic review. *Revmatologiya (Bulgaria)*. 2016; 24(4):3-13.
16. Padilla, S, Aguirre, J, Prado, R, Orive, G, Anitua, E. Clinical efficacy of plasma rich in growth factors intraarticular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014; 22:S195.
17. Dai, WL, Zhou, AG, Zhang, H, Zhang, J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2017; 33(3):659-70.e1.
18. Muchedzi, TA, Roberts, SB. A systematic review of the effects of platelet rich plasma on outcomes for patients with knee osteoarthritis and following total knee arthroplasty. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2017.
19. Newberry, SJ, FitzGerald, J, SooHoo, NF, Booth, M, Marks, J, Motala, A, et al. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
20. Shen, L, Yuan, T, Chen, S, Xie, X, Zhang, C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2017; 12(1):16.
21. Xu, Z, Luo, J, Huang, X, Wang, B, Zhang, J, Zhou, A. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Pain and Self-Report Function in Knee Osteoarthritis: A Best-Evidence Synthesis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017; 96(11):793-800.
22. Campbell, KA, Saltzman, BM, Mascarenhas, R, Khair, MM, Verma, NN, Bach, BR, Jr., et al. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015; 31(11):2213-21.
23. Laudy, AB, Bakker, EW, Rekers, M, Moen, MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2015; 49(10):657-72.
24. Anitua, E, Sanchez, M, Aguirre, JJ, Prado, R, Padilla, S, Orive, G. Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2014; 30(8):1006-17.
25. Chang, KV, Hung, CY, Aliwarga, F, Wang, TG, Han, DS, Chen, WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic

- review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2014; 95(3):562-75.
26. Khoshbin, A, Leroux, T, Wasserstein, D, Marks, P, Theodoropoulos, J, Ogilvie-Harris, D, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis (Provisional abstract). *Arthroscopy*; 2013. s. 2037-48.
  27. Ali, M, Mohamed, A, Ahmed, HE, Malviya, A, Atchia, I. The use of ultrasound-guided platelet-rich plasma injections in the treatment of hip osteoarthritis: a systematic review of the literature. *J Ultrason*. 2018; 18(75):332-7.
  28. Charlesworth, J, Fitzpatrick, J, Perera, NKP, Orchard, J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC musculoskeletal disorders*. 2019; 20(1):151-.
  29. Chen, P, Huang, L, Ma, Y, Zhang, D, Zhang, X, Zhou, J, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: a summary of meta-analyses. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2019; 14(1):385-.
  30. Delanois, RE, Etcheson, JI, Sodhi, N, Henn, RF, 3rd, Gwam, CU, George, NE, et al. Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *The Journal of arthroplasty*. 2019; 34(4):801-13.
  31. Gato-Calvo, L, Magalhaes, J, Ruiz-Romero, C, Blanco, FJ, Burguera, EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019; 10:2040622319825567-.
  32. Hohmann, E, Tetsworth, K, Glatt, V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020:10.1007/s00590-020-2623-4.
  33. Ubilla, D, Ananías, J, Ortiz-Muñoz, L, Irrázaval, S. Is platelet-rich plasma effective for osteoarthritis? *Medwave*. 2018; 18(3):e7215-e.
  34. Vannabouathong, C, Bhandari, M, Bedi, A, Khanna, V, Yung, P, Shetty, V, et al. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect: A Systematic Review. *JBJS reviews*. 2018; 6(7):e5-e.
  35. Aboutorabi, A, Hashemiyari, M. The efficacy of intra-articular knee injections on gait of subjects with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2018; 29(1):S179.
  36. Haunschild, ED, Huddleston, HP, Chahla, J, Gilat, R, Cole, BJ, Yanke, AB. Platelet-Rich Plasma Augmentation in Meniscus Repair Surgery: A Systematic Review of Comparative Studies. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2020:S0749-8063(20)30120-1.
  37. Johal, H, Khan, M, Yung, S-HP, Dhillon, MS, Fu, FH, Bedi, A, et al. Impact of Platelet-Rich Plasma Use on Pain in Orthopaedic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health*. 2019; 11(4):355-66.

38. Pachito, DV, Latorraca, CdOC, Riera, R. Efficacy of platelet-rich plasma for non-transfusion use: Overview of systematic reviews. *International journal of clinical practice*. 2019; 73(11):e13402-e.
39. Phillips, M, Vannabouathong, C, Devji, T, Patel, R, Gomes, Z, Patel, A, et al. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2020:10.1007/s00167-019-5763-1.
40. Pontes-Quero, GM, García-Fernández, L, Aguilar, MR, San Román, J, Pérez Cano, J, Vázquez-Lasa, B. Active viscosupplements for osteoarthritis treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 49(2):171-83.
41. Zhao, K, Liu, YS, Nie, LY, Qian, LN, Nie, NF, Leptihn, S, et al. The influence of sample size and gender composition on the meta-analysis conclusion of platelet-rich plasma treatment for osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2020.
42. Paterson, KL, Hunter, DJ, Metcalf, BR, Eyles, J, Duong, V, Kazsa, J, et al. Efficacy of intra-articular injections of platelet-rich plasma as a symptom- and disease-modifying treatment for knee osteoarthritis - the RESTORE trial protocol. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018; 19(1):272.

# Artros – Kirurgi

Rad: A4.0

Tillstånd: Artros eller misstänkt degenerativ meniskskada och smärta i knä

Åtgärd: Artroskopisk kirurgi

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden innebär en risk för allvarliga biverkningar och är dyr. Effekten av åtgärden är dessutom inte bättre än effekten av placebokirurgi, ledsköljning eller fysik träning.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros är ett symtomgivande stadium av långsamt fortskridande ledförändringar av bland annat broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Smärta och nedsatt funktion är vanliga, men sambandet mellan grad av ledförändringar och symtom är svagt. Behandlingen inriktas på att lindra smärtan och förbättra funktionen. Tidig artros syns nödvändigtvis inte på vanliga röntgenbilder.

Artroskopisk kirurgi med ledstädning och meniskresektion innebär att knäet genomspolas med koksaltlösning och att lösa och förändrade delar av ledbrosk och menisk avlägsnas. Operationen syftar till att minska smärtan och förbättra funktionen.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

## Vilken effekt har åtgärden?

Vid smärta i knä vid artros och/eller misstanke om degenerativ meniskskada (med eller utan fynd på röntgen som vid artros) ger artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion vid tre månaders uppföljning

- mycket liten *smärtminskning* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning, MD=5,4 poäng (95 % KI, 1,9 till 8,8) (hög tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12

- troligen liten förbättring i *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning, MD=4,9 poäng (95 % KI, 1,5 till 8,4) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID= 8.
- möjligen ingen eller mycket liten skillnad i *livskvalitet* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning, MD=6,0 poäng (95 % KI, –1,5 till 13,5) (låg tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID=15

Smärta i knä vid artros och/eller misstanke om degenerativ meniskskada (med eller utan fynd på röntgen som vid artros) ger artroskopisk kirurgi med ledstödning och/eller partiell meniskresektion vid ett till två års uppföljning

- ingen eller mycket liten *smärtminskning* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD=3,1 poäng (95 % KI, –0,2 till 6,4) (hög tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID=12
- troligen ingen eller mycket liten förbättring av *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD=3,2 poäng (95 % KI, –0,5 till 6,8) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID=8
- inga viktiga förbättringar i *livskvalitet* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning MD=2,12 poäng (95% KI, –0,96 till 5,21) (hög tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID=15.

#### Kommentar

Effekterna utöver placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning är små och generellt sett inte att betrakta som kliniskt relevanta. ”Den minsta kliniskt relevanta skillnaden” (eng. minimally important difference, MID) ger ett mått på de minsta förändringarna som patienter uppfattar som fördelaktiga. MID-värden erhöles från en systematisk översikt av studier där patienter tillfrågades om hur stor förändring de hade upplevt, och huruvida den förändringen var trivial, liten men viktig eller stor [0]. Konfidensintervallen för de flesta effektestimaten omfattar *inte* MID. För ett av utfallsmåtten (funktion vid 3 månader) omfattar konfidensintervallet MID, men effekten är fortsatt endast liten.

#### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Biverkningar och oönskade effekter vid knäledsartroskopi generellt sett gäller framför allt blödningar, iatrogen skada på broskytor, nervskada eller andra operatörsberoende komplikationer, nedsatt rörlighet, svullnad, venös tromboembolism, infektion och osteonekros. [1-5].

#### Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 systematisk översikt som inkluderar 13 randomiserade kontrollerade studier och 12 observationsstudier [7]. De randomiserade kontrollerade studierna användes för att studera interventionens effekt medan observationsstudierna användes för att studera biverkningar (även 3 av de randomiserade kontrollerade studierna är inkluderade i biverkningsanalysen). Slutsatserna baseras på 1 102 personer för smärta, 964 personer för funktion och 126 personer för livskvalitet vid tre månaders uppföljning. Utfallet för allvarligare komplikationer har inte tillförlitlighetsbedömts i detta underlag

eftersom befintlig litteratur över biverkningar vid artroskopi inte i tillräcklig omfattning särskiljer den eftersökta populationen och interventionen.

De inkluderade randomiserade kontrollerade studierna är publicerade mellan åren 1993 och 2016. Patienternas medelålder var 48,9–62,8 år och andelen kvinnor varierade mellan 5 och 81,7 procent. Patienterna i de inkluderade studier hade olika svårighetsgrad av artros (med radiologisk gradering mellan 0 och 4 enligt Kellgren-Lawrence). Interventionsgruppen i samtliga studier fick artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion. Bland de studier som inkluderades i metaanalyserna fick kontrollgruppen: placebo-kirurgi (2 randomiserade kontrollerade studier), ledsköljning (1 randomiserad kontrollerad studie) och träning av varierande typ och dos (7 randomiserade kontrollerade studier)..

Författarna gjorde subgruppsanalyser för studier som inkluderade mer än 50 procent patienter med radiologisk artros (med grad 2–4 enligt Kellgren-Lawrence) och för studier som inkluderade mindre än 50 procent med radiologisk artros (med grad 2–4). Vi har reviderat subgruppsanalysen eftersom gruppindelningen i översikten var felaktig vilket ledde till att en studie hamnade i fel subgrupp [8]. I subgruppsanalysen, som presenteras nedan, har vi använt studiernas effektstorlekar såsom författarna räknat fram dem. Vi använde en random effects model (REM) som bygger på metoden av DerSimonian and Laird och i översikten användes metoden Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman [9]. Konfidensintervallen blir något bredare med den sist nämnda metoden men effekttestimatet blir detsamma.

Studier som inkluderar färre än 50 procent patienter med radiologisk gradering 2 eller högre (enligt Kellgren Lawrence) i knä visar att artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion troligen ger mycket liten *smärtminskning* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning vid tre månaders uppföljning, MD=4,8 poäng (95% KI, 0,3 till 9,3) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12. Det går inte att bedöma om artroskopisk kirurgi förbättrar *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning vid tre månaders uppföljning (mycket låg tillförlitlighet).

Långtidsuppföljning (två år) för samma typ av studier visar att artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion troligen ger ingen eller mycket liten effekt på *smärta* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD=3,6 poäng (95% KI, -0,7 till 7,9) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12. Det går inte att bedöma om artroskopisk kirurgi förbättrar *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning.

Studier som inkluderar fler än 50 procent patienter med radiologisk gradering 2 eller högre i knä visar att artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion troligen ger mycket liten *smärtminskning* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning vid tre månaders uppföljning, MD=6,3 poäng (95 % KI, 1,5 till 11,0) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12 och möjligen liten förbättring i *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning, eller fysisk träning, MD=5,8 poäng (95 % KI, 2,7 till 8,8) (låg tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID=8.



Långtidsuppföljning (två år) för samma typ av studier visar att artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion troligen ger ingen eller mycket liten effekt på *smärta* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD=2,2 poäng (95 % KI, -2,0 till 6,4) (måttlig tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID är 12 och möjligen ingen eller mycket liten förbättring av *funktion* jämfört med placebokirurgi, ledsköljning eller fysisk träning, MD=3,5 poäng (95 % KI, -0,3 till 7,2) (låg tillförlitlighet) på en skala 0–100, högre är bättre, MID=8.

Författarna gjorde även en subgruppsanalys för studier som lyckades med att göra blindning av patienter (placebokirurgi). Inga statistiskt signifikanta skillnader i smärta/funktion hittades mellan studier med blindade patienter och studier med icke-blindade patienter. Det går inte att bedöma om artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion har en effekt på smärta jämfört med placebokirurgi vid degenerativa meniskskador (med eller utan fynd på röntgen som vid artros) vid 3 månader och vid 2 år (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om artroskopisk kirurgi med ledstädning och/eller partiell meniskresektion har en effekt på funktion jämfört med placebokirurgi vid knäartros vid varken 3 månaders uppföljning eller 2 års uppföljning (mycket låg tillförlitlighet).

En annan systematisk översikt som behandlar samma frågeställning publicerades år 2015 av Thorlund och medarbetare [10]. Det vetenskapliga underlaget i denna TÅ-rad är baserat på den nyare systematiska översikten av Brignardello och medarbetare från år 2017 [7]. Översikterna inkluderar samma studier men i den nyare översikten inkluderas ytterligare tio studier. Författarna till båda studierna kommer fram till liknande slutsatser.

### *Saknas någon information i studierna?*

För livskvalitet och biverkningar presenteras inga data för subgrupperna med respektive utan radiologisk artros.

Fler randomiserade kliniska prövningar med *placebokirurgi* (det vill säga med adekvat blindning) är önskvärda för att till exempel bestämma möjlig effekt i specifika subgrupper av patienter med degenerativ meniskskada eller artros som hittills exkluderats (eller inte tillräckligt inkluderats) i randomiserade kliniska prövningar. En sådan subgrupp (mindre vanligt förekommande) kan vara patienter med förekomst av fri kropp i leden och samtidigt upplever smärtsamma upphakningar eller låsningar (så kallade ”mekaniska symptom”). En annan subgrupp kan vara patienter med meniskruptur i kombination med meniscysta och samtidigt förekomst av lokal smärta eller obehag.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

- Artroskopisk kirurgi i form av partiell meniskresektion för patienter med knäartros medför högre kostnader jämfört med medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi (inklusive träning). Åtgärden ger även få eller inga öknings i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med sådan behandling. Artroskopisk kirurgi är därför inte kostnadseffek-

tivt i jämförelse med medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi (inklusive träning). Underlaget bestod av tre studier och osäkerheten i resultaten är låg.

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi jämfört med placebo.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning 25 januari 2018

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)
Systematiska översikter som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4011
Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå	18
Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget	1

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Smärta	Funktion	Livskvalitet	Biverkningar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar			
<b>Symptomatic degenerative knee disease</b>												
Bri-gnardello-Petersen et al 2017 [7]	Systematic review incl. 13 RCTs	<p>n=1 665 (RCTs) n=1 817 237 (OS) Mean age range: 49–63 y (RCTs) Mean age range: 42–62 y (OS) Women: 5–82% (RCTs) Women: 39–65% (OS) Patients with symptomatic degenerative knee disease (defined as persistent knee pain that affects the patient's QoL and does not respond to conservative treatment), with or without osteoarthritis.</p>	I: Arthroscopic surgery (including any or all of debridement and/or partial meniscectomy) C: Any conservative management (exercise therapy (8 RCTs), injections (2 RCTs), lavage (1 RCT), drugs, sham surgery (2 RCTs))	<p>Follow-up 3 months KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=5.4 (95% CI, 1.9 to 8.8) (10 RCTs, n=1 231)</p>	<p>Follow-up 3 months KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=4.9 (95% CI, 1.5 to 8.4) (7 RCTs, n=964)</p>	<p>Follow-up 3 months EQ-5D VAS Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 15): MD=6.0 (95% CI, –1.5 to 13.5) (1 RCT, n=120)</p>		Moderate	<p>Results from the 2 RCTs using steroid/hyaluronic acid injections are not reported and thus not included in meta-analysis.</p> <p>Positive MD favors knee arthroscopy</p>			
			<b>Subgroup: No radiographic knee osteoarthritis (&lt;50% patients)*</b>									
			Based on Kellgren and Lawrence classification, 6 RCTs included <50% patients with grades 2–4. Grades were specified in 4 RCTs: Grade 0: 46–73% [8, 11–13] Grade 1: 24–51% [8, 11–13] Grade 2: 4–7% [8, 11] Grade 3: 1% [8]	<p>Follow-up 3 months KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=4.8 (95% CI, 0.3 to 9.3) (6 RCTs, n=657)</p>	<p>Follow-up 3 months KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=3.8 (95% CI, –2.6 to 10.1) (3 RCTs, n=386)</p>							
			1 RCT excluded patients with grade >3 [14] and 1 RCT excluded patients with > grade 1 according to the Ahlbäck classification [15]	<p>Follow-up 2 years KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=3.6 (95% CI, –0.7 to 7.9) (4 RCTs, n=544)</p>	<p>Follow-up 2 years KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=2.2 (95% CI, –6.0 to 10.4) (2 RCTs, n=290)</p>							
<b>Subgroup: Radiographic knee osteoarthritis (&gt;50% patients)*</b>												
Based on Kellgren and Lawrence classification, 4 RCTs included >50% patients with grades 2–4: Grade 0: 21% [16]		<p>Follow-up 3 months KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12):</p>	<p>Follow-up 3 months KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8):</p>									

	<p>Grade 1: 19% [17] Grade 2: 23–46% [16-18] Grade 3: 28–50% [16-18] Grade 4: 5% [18]</p> <p>In 1 RCT, the scores (0–4) for the 3 compartments were added together to generate a severity grade of 0 to 12 [19]. Patients with grade 9 or higher were excluded. Grade 1–3: 29% Grade 4–6: 46% Grade 7–8: 25%</p>		<p>MD=6.3 (95% CI, 1.5 to 11.0) (4 RCTs, n=692)</p> <p>Follow-up 2 years KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=2.2 (95% CI, –2.0 to 6.4) (4 RCTs, n=692)</p>	<p>MD=5.8 (95% CI, 2.7 to 8.8) (4 RCTs, n=692)</p> <p>Follow-up 2 years KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=3.5 (95% CI, –0.3 to 7.2) (4 RCTs, n=692)</p>			
<b>Subgroup: Sham-controlled studies</b>							
	<p>Mean age, mean (SD): 52 (7) [12] 52.3 (11.3) [19]</p> <p>One study excluded patients with OA [12] while the other study included patients with OA [19]</p>	<p>I: Arthroscopic surgery (including any or all of debridement and/or partial meniscectomy)</p> <p>C: sham surgery</p>	<p>Follow-up 3 months KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=2.76 (95% CI, –5.32 to 10.84) (2 RCTs, n=265)</p> <p>Follow-up 2 years KOOS pain Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 12): MD=4.24 (95% CI, –2.33 to 10.80) (2 RCTs, n=265)</p>	<p>Follow-up 3 months KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=1.80 (95% CI, –6.81 to 10.41) (1 RCTs, n=119)</p> <p>Follow-up 2 years KOOS ADL Difference in change from baseline, scale 0–100 (high better, MID 8): MD=3.50 (95% CI, –6.12 to 13.12) (1 RCTs, n=119)</p>			

ADL = activities of daily living; C = control; I = intervention; KOOS = Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; MD = mean difference; MID = minimally important difference; n = number; OA = osteoarthritis; OS = observational study; QoL = quality of life; RCT = randomized controlled trial; VTE = Venous thromboembolism.

\* Based on Kellgren-Lawrence classification. Grades 2–4 were considered radiographic.

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka – säkerhet i effekttestimaten	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Smärta 3 månader	1231 (10), [7]	15 poäng (skala 0–100)	MD=5,4 (95 % KI, 1,9 till 8,8)		⊕⊕⊕⊕*		
Smärta 2 år	1097 (8), [7]	19 poäng (skala 0–100)	MD=3,1 (95 % KI, –0,2 till 6,4)		⊕⊕⊕⊕*		
Funktion 3 månader	964 (7), [7]	9 poäng (skala 0–100)	MD=4,9 (95 % KI, 1,5 till 8,4)		⊕⊕⊕⊕*	–1 kvalitet <sup>a</sup> – heterogenitet <sup>b</sup> – precision <sup>c</sup>	
Funktion 2 år	843 (6), [7]	10 poäng (skala 0–100)	MD=3,16 (95 % KI, –0,48 till 6,8)		⊕⊕⊕⊕*	–1 kvalitet <sup>a</sup> – precision <sup>c</sup>	
Livskvalitet 3 månader	120 (1), [7]	8 poäng (skala 0–100)	MD=6,0 (95 % KI, –1,5 till 13,5)		⊕○○○	–1 kvalitet <sup>a</sup> –2 precision <sup>d</sup>	
Livskvalitet 1 år	269 (2), [7]	10,3 poäng (skala 0–100)	MD=2,1 (95 % KI, –0,96 till 5,21)		⊕⊕⊕⊕*		
<b>Subgrupp: studier med placebokirurgi</b>							
Smärta 3 månader	265 (2), [12,19]		MD=2,76 (95% KI, –5,32 till 10,84)		⊕○○○	–2 precision <sup>h</sup> –1 heterogenitet <sup>i</sup>	
Smärta 2 år	265 (2), [12,19]		MD=4,24 (95% KI, –2,33 till 10,80)		⊕○○○	–2 precision <sup>h</sup> –1 heterogenitet <sup>i</sup>	
Funktion 3 månader	119 (1), [19]		MD=1,80 (95% KI, –6,81 till 10,41)		⊕○○○	–3 precision <sup>h</sup>	
Funktion 2 år	119 (1), [19]		MD=3,50 (95% KI, –6,12 till 13,12)		⊕○○○	–3 precision <sup>h</sup>	
<b>Subgrupp: Studier med &lt;50 % patienter med radiologisk artros<sup>‡</sup></b>							
Smärta 3 månader	657 (6), [7]		MD=4,83 (95 % KI, 0,34 till 9,32)		⊕⊕⊕○	–kvalitet <sup>i</sup> –precision <sup>c</sup>	
Smärta 2 år	544 (4), [7]		MD=3,61 (95 % KI, –0,70 till 7,92)		⊕⊕⊕○	–kvalitet <sup>i</sup> –precision <sup>c</sup>	
Funktion 3 månader	386 (3), [7]		MD=3,77 (95 % KI, –2,57 till 10,12)		⊕○○○	–1 kvalitet <sup>a</sup> –1 precision <sup>h</sup> –1 heterogenitet <sup>f</sup>	
Funktion 2 år	290 (2), [7]		MD=2,24 (95 % KI, –5,96 till 10,44)		⊕○○○	–1 kvalitet <sup>a</sup> –1 precision <sup>h</sup> –1 heterogenitet <sup>f</sup>	
<b>Subgrupp: Studier med &gt;50 % patienter med radiologisk artros<sup>‡</sup></b>							
Smärta 3 månader	692 (4), [7]		MD=6,28 (95 % KI, 1,53 till 11,02)		⊕⊕⊕○	–kvalitet <sup>i</sup> –precision <sup>c</sup>	
Smärta 2 år	692 (4), [7]		MD=2,18 (95 % KI, –2,00 till 6,37)		⊕⊕⊕○	–kvalitet <sup>i</sup> –precision <sup>c</sup>	

Funktion3 månader	692 (4), [7]		MD=5,77 (95%KI, 2,70 till 8,84)		⊕⊕○○	-1 kvalitet <sup>a</sup> -1 precision <sup>b</sup>
Funktion2 år	692 (4), [7]		MD=3,46 (95%KI, -0,28 till 7,21)		⊕⊕○○	-1 kvalitet <sup>a</sup> -1 precision <sup>b</sup>

MD = medelvärdeskillnad

‡ I översikten definieras "radiologisk artros" som Kellgren-Lawrence grad 2–4, metaanalysen är utförd av SBU

\*evidensgradering är gjord av författarna till översikten

a avdrag för kvalitet: effektestimatet baseras på en eller flera studier som har risk för snedvridning i flera domäner (blindning av patienter, bortfall)

b anmärkning för heterogenitet: resultatet från en större studie pekar åt en annan riktning

c anmärkning för precision: breda konfidensintervall för den sammanvägda effekten

d avdrag för precision: effektestimatet bygger på en liten studie och har brett konfidensintervall

f avdrag för heterogenitet: studierna kommer fram till olika resultat vad gäller riktning

h avdrag för precision: breda konfidensintervall orsakar sämre precision

i anmärkning för kvalitet: effektestimatet baseras på en eller flera studier som har risk för snedvridning i flera domäner (blindning av patienter, bortfall)

j avdrag för heterogenitet i resultat

## Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteo-arth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arth*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
Combined sets	
	CDSR/55 DARE/746 Central/



Search terms	Items found
	12460 CRM/57 HTA/161 EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti	<u>70,785</u>
1 OR 2	110475
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	<u>294,239</u>
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
Combined sets	
3 AND 4	3356
7 NOT 5	3327
8 AND 6	3164

### Referenser

0. Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L, et al Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations BMJ Open 2017
1. Friberger Pajalic, K, Turkiewicz, A, Englund, M. Update on the risks of complications after knee arthroscopy. BMC musculoskeletal disorders. 2018; 19(1):179.
2. Salzler, MJ, Lin, A, Miller, CD, Herold, S, Irrgang, JJ, Harner, CD. Complications after arthroscopic knee surgery. The American journal of sports medicine. 2014; 42(2):292-6.
3. Hagino, T, Ochiai, S, Watanabe, Y, Senga, S, Wako, M, Ando, T, et al. Complications after arthroscopic knee surgery. Arch Orthop Trauma Surg. 2014; 134(11):1561-4.
4. Jameson, SS, Downen, D, James, P, Serrano-Pedraza, I, Reed, MR, Deehan, DJ. The burden of arthroscopy of the knee: a contemporary analysis of data from the English NHS. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2011; 93(10):1327-33.

5. Reigstad, O, Grimsgaard, C. Complications in knee arthroscopy. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2006; 14(5):473-7.
6. .
7. Brignardello-Petersen, R, Guyatt, GH, Buchbinder, R, Poolman, RW, Sch, elmaier, S, et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2017; 7(5):e016114.
8. Kise, NJ, Risberg, MA, Stensrud, S, Ranstam, J, Engebretsen, L, Roos, EM. Exercise therapy versus arthroscopic partial meniscectomy for degenerative meniscal tear in middle aged patients: randomised controlled trial with two year follow-up. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016; 354:i3740.
9. IntHout, J, Ioannidis, JP, Borm, GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Medical Research Methodology*. 2014; 14(1):25.
10. Thorlund, JB, Juhl, CB, Roos, EM, Lohmander, LS. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *British journal of sports medicine*. 2015; 49(19):1229-35.
11. Gauffin, H, Tagesson, S, Meunier, A, Magnusson, H, Kvist, J. Knee arthroscopic surgery is beneficial to middle-aged patients with meniscal symptoms: a prospective, randomised, single-blinded study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(11):1808-16.
12. Sihvonen, R, Paavola, M, Malmivaara, A, Itala, A, Joukainen, A, Nurmi, H, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *The New England journal of medicine*. 2013; 369(26):2515-24.
13. Yim, JH, Seon, JK, Song, EK, Choi, JI, Kim, MC, Lee, KB, et al. A comparative study of meniscectomy and nonoperative treatment for degenerative horizontal tears of the medial meniscus. *The American journal of sports medicine*. 2013; 41(7):1565-70.
14. Osteras, H, Osteras, B, Torstensen, TA. Medical exercise therapy, and not arthroscopic surgery, resulted in decreased depression and anxiety in patients with degenerative meniscus injury. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2012; 16(4):456-63.
15. Herrlin, S, Hallander, M, Wange, P, Weidenhielm, L, Werner, S. Arthroscopic or conservative treatment of degenerative medial meniscal tears: a prospective randomised trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2007; 15(4):393-401.
16. Katz, JN, Brophy, RH, Chaisson, CE, de Chaves, L, Cole, BJ, Dahm, DL, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *The New England journal of medicine*. 2013; 368(18):1675-84.
17. Chang, RW, Falconer, J, Stulberg, SD, Arnold, WJ, Manheim, LM, Dyer, AR. A randomized, controlled trial of arthroscopic surgery versus closed-needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(3):289-96.
18. Kirkley, A, Birmingham, TB, Litchfield, RB, Giffin, JR, Willits, KR, Wong, CJ, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for

- osteoarthritis of the knee. The New England journal of medicine. 2008; 359(11):1097-107.
19. Moseley, JB, O'Malley, K, Petersen, NJ, Menke, TJ, Brody, BA, Kuykendall, DH, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. The New England journal of medicine. 2002; 347(2):81-8.

Rad: A4:1

Tillstånd: Misstänkt degenerativt tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI) med eller utan artros i höft

Åtgärd: Artroskopisk kirurgi

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden har en liten eller obetydlig effekt jämfört med alternativa åtgärder. Patienten kan dessutom få allvarliga biverkningar, och åtgärden är dyr.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karakteriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Inklämmningssyndrom i höften (femoroacetabulär impingement, FAI), innebär att det är trångt mellan höftledsgropen och lårbenshalsen, vilket kan ge skador på brosket och orsaka artros och smärta. Det finns tre typer av FAI, CAM (involverar lårbenshalsen), Pincer (involverar höftledsgropen) och blandad (involverar både lårbenshalsen och höftledsgropen).

Kirurgisk behandling syftar till att till exempel försöka återskapa en normal form på höft och lårben samt laga skadade mjukdelar i höftleden för att därigenom minska smärtan i höften.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det saknas studier som bedömer effekten av artroskopisk kirurgi på smärta, funktion och livskvalitet vid artros i höft.

Vid FAI i höft ger artroskopisk kirurgi jämfört med fysioterapi

- möjligen en liten förbättring av funktion (MD 8,93 poäng (95 % KI 4,85 till 13) efter 8 till 12 månader (låg tillförlitlighet)
- möjligen en obetydlig förbättring av livskvalitet (MD 3,51 poäng (95 % KI 0,06 till 6,97) efter 8 till 12 månader (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av artroskopisk kirurgi jämfört med fysioterapi på smärta vid FAI i höft efter 8 till 12 månader (mycket låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Livskvalitet är mätt med iHOT-33, som sträcker sig från 0 till 100 poäng, minsta kliniskt relevanta skillnad är 6,1 poäng. Funktion är mätt med HOS ADL som sträcker sig från 0 till 100 poäng, minsta kliniskt relevanta skillnad är 6–8 poäng.

Förbättringen i livskvalitet efter artroskopisk kirurgi jämfört med fysioterapi är inte kliniskt relevant när man lägger ihop data för 8 och 12 månader. Det är möjligt att 8 månader är för kort tid för att utvärdera kirurgi då tiden mellan randomisering och behandling kan vara lång. En sammanvägning endast av resultaten efter 12 månader visar en kliniskt relevant skillnad, men innebär också att färre studier ingår i underlaget. Det går alltså inte att utsluta att artroskopisk kirurgi har en kliniskt relevant effekt på livskvalitet efter längre tid. Effekten på funktion är kliniskt relevant.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Biverkningar finns rapporterade i tre inkluderade studier [1-3]. Andelen som upplevt biverkningar skiljer sig dock mycket mellan studierna, Griffin och medarbetare rapporterade att 73 procent i kirurgigruppen och 60 procent i gruppen som fick fysioterapi uppgav någon form av biverkningar. Palmer och medarbetare uppgav att tre procent i kirurgigruppen drabbades av biverkningar. Andelen i fysioterapigruppen angavs inte. Biverkningarna innefattade ömma muskler, smärta eller stelhet i höften, ytlig infektion och oplanerade sjukhusbesök. Ömma muskler var vanligare i gruppen som fick fysioterapi, övriga biverkningar var vanligare hos de som fick kirurgi. Ett fåtal allvarliga biverkningar rapporterades i kirurgigrupperna; höftfraktur, heterotop benbildning, nervskada och infektion i höftleden.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår fyra studier, varav en är en systematisk översikt och tre är randomiserade kontrollerade studier. Inga studier som undersöker effekten av artroskopisk kirurgi jämfört med fysioterapi för artros identifierades. Slutatserna för FAI baseras på 602 personer för livskvalitet (iHOT-33), 262 personer för funktion (HOS ADL) och 180 personer för smärta.

Wall och medarbetare publicerade 2014 en systematisk översikt av kirurgi för FAI [4]. Dock identifierades inga studier.

Studien av Mansell och medarbetare undersökte effekten av artroskopisk höftkirurgi jämfört med fysioterapi hos militärpersonal med FAI [2]. Fysioterapin bestod av ett personligt träningsprogram utifrån de nedsättningar personen visade. Träningsprogrammet kunde bestå av övningar som ökade rörligheten i höftleden, fysisk träning och stretchning. Träningen utfördes under överinseende av fysioterapeuten två gånger i veckan vid tolv tillfällen, därefter fick patienten ett träningsprogram att utföra hemma.

Griffin och medarbetare jämförde artroskopisk höftkirurgi med ett rehabiliteringsprogram utformat speciellt för patienter med FAI, så kallat personal hip therapy (PHT) [1]. PHT består av flera komponenter; utvärdering av

smärta, funktion och rörlighet, patientutbildning, ett träningsprogram som även utförs i hemmet, och smärtlindring. Träningsprogrammet anpassas efter patientens behov. Både kirurgernas och fysioterapeuternas journalanteckningar granskades av en panel av experter, för att säkerställa att behandlingarna skett enligt protokoll.

Palmer och medarbetare jämförde artroskopisk höftkirurgi med ett program för fysioterapi och ”activity modification”, utformat specifikt för den här studien [3]. Programmet anpassades utifrån den enskilda patientens behov och fokus ligger på att förbättra ”core”-stabilitet och ”movement control” genom muskelstärkning.

Studierna av Griffin och medarbetare och Mansell och medarbetare hade data från 6 och 12 månader. Studien av Palmer och medarbetare rapporterade endast data från 8 månader. Generellt gäller att det tar längre tid från randomisering till kirurgi än från randomisering till påbörjande av fysioterapi. Därför har vi valt 12 månader för våra primära utfall. Vi lade dock till data från Palmer och medarbetares studie (8 månader) för att öka det tillgängliga underlaget.

Det pågår en randomiserad kontrollerad studie i Australien där samma intervention och kontroll används som i studien av Griffin och medarbetare [5]. Man planerar att rekrytera 140 patienter. Det pågår även en randomiserad kontrollerad studie som jämför artroskopisk kirurgi med shamkirurgi [6].

#### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om effekten av artroskopisk kirurgi vid höftartros.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Inget hälsoekonomiskt underlag som kan användas för att bedöma kostnads-effektiviteten för artroskopisk kirurgi för patienter med artros i höft eller andra degenerativa tillstånd i höft har identifierats. För mer information se bilaga Hälsoekonomiskt underlag.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som utfördes januari 2018 samt februari och maj 2019. Litteratursökningen uppdaterades i april 2020.

Beskrivning	Antal (januari 2018, februari och maj 2019)	Antal, uppdatering (april 2020)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO.	4 011 SÖ 468 RCT	60
Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå.	58 SÖ 25 RCT	3
SÖ/RCT/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget.	1 SÖ 3 RCT	0

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome; RCT = randomiserad kontrollerad studie; SÖ = systematisk översikt

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Utfallsmått	Livskvalitet	Funktion	Smärta	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Wall et al, 2014, [4]	SR	Participants with FAI  Exclusion: Trials with more than 10% participants with OA.	I: All types of hip surgery (open, mini-open, arthroscopic, assisted mini-open or arthroscopic approaches and osteoplasty, osteochondroplasty from the femoral head-neck junction or rim of the acetabulum or osteotomy of the femur or acetabulum)	<b>Pain</b> Proportion of participants with 30% reduction in pain or greater. Proportion with 50% reduction in pain or greater, or if unavailable proportion below 30/100 mm on the visual analogue scale (VAS), or if unavailable mean change or mean absolute pain				Low	No relevant trials were identified

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Utfallsmått	Livskvalitet	Funktion	Smärta	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			C: Placebo or no treatment or non-operative treatment.	<p>score on a VAS or numerical rating scale, or if pain is not reported on its own but as a hip-specific multidomain outcome assessment, an attempt will be made to obtain the breakdown of the score in order to extract the data on pain.</p> <p><b>Quality of life</b> Short Form -36 (SF-36), SF-12, EuroQoL-5D (EQ-5D), iHOT-33.</p> <p><b>Hip function</b> iHOT-12; Non-Arthritic Hip Score (NAHS); Hip Outcome Score (HOS); Modified Harris Hip Score (MHHS); Vail Hip Score; Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC).</p>					



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Utfallsmått	Livskvalitet	Funktion	Smärta	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mansell et al, 2018, [2]	Single-center, parallel-design randomised controlled trial.	80 military personnel who met clinical criteria for FAIS and were also surgical candidates.  Almost 60% were male.  Age was between 20 and 52 with a mean of 30.1.  Patients with a probable diagnosis of hip OA were excluded.	I: Hip arthroscopic surgery (n=40).  C: Physical therapy (n=40).	<b>Primary outcome</b> Hip Outcome Score (HOS) at 2 years. The HOS has 2 subscales (sport and activities of daily living (ADL)) 1–100, higher = better MCID ADL: 6–8 points MCID sport: 8–9 points.  <b>Secondary outcomes</b> iHOT-33 (hip-related QoL) 1–100, higher = better MCID 6.1 [7].  Perception of improvement on the Global Rating of Change (GRC) higher = better MCID + 3 points.	<b>Follow-up 6 months</b> Mean difference between groups.  iHOT-33 MD: 6.3 (95% CI – 5.7 to 18.4).  <b>Follow-up 1 year</b> Mean difference between groups.  iHOT-33 MD: 5.2 (95% CI – 7.8 to 17.7).  <b>Follow-up 2 years</b> Mean difference between groups.  iHOT-33 MD: 6.3 (95% CI – 6.1 to 18.7).	<b>Follow-up 6 months</b> Mean difference between groups.  HOS ADL subscale MD: 0.1 (95% CI – 8.0 to 8.2).  HOS sport subscale MD: 7.9 (95% CI – 4.3 to 20.2).  <b>Follow-up 1 year</b> Mean difference between groups.  HOS ADL subscale MD: 4.9 (95% CI – 3.7 to 13.4).  HOS sport subscale MD: 0.6 (95% CI – 12.1 to 14.7).  <b>Follow-up 2 years</b> Mean difference between groups. HOS ADL subscale		RoB2: Some concerns: Blinding Patient-reported outcomes High rate of crossover from physiotherapy to surgery.	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Utfallsmått	Livskvalitet	Funktion	Smärta	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						MD: 3.8 (95% CI – 6.0 to 13.6).  HOS sport subscale MD: 1.8 (95% CI – 11.2 to 14.7).			
Griffin et al, 2018, [1]	Pragmatic, multi-centre, assessor-blinded randomised controlled trial.	348 participants with hip pain, radiographic features of cam or pincer morphology and the treating surgeon believed that they were likely to benefit from hip arthroscopy.  Mean age (SD): I: 35.4 (9.7) C: 35.2 (9.4).  Women: I: 42% C: 36%  Mean duration of hip symptoms (SD) in months I: 37 (36.6) C: 40 (40.8)	I: Hip arthroscopy (n=177).  C: Personalised hip therapy (n=171).	<b>Primary</b> iHOT-33 (hip-related QoL) at 12 months 1–100 (0–100?), higher = better MCID 6.1 points [7].  <b>Secondary</b> EQ-5D-5-L (health-related QoL), higher=better  SF-12	<b>Follow-up 6 months</b> Adjusted mean difference between groups.  iHOT33 MD: –0.7 (95% CI –5.2 to 3.7) p=0.743.  EQ-5D-5L (utility) MD: –0.042 (95% CI –0.088 to 0.005).  EQ-5D VAS MD: –2.1 (95% CI –5.7 to 1.4).  SF-12 PCS MD: –0.7 (95% CI –2.1 to 0.7)  SF-12 MCS MD: –0.1 (95% CI –1.5 to 1.3)			RoB2: Some concerns: Blinding Patient-reported outcomes.	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Utfallsmått	Livskvalitet	Funktion	Smärta	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Patients with a probable diagnosis of hip OA were excluded.			<p><b>Follow-up 12 months</b> Adjusted mean difference between groups.</p> <p>iHOT33 MD: 6.8 (95% CI 1.7 to 12.0)</p> <p>EQ-5D-5L (utility) MD: 0.020 (95% CI -0.027 to 0.067)</p> <p>EQ-5D VAS MD: 2.6 (95% CI -1.2 to 6.4)</p> <p>SF-12 PCS MD: 1.1 (95% CI -0.2 to 2.5)</p> <p>SF-12 MCS MD: 0.4 (95% CI -1.2 to 2.0)</p>				
Palmer et al, 2018, [3]	Two group parallel, assessor blinded, pragmatic randomised controlled trial.	222 participants with symptomatic FAI confirmed clinically and with imaging.  Mean age (SD) 36-2 (9.7).	I: Arthroscopic surgery (n=110).  C: Physiotherapy and activity modification (n=112).	<b>Primary</b> HOS ADL at 8 months 1-100, higher = better MCID ADL: 6-8 points.  <b>Secondary</b>	<p><b>Follow-up 8 months</b> Adjusted mean difference between groups.</p> <p>iHOT-33 MD: 2.0 (95% CI 1.3 to 2.8).</p>	<b>Follow-up 8 months</b> Adjusted mean difference between groups.  HOS ADL subscale	<b>Follow-up 8 months</b> Adjusted mean difference between groups.  HAGOS Pain MD: 12.7 (95% CI 8.1 to 17.2).	RoB2: Some concerns: Blinding Patient-reported outcomes.	HAGOS is translated and validated in Swedish [8].

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Utfallsmått	Livskvalitet	Funktion	Smärta	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		<p>Age range 18–60.</p> <p>66 % were female.</p> <p>Patients with established osteoarthritis (Kellgren-Lawrence grade <math>\geq 2</math>) or hip dysplasia (centre-edge angle <math>&lt; 20</math> degrees on anteroposterior pelvis radiograph) were excluded.</p>		<p>HOS sport subscale, higher = better.</p> <p>Non-arthritic hip score (NAHS), higher = better.</p> <p>Copenhagen hip and groin outcome score (HAGOS), higher = better.</p> <p>Oxford hip score (OHS), higher = better.</p> <p>International hip outcome tool (iHOT-33), higher = better.</p> <p>EQ-5D-3L, higher = better.</p> <p>PainDETECT, lower = better.</p> <p>Hospital anxiety and depression score (HADS), lower = better.</p>	<p>EQ-5D-3L index MD: 0.1 (95% CI 0.0 to 0.1).</p> <p>EQ-5D-3L VAS MD: 0.7 (95% CI 0.3 to 1.2).</p> <p>HAGOS Quality of life MD: 13.2 (95% CI 7.5 to 19.0).</p>	<p>MD: 10.0 (95% CI 6.4 to 13.6).</p> <p>HOS sport subscale MD: 11.7 (95% CI 5.8 to 17.6).</p> <p>HAGOS ADL MD: 11.6 (95% CI 6.7 to 16.6).</p> <p>HAGOS Sport MD: 13.1 (95% CI 7.0 to 19.1).</p> <p>HAGOS Participation in physical activities MD: 14.6 (95% CI 7.2 to 22.0).</p> <p>UCLA MD: 0.6 (95% CI 0.1 to 1.0).</p>	<p>Pain Detect score MD: -2.1 (95% CI -4 to -0.2).</p>		

CI=confidence interval; MD=mean difference; n=number; OA=osteoarthritis.

### Summering av effekt och evidensstyrka för inklämningssyndrom i höften.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (bedömt av SBU)	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Livskvalitet iHOT-33 0–100, högre = bättre 8–12 månader	602 (3) [1-3]		3,51 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (0,06 till 6,97 poäng högre)		Obetydlig förbättring av livskvalitet ⊕⊕○○* Låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (–1) <sup>15</sup> Precision (–1) <sup>16</sup>	
Funktion HOS ADL 0–100, högre = bättre 8–12 månader	262 (2) [2, 3]		8,91 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (4,85 till 13,0 poäng högre)		Liten förbättring av funktion ⊕⊕○○* Låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (–1) <sup>15</sup> Precision (–1) <sup>16</sup>	
Smärta HAGOS Pain 0–100, högre = bättre 8 månader	180 (1) [3]		12,7 poäng högre medelvärde i interventionsgruppen (8,1 till 17,2 poäng högre)		⊕○○○* Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (–1) <sup>15</sup> Precision (–2) <sup>17</sup>	

<sup>15</sup> Blindning av deltagare inte möjligt samt patientrapporterade utfallsmått

<sup>16</sup> Få deltagare och få studier vilket innebär att studieresultaten kan bli väsentligt annorlunda när nya studier tillkommer

<sup>17</sup> Få deltagare i endast en studie, vilket innebär att studieresultaten kan bli väsentligt annorlunda när nya studier tillkommer.

*Litteratursökning*  
**Systematiska översikter**  
**Cochrane Library via Wiley 25 January 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoarthritis		
	[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
	osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	13923
	4 OR 5	13923
Combined sets		
		CDSR/55 DARE/746 Central/ 12460 CRM/57 HTA/161 EED/229

**Embase via Elsevier 3 February 2018**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms		Items found
Osteoarthritis		
	'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	65,932
	(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease'):kw,ti	80,276
	1 OR 2	100,671
	(femoroacetabular NEXT/1 impingement*)	3,371
	3 OR 4	102,738
Systematic review		
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	385,831
Limits		
	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6,311,996
	[review]/lim AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [embase]/lim	
Combined sets		
	5 AND 6	3,308
	9 NOT 7	3,280
	10 AND 8	1,040

2018-2019=215

**PubMed via NLM 13 May 2019**  
**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh:NoExp] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	58,365
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arth*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term])	57,359
1 OR 2	85,052
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	15,072
3 OR 4	90,665
femoroacetabular impingement*[Title/Abstract] OR femoroacetabular impingement*[Other Term]	2,136
3 OR 5 OR 6	91,717
Study types: Systematic review, meta-analysis	
systematic[sb]18	
((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [sb]) OR systematic review[pt] OR "Meta-Analysis" [pt] OR (meta-anal*[tiab] OR metaanal*[tiab])	237,598
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5,803,036
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
7 AND 9	2,889
12 NOT 10	2,815
13 AND 11	2,731
14 AND Publication date from 2018/01/01 to 2019/12/31,	671

<sup>18</sup> Search Strategy Used to Create the Systematic Reviews Subset on PubMed 2017 to 2018 – used before updating date: 02 February 2018

**Randomiserade kontrollerade studier  
Medline via OvidSP 22 May 2019  
Title: Artroskopisk kirurgi höft A4:1**

Uppdaterad sökning av  
Wall PDH, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D..  
Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular impingement).Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.:  
CD010796.  
DOI: 10.1002/14651858.CD010796.pub2.

Search terms	Items found
Population: Femoroacetabular impingement	
exp Femoracetabular Impingement/	1,316
(femoroacetabular or fai or femoro-acetabular or (cam adj3 impingement)).tw. or pincer.mp.	5,124
1 OR 2	5,347
Intervention: Artroskopisk kirurgi	
exp Surgical Procedures, Operative/ or su.fs. or exp osteotomy/ or exp osteoplasty/ or Arthroscopy/	3,573,434
(surger\$ or surgical\$ or operat\$ or osteochondroplasty or mini-open or (arthroscopic adj2 assisted) or ganz or arthroscop\$ or hueter or (trochanteric adj3 flip) or cheilectomy).tw.	2,381,052
4 OR 5	4,641,553
Study types: randomised controlled trials and other trials <sup>19</sup>	
randomised controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab.	2,930,092
Limits:	
(animals not (humans and animals)).sh.	
Combined sets	
3 AND 6	2,133
9 AND 7	133
10 NOT 8	133
11 AND limit 11 to yr="2013 - 2019"	110

**Cochrane Library via Wiley May 22, 2019  
Title: Artroskopisk kirurgi höft A4:1**

Uppdaterad sökning av:  
Wall PDH, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D..  
Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular impingement).Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.:  
CD010796.  
DOI: 10.1002/14651858.CD010796.pub2.

<sup>19</sup> Cochrane highly sensitive search strategy for identifying randomised trials . [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_6/box\\_6\\_4\\_c\\_cochrane\\_hsss\\_2008\\_sensmax\\_ovid.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_c_cochrane_hsss_2008_sensmax_ovid.htm)



Search terms		Items found
Population: Femoroacetabular impiniement		
	[mh "femoroacetabular impingement"]	48
	(imping* OR "femoroacetabular impingement") :ti,ab,kw	1,012
	1 OR 2	1,012
Intervention: Artroskopisk kirurgi		
	[mh "general surgery "]	333
	surg*:ti,ab,kw	221,543
	4 OR 5	221,543
Combined sets		
	3 AND 6	418
Combined sets		
	3 AND 6 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Dec 2019, in Cochrane Reviews and Trials =342	CDSR/5 Central/ 337

**Embase via Elsevier 22 May 2019**  
**Title: Artroskopisk kirurgi höft A4:1**

Uppdaterad sökning av:  
 Wall PDH, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D..  
 Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular impingement).Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.:  
 CD010796.  
 DOI: 10.1002/14651858.CD010796.pub2.

Search terms		Items found
Population: Femoroacetabular impingement		
	'femoroacetabular impingement'/exp	2,974
	(femoroacetabular OR fai OR 'femoro-acetabular' OR pincer OR (cam NEAR/3 impingement)):ab,kw,ti	5,915
	1 OR 2	6,355
Intervention: Artroskopisk kirurgi		
	'surgical technique'/exp OR 'osteotomy'/exp OR 'hip surgery'/exp OR 'bone remodeling'/exp OR 'osteochondroplasty'/exp OR 'osteochondroplasty'/exp OR 'orthopedic surgery'/exp OR 'arthroscopy'/exp OR 'hip arthroscopy'/exp	1,937,793
	(surger* OR surgical* OR operat* OR osteochondroplasty OR mini-open OR (arthroscopic NEAR/2 assisted) OR ganz OR arthroscop* OR hueter OR (trochanteric NEAR/3 flip) OR cheilectomy):ab,kw,ti	3,236,693
	4 OR 5	4,233,395
Study types: randomised controlled trials and other trials		
	('crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp) OR (random* OR factorial* OR crossover OR cross-over OR placebo* OR (doubl* NEXT blind*) OR (singl* NEXT blind*) OR assign* OR allocate* OR volunteer*):ab,kw,ti	2,180,824
Combined sets		
	3 AND 6	3,072
	8 AND 7	288
	9 AND 2013-2019	221

**Cochrane Library via Wiley 02 April 2020**  
**Title: Artroskopisk kirurgi höft A4:1**

Uppdaterad sökning av :  
 Wall PDH, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D..  
 Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular im-  
 pingement).Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art.  
 No.: CD010796.  
 DOI: 10.1002/14651858.CD010796.pub2.

Search terms	Items found
<b>Population:</b> Femoroacetabular impiniement	
12. [mh "femoracetabular impingement"]	65
13. (imping* OR "femoroacetabular impingement"):ti,ab,kw	1,072
14. 1 OR 2	1,072
<b>Intervention: Arthroscopy</b>	
15. [mh "general surgery "]	343
16. surg*:ti,ab,kw	233,709
17. 4 OR 5	273,709
<b>Combined sets</b>	
18. 3 AND 6	432
<b>Combined sets</b>	
19. 3 AND 6 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Dec 2020 in Cochrane Reviews and Trials =357	Re-views/5 Trials/ 351 Editorial/1

**MEDLINE via OvidSP 02 April 2020**  
**Title: Artroskopisk kirurgi höft A4:1**

Uppdaterad sökning av :  
 Wall PDH, Brown JS, Parsons N, Buchbinder R, Costa ML, Griffin D..  
 Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular im-  
 pingement).Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art.  
 No.: CD010796.  
 DOI: 10.1002/14651858.CD010796.pub2.

Search terms	Items found
<b>Population:</b> Femoroacetabular impingement	
20. exp Femoracetabular Impingement/	1,587
21. (femoroacetabular or fai or femoro-acetabular or (cam adj3 impingement)).tw. or pincer.mp.	5,653

22.	1 OR 2	5,918
<b>Intervention: Arthroscopy</b>		
23.	exp Surgical Procedures, Operative/ or su.fs. or exp osteotomy/ or exp osteoplasty/ or Arthroscopy/	3709,391
24.	(surger\$ or surgical\$ or operat\$ or osteochondroplasty or mini-open or (arthroscopic adj2 assisted) or ganz or arthroscop\$ or hueter or (trochanteric adj3 flip) or cheilectomy).tw.	2,512,554
25.	4 OR 5	4,851,276
<b>Study types: randomised controlled trials and other trials<sup>20</sup></b>		
26.	randomised controlled trial.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab.	3,070,098
<b>Limits:</b>		
27.	(animals not (humans and animals)).sh.	
<b>Combined sets</b>		
28.	3 AND 6	2,405
29.	9 AND 7	152
30.	10 NOT 8	152
31.	<b>11 AND limit 11 to yr="2013 -2021"</b>	<b>129</b>

## Referenser

1. Griffin, DR, Dickenson, EJ, Wall, PDH, Achana, F, Donovan, JL, Griffin, J, et al. Hip arthroscopy versus best conservative care for the treatment of femoroacetabular impingement syndrome (UK FASHIoN): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10136):2225-35.
2. Mansell, NS, Rhon, DI, Meyer, J, Slevin, JM, Marchant, BG. Arthroscopic Surgery or Physical Therapy for Patients With Femoroacetabular Impingement Syndrome: A Randomized Controlled Trial With 2-Year Follow-up. *Am J Sports Med*. 2018; 46(6):1306-14.
3. Palmer, AJR, Ayyar Gupta, V, Fernquest, S, Rombach, I, Dutton, SJ, Mansour, R, et al. Arthroscopic hip surgery compared with physiotherapy and activity modification for the treatment of symptomatic femoroacetabular impingement: multicentre randomised controlled trial. *Bmj*. 2019; 364:l185.
4. Wall, PD, Brown, JS, Parsons, N, Buchbinder, R, Costa, ML, Griffin, D. Surgery for treating hip impingement (femoroacetabular impingement). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (9):CD010796.
5. Murphy, NJ, Eyles, J, Bennell, KL, Bohensky, M, Burns, A, Callaghan, FM, et al. Protocol for a multi-centre randomised controlled trial comparing arthroscopic hip surgery to physiotherapy-led care for femoroacetabular impingement (FAI): the Australian FASHIoN trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18(1):406.
6. Risberg, MA, Ageberg, E, Nilstad, A, Lund, B, Nordsetten, L, Loken, S, et al. Arthroscopic Surgical Procedures Versus Sham

<sup>20</sup> Cochrane highly sensitive search strategy for identifying randomised trials . [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_6/box\\_6\\_4\\_c\\_cochrane\\_hsss\\_2008\\_sensmax\\_ovid.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_c_cochrane_hsss_2008_sensmax_ovid.htm)

Surgery for Patients With Femoroacetabular Impingement and/or Labral Tears: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial (HIPARTI) and a Prospective Cohort Study (HARP). *J Orthop Sports Phys Ther.* 2018; 48(4):325-35.

7. Mohtadi, NG, Griffin, DR, Pedersen, ME, Chan, D, Safran, MR, Parsons, N, et al. The Development and validation of a self-administered quality-of-life outcome measure for young, active patients with symptomatic hip disease: the International Hip Outcome Tool (iHOT-33). *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association.* 2012; 28(5):595-605; quiz 6-10.e1.
8. Thomee, R, Jonasson, P, Thorborg, K, Sansone, M, Ahlden, M, Thomee, C, et al. Cross-cultural adaptation to Swedish and validation of the Copenhagen Hip and Groin Outcome Score (HAGOS) for pain, symptoms and physical function in patients with hip and groin disability due to femoro-acetabular impingement. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA.* 2014; 22(4):835-42.

Rad: A4:2

Tillstånd: Artros i knä

Åtgärd: Broskcellstransplantation

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt. Sannolikheten bedöms också vara låg för att pågående eller planerade studier kan visa någon effekt.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artros karaktäriseras av långsamt ökande ledförändringar med broskförlust och nybildning av ben vid ledkanterna. Vanliga symtom är smärta, funktionsnedsättning och nedsatt livskvalitet. Sambandet mellan symtom och undersökningsfynd är svagt, liksom mellan symtom och observerbara strukturförändringar i leden, särskilt i tidigt skede av sjukdomen. Artros förekommer i alla leder, men artros i höfter och knän är vanligast.

Broskcellstransplantation är ett sätt att tillföra celler för att bilda nytt brosk.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det saknas studier för att bedöma om broskcellstransplantation hos patienter med artros i knä påverkar broskstrukturen, smärtan, funktionen, livskvaliteten eller orsakar biverkningar.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter vid broskcellstransplantation hos patienter med artros i knä.

### Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår inga studier. Den främsta orsaken till att primärstudierna exkluderades efter läsning i fulltext var att det inte gick att avgöra hur stor andel av studiepopulationen som hade artros.

Enligt ClinTrials.gov finns ett stort antal prövningar med olika metoder, studiedesign och stadier. Det är dock troligt att även dessa studier utförs på en annan population än den som avses i den aktuella frågeställningen.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning, som genomfördes den 25:e januari 2018 och den 30:e Januari 2019.

Beskrivning	Antal (systematiska översikter)	Antal (primärstudier)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och som granskades på abstraktnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 011	2 364
Granskade abstrakt som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå	10	33
Systematiska översikter/randomiserade kontrollerade studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget	0	0

PICO = Population, Intervention, Control, Outcome

## Litteratursökning

PubMed via NLM 02 February 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Spine"[Mesh]	54041
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteo-arth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Title] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	51277
1 OR 2	77617
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	<u>12773</u>
3 OR 4	<u>82501</u>
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	<u>351086</u>
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	<u>5562447</u>
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	2934
12 NOT 7	2846
13 AND 8	2689

Cochrane Library via Wiley 25 January 2018

Title: Osteoarthritis: systematic reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"] OR [mh "Osteoarthritis, Spine"]	4676
osteoarth* OR (undifferentiated NEXT arthri*) OR (early NEXT arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*);ti,ab,kw	13923
4 OR 5	13923
Combined sets	
	CDSR/55
	DARE/746
	Central/12460
	CRM/57
	HTA/161
	EED/229



**Embase via Elsevier 3 February 2018**

**Title: Osteoarthritis: systematic reviews**

Search terms	Items found
Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/de OR 'experimental osteoarthritis'/exp OR 'hand osteoarthritis'/exp OR 'hip osteoarthritis'/exp OR 'knee osteoarthritis'/exp	103615
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR (undifferentiated NEXT/1 arthri*) OR (early NEXT/1 arthri*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	<u>70,785</u>
1 OR 2	110475
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	<u>294,239</u>
Limits	
((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<u>6,311,996</u>
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
<b>Combined sets</b>	
3 AND 4	3356
7 NOT 5	3327
<b>8 AND 6</b>	<b>3164</b>

**PubMed via NLM 30 January, 2019**

**Title: Knee Osteoarthritis: Autologous chondrocyte transplantation (Broskcellstransplantation)**

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis Knee	
"Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	17,132
("Osteoarthritis"[Mesh] OR osteoarthritis[Title/Abstract] OR osteoarthritis* [Title/Abstract] OR osteoarthros* [Title/Abstract] OR degenerative arthritides[Title/Abstract] OR degenerative arthritis[Title/Abstract]) AND ("Knee"[Mesh] OR "Knee Joint"[Mesh] OR knee* [Title/Abstract]) OR gonarthros* [Title/Abstract]	32,082
("Joint Diseases"[Mesh] OR joint diseas* [Title]) AND ("Knee"[Mesh] OR knee[Title/Abstract] OR knees[Title/Abstract]) AND (osteocondral[Title/Abstract] OR chondral[Title/Abstract] OR cartilage[Title/Abstract])	6,559
"Knee Joint"[Mesh] OR "Knee Injuries"[Mesh]	70,612
1 OR 2 OR 3	35,071
4 OR 5	91,022
Population: Cartilage Diseases	
("Cartilage Diseases"[Mesh] OR cartilage disease* [Title/Abstract] OR cartilage defect* [Title/Abstract] OR cartilage lesion* [Title/Abstract] OR cartilage repair* [Title/Abstract] OR osteochondral defect* [Title/Abstract] OR osteochondral lesion* [Title/Abstract] OR chondral lesion* [Title/Abstract] OR chondral defect* [Title/Abstract]) AND (knee[Title/Abstract] OR knees[Title/Abstract])	4,894
6 OR 7	92,217
Intervention: autologous chondrocyte transplantation	
"Transplantation, Autologous"[Mesh]	47,985
autologous chondrocyte implant* [Title/Abstract] OR autologous chondrocyte transplant* [Title/Abstract] OR osteochondral autologous transplantat* [Title/Abstract]	1,341
9 OR 10	48,733
Combined sets	

Search terms	Items found
8 AND 11	2,411
Limits	
Filters activated: Publication date from 1990/01/01 to 2019/12/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	
Combined sets	
12 AND 13	2,048

### Embase via Elsevier 30 January 2019

#### Title: rad A4:2 Knee Osteoarthritis: Autologous chondrocyte transplantation (Broscellstransplantation)

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis Knee	
'knee osteoarthritis'/exp	29,097
((osteoarthritis:ti,ab,kw OR osteoarthritid*:ti,ab,kw OR osteoarthros*:ti,ab,kw) OR 'degenerative arthritis':ti,ab,kw OR 'degenerative arthritides':ti,ab,kw) AND (knee:ti,ab,kw OR knees:ti,ab,kw) OR gonarthrosis:ti,ab,kw	39,396
('arthropathy'/exp OR 'joint diseases':ti,ab,kw) AND ('knee'/exp OR knee:ti,ab,kw OR knees:ti,ab,kw)	89,642
1 OR 2 OR 3	93,253
Population: Cartilage Diseases	
'chondropathy'/exp OR ((cartilage NEXT/1 (disease* OR defect* OR lesion OR repair*)):ti,ab,kw) OR ((osteochondral NEXT/1 (disease* OR defect* OR lesion OR repair*)):ti,ab,kw) OR ((chondral NEXT/1 (disease* OR defect* OR lesion OR repair*)):ti,ab,kw)	74,211
'knee'/exp OR (knee OR knees):ti,ab,kw	185,128
5 AND 6	12,694
'knee'/exp OR 'knee injury'/exp	90,005
4 OR 7 OR 8	137,089
Intervention: Autologous chondrocyte transplantation	
'autotransplantation'/exp OR (autologous NEXT/1 chondrocyte NEXT/1 implant*):ti,ab,kw OR (autologous NEXT/1 chondrocyte NEXT/1 transplant*):ti,ab,kw OR (osteochondral NEXT/1 autologous NEXT/1 transplantat*):ti,ab,kw	31,587
Combined sets	
9 AND 10	1,748
11 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim) AND ([dan-ish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [1990-2019]/py	1,404

### Cochrane Library via Wiley 30 January 2019

#### Title: Knee Osteoarthritis: Autologous chondrocyte transplantation (Broscellstransplantation)

Search terms	Items found
Population: Knee Osteoarthritis	
[mh "osteoarthritis, knee"]	3,299
(([mh osteoarthritis] OR (osteoarthritis OR osteoarthritid* OR osteoarthros* OR "osteo arthritis" OR "osteo arthrosis" OR "degenerative arthritis" OR "degenerative arthritides"):ti,ab) AND ([mh "Knee Joint"] OR (knee*:ti,ab OR gonarthros*):ti,ab)	7,383
([mh "joint diseases"] OR (joint NEXT diseas*):ti,ab) AND ([mh knee] OR (knee OR knees):ti,ab) AND (osteochondral OR chondral OR cartilage):ti,ab	449
1 OR 2 OR 3	7,510
[mh "knee joint"] OR [mh "knee injuries"]	3,713
4 OR 5	10,003

Search terms	Items found
Population: Cartilage Diseases	
([mh "cartilage diseases"] OR (cartilage NEXT (disease* OR defect* OR lesion* OR repair*)) OR (osteochondral NEXT (disease* OR defect* OR lesion* OR repair*)) OR (chondral NEXT (disease* OR defect* OR lesion* OR repair*))) :ti,ab AND (knee OR knees):ti,ab	361
6 OR 7	10,115
Intervention: autologous chondrocyte transplantation	
[mh "transplantation, autologous"]	1,482
"autologous chondrocyte implantation" OR "autologous chondrocyte transplantation" OR "osteochondral autologous transplantation"	116
9 OR 10	1,561
Combined sets	
3 AND 4	189
5	CDSR/4 PROTO/1 Trials/184 CRM/0

# Osteoporos – Diagnostik och utredning

Rad: O1:0

Tillstånd: Misstänkt osteoporos eller hög frakturrisik

Åtgärd: Beräkning av risk för benskörhetsfrakturer enligt FRAX

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden är ofta viktig för den fortsatta utredningen. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet, leder faktorer som kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) är ett internetbaserat, prognostiskt verktyg som kan användas för att uppskatta tioårsrisken för benskörhetsfraktur i höft, under- och överarm, kotor och bäcken samt för enbart höftfraktur. Utifrån elva kliniska riskfaktorer hos personer mellan 40 och 90 år, används FRAX-verktyget som stöd för att identifiera och selektera patienter för vidare utredning och behandling.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

Vid misstanke om osteoporos eller hög frakturrisik ger uppskattning av risk för benskörhetsfrakturer enligt FRAX en förbättrad möjlighet att uppskatta risk för benskörhetsfraktur jämfört med enbart klinisk bedömning utan riskkalkylator (konsensus).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas.

FRAX har av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) bedömts ha en måttlig förmåga att uppskatta framtida frakturrisiker [3]. FRAX ingår idag regelmässigt i svensk hälso- och sjukvård som ett av flera verktyg för att identifiera patienter som behöver vidare utredning och behandling av osteoporos. I vissa fall är behandlingsindikationen tydlig utan FRAX och i andra finns en riskfaktorprofil som inte optimalt identifieras med hjälp av FRAX. Vissa viktiga riskfaktorer som ingår i FRAX är dikotoma. FRAX analysen skulle sannolikt vara mer träffsäker om den korrigerade för vissa kvantifierbara riskfaktorer såsom multipla frakturer, den större riskökningen efter vissa frakturtyper samt höga glukokortikoiddoser [4]. En del riskfaktorer beaktas inte alls, som fallrisk, vertebral bentäthet eller vissa sjukdomar med ökad frakturrisik. Den risk som räknas ut med FRAX kan dock i efterhand justeras för till exempel låg bentäthet i ländryggen samt hög glukokortikoiddos [4]. Som prognostiskt verktyg är FRAX enligt NICE bättre på att förutsäga risk för höftfraktur än major osteoporotic fracture. FRAX är bättre som prognostiskt verktyg om den används i kombination med bentäthetsmätning [3].

En systematisk översikt av Marques och medarbetare 2015 identifierade FRAX som det prognostiska verktyg som är validerat i flest externa och oberoende studier [5].

SBU har identifierat en systematisk översikt som undersöker hur diagnostiska tillförlitliga FRAX är för att bedöma den tioåriga risken för Major Osteoporotic Fractures och höftfrakturer [6]. Den tillämpar USA:s behandlingsgränser och exkluderar valideringskohorterna. I översikten ingår sju longitudinella kohortstudier från USA, Polen, Frankrike, Kanada och Nya Zeeland. SBU har inte kvalitetsbedömt dessa riktlinjer och studier.

### *Konsensusutlåtande*

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande påstående:

FRAX ger en förbättrad möjlighet att uppskatta risk för osteoporosfrakturer hos personer som misstänks ha osteoporos eller en hög frakturrisik, jämfört med enbart klinisk riskbedömning (utan riskkalkylator).

Konsensus uppnåddes eftersom 86 procent av 63 svarande instämde i påståendet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes som genomfördes februari 2018 (samt handsökning september 2018)

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 173
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	5
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

### Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo* [Title] or osteoporo* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Title] or vertebral fracture* [Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo* [Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb]	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal	5573846

Search terms	Items found
[Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]] Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
1 OR 2	159136
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297



## Referenser

1. Fracture Risk Assessment Tool. Beräkningsverktyg för Sverige. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=se>. 2018.
2. Kanis, JA, Johnell, O, Oden, A, Jonsson, B, Dawson, A, Dere, W. Risk of hip fracture derived from relative risks: An analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporosis International*. 2000; 11(2):120-7.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture 2012:
4. Kanis, JA, Johansson, H, Oden, A, McCloskey, EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis International*. 2011; 22(3):809-16.
5. Marques, A, Ferreira, RJO, Santos, E, Loza, E, Carmona, L, Da Silva, JAP. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74(11):1958-67.
6. Jiang, X, Gruner, M, Trémollières, F, Pluskiewicz, W, Sornay-Rendu, E, Adamczyk, P, et al. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2017; 99:20-5.

Rad: O1:1

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning

Åtgärd: Bentäthetsmätning med central DXA  
(Dual energy X-ray Absorption)

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden underlättar fortsatt utredning. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet, leder faktorer som kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

DXA (dual energy x-ray absorption) används för att mäta bentätheten i olika delar av skelettet. Röntgenstrålar sänds mot målområdet, en detektor mäter både den strålning som absorberas och den som passerar kroppsdelen. Baserat på detta beräknas bentätheten i kroppsdelen. Central DXA innebär att mätningen utförs i ländrygg och höft.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning ger bentäthetsmätning med central DXA en ökad möjlighet att förutsäga risk för frakturer, jämfört med att enbart göra en klinisk bedömning (konsensus).

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

### *Konsensusutlåtande*

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande påstående:

Vid förhöjd frakturrisik ger bentäthetsmätning med central DXA en ökad möjlighet att förutsäga risk för frakturer, jämfört med att enbart göra en klinisk bedömning.

Konsensus uppnåddes eftersom 99 procent av 76 svarande instämde i påståendet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes som genomfördes februari 2018

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4173
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	2
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

### Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo* [Title] or osteoporo* [Other term] or osteopenia* [Title] or osteopenia* [Other Term] or spine fracture* [Title] or spine fracture* [Other Term] or spinal fracture* [Title] or spinal fracture* [Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture* [Title] or vertebral fracture* [Title] or vertebra fracture* [Other Term] or vertebral fracture* [Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo* [Title/Abstract] or osteopenia* [Title/Abstract] or spine fracture* [Title/Abstract] or spinal fracture* [Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture* [Title/Abstract] or vertebral fracture* [Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract])	5573846

Search terms	Items found
OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

### Embase via Elsevier February 23, 2018

#### Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
1 OR 2	159136
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

### Cochrane Library via Wiley February, 23 2018

#### Title: Osteoporosis

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118
	DARE/762
	Central/16034
	CRM/33
	HTA/246
	EED/297

## Referenser

1. Johnell, O, Kanis, JA, Oden, A, Johansson, H, De Laet, C, Delmas, P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005; 20(7):1185-94.
2. ISCD. <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/> initial definition från WHO 1993. 2015.
3. Sanderson, J, Martyn-St James, M, Stevens, J, Goka, E, Wong, R, Campbell, F, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2016; 89:52-8.
4. Yang, XC, Deng, ZH, Wen, T, Luo, W, Xiao, WF, Zhao, RB, et al. Network Meta-Analysis of Pharmacological Agents for Osteoporosis Treatment and Fracture Prevention. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016; 40(3-4):781-95.
5. Cosman, F, de Beur, SJ, LeBoff, MS, Lewiecki, EM, Tanner, B, Randall, S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014; 25(10):2359-81.
6. NICE. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture 2012:

Rad: O1:2

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning

Åtgärd: Bentäthetsmätning med central DXA  
inklusive VFA (Vertebral Fracture Assessment)

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden är ofta viktig för den fortsatta utredningen. VFA som tillägg till DXA gör det dessutom möjligt att upptäcka kotfrakturer.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

Den framtida frakturrisiken ökar hos en patient som har kotkompressioner [1, 2]. Kotkompressioner är dock kraftigt underdiagnostiserade, och man uppskattar att endast cirka var tredje patient med kotfraktur diagnostiseras [3].

Kotkompressioner kan diagnostiseras med vertebral fracture assessment (VFA), i samband med bentäthetsmätning med central dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Då tar man en sidobild av ryggraden och bedömer sedan om patienten har kotkompressioner. Bedömningen görs antingen visuellt (gradering enligt Genantskalan) eller med hjälp av mätapparatusens mjukvara (digitaliserad morfometri). I båda fallen klassas kotkropparna som normala (0) eller med en grad av milda (1), måttliga (2) eller uttalade (3) kotkompressioner.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning kan vertebral fracture assessment (VFA) jämfört med konventionell röntgen

- möjligen påvisa att en patient har kotfraktur av mild eller mer uttalad grad (Genant grad  $\geq 1$ ) med en sensitivitet på 85 procent (95 % KI: 74 till 92 %) och en specificitet på 93 procent (95 % KI, 87 till 97 %) (låg tillförlitlighet)
- troligen påvisa att en patient har måttlig eller uttalad kotfraktur (Genant grad  $\geq 2$ ) med en sensitivitet på 84 procent (95 % KI, 72 till 92 %) och en specificitet på 90 procent (95 % KI, 84 till 94 %) (måttlig tillförlitlighet).

#### Kommentar

International Society of Clinical Densitometry, ISCD [4] rekommenderar att VFA bedöms med Genants semikvantitativa metod, där undersökaren visuellt bedömer kotorna. Förmågan att identifiera kotfrakturer med VFA är beroende av såväl apparatur som bedömarens kompetens [5]. Detta gäller också för konventionell röntgen, medan datortomografi och MR har bättre träffsäkerhet. Milda frakturer är generellt sett svårare att upptäcka än måttliga eller svåra oavsett metod som används, och missas ofta. Just kotor ovanför thorakalkota Th7 är svårbedömda med VFA, men tillförlitlig bedömning kan som regel ske mellan Th7 och ländkotan L4, där den absoluta majoriteten av osteoporotiska kotfrakturer uppstår. Det är ofta just i övre bröstkotor, som man i studierna ”missat” kotfrakturer i jämförelse med konventionell röntgen. I många fall utförs efter VFA en riktad röntgen av ryggen för att verifiera eller utesluta tveksamma frakturer eller visualisera andra oklara förändringar. Upplösning och återgivning i moderna DXA-maskiner har förbättrats över åren och i princip alla de drygt 100 mätare av central DXA som används i Sverige idag är av nyare modell med hög upplösning och möjlighet till VFA [6]. VFA-undersökningen går snabbt och ger betydligt lägre stråldos än konventionell röntgen.

VFA används i varierande utsträckning av de kliniker som utför DXA-mätningar i Sverige idag, och användningen ökar [6].

Patienter med diagnosen kotkompression behandlas oftast med läkemedel, eftersom läkemedelsbehandling minskar risken för nya kotkompressioner och frakturer. Därmed skulle diagnostik med VFA kunna leda till bättre och mer anpassad behandling.

Studierna som nämns under kommentar om klinisk relevans har inte kvalitetsbedömts av SBU.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I litteratursökningen identifierade vi 4 173 referenser för systematiska översikter. Två av de systematiska översikterna bedömdes uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna (Lee 2016 samt Malgo 2017) och lästes i fulltext av två oberoende granskare [7, 8]. Efter en granskning med ROBIS-mallen bedömdes det nödvändigt att verifiera sökstrategin samt uppdatera litteratursökningen i de två översikterna [7, 8]. Denna nya litteratursökning identifierade 409 referenser för både systematiska översikter och primärstudier och bekräftade att författarna för de systematiska översikterna identifierat rätt studier. Ytterligare en nytillkommen primärstudie identifierades vid SBU:s



gallring [9]. Denna har inte tagits med då huvudsyftet med studien var att undersöka påverkan av VFA-mätning från vänster, höger eller båda sidor samt att den ändå inte skulle påverka på slutresultatet [9].

De två systematiska översikterna har ett stort antal överlappande primärstudier (cirka 75 %). Skillnaden mellan översikterna beror främst på något olika inklusionskriterier för populationen samt enstaka nytillkomna publikationer i Malgo 2017 [10]. I den systematiska översikten av Lee och medarbetare analyserade författarna inte resultaten efter frakturernas svårighetsgrad och sammanställde inte resultatet över sensitivitet och specificitet för de inkluderade studierna [7]. SBU har därför enbart inkluderat översikten av Malgo i sin sammanställning.

I den systematiska översikten av Malgo inkluderades 16 studier med totalt 3 238 individer (81 % var kvinnor och 19 % var män). Av de 16 studierna utvärderade 12 apparatur från Hologic och 5 studier utvärderade GE Lunar. I en studie kombineras båda apparaterna. Populationerna i studierna undersöktes med frågeställningen osteoporos, men var mycket olika avseende demografi, inklusive ålder (23–96 år) och frakturprevalens (6,9–100 %). De inkluderade studierna har publicerats över ett stort tidsspann, från år 2000 till 2016, och över tid har apparatur förbättrats och metod för att bedöma frakturerna förändrats från automatiserad morfometri till semikvantitativ visuell.

Inga pågående studier har identifierats i databaser som [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om benspecifik läkemedelsbehandling.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes feb 2018 (endast systematiska översikter). En radsökning utfördes i jan 2019 för att identifiera både systematiska översikter och primärstudier.

Beskrivning	Antal (systematiska översikter)	Antal (systematiska översikter och primärstudier)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 173	409
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	2	3
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1	0

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år [ref]	Studie-design	Population	Index- och referenstest	Sammanställd testprestanda (sensitivitet och specificitet, 95 % KI) per ryggkota, (random effects model)	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, 95 % KI) per person (random effects model)	Risk för snedvridning (bias)	Kommentar
Malgo, 2017 [8]	Systematic review and meta-analysis	Patients with high risk of fractures  16 studies including a total of 3 238 individuals (81% female and 19% male)	Index test: VFA  Reference test: Conventional spinal radiography	<u>Genant</u> <u>Grade ≥ 1:</u> Sensitivity 82% (95% CI: 75 to 87%) Specificity 99% (95% CI 98 to 100%)  <u>Genant</u> <u>Grade ≥ 2:</u>	<u>Genant</u> <u>Grade ≥ 1:</u> Sensitivity 85% (95% CI: 74 to 92%) Specificity 93% (95% CI 87 to 97%)  <u>Genant</u> <u>Grade ≥ 2:</u>	The systematic review was assessed by SBU as having a moderate risk of bias (ROBIS).  The authors assessed that 7 studies had low risk of bias and 9 had intermediate risk of bias mainly due to	

Författare, år [ref]	Studie-design	Population	Index- och referenstest	Sammanställd testprestanda (sensitivitet och specificitet, 95 % KI) per ryggkota, (random effects model)	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, 95 % KI) per person (random effects model)	Risk för snedvridning (bias)	Kommentar
		The studies were published from 2000 to 2016  Mean age: 67,5±10,1 years (50–92,8 years)		Sensitivity 80% (95% CI: 68 to 89%) Specificity 98% (95% CI 93 to 99%)	Sensitivity 84% (95% CI: 72 to 92 %) Specificity 90% (95% CI 84 to 94%)	not consecutively including patients.	

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Sammanställd testprestanda (sensitivitet och specificitet, 95 % KI) (random effects model)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Sensitivitet och specificitet <u>Genant Grade ≥1</u>	En systematisk översikt  Ca 3 000 deltagare uppskattat från tabell (15 studier) [8]	<b>Per person</b> Sensitivitet: 85 % (95 % KI: 74 till 92 %) Specificitet: 93 % (95 % KI 87 till 97 %)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Risk för snedvridning (-) <sup>1,2</sup> Precision (-) <sup>3</sup> Överförbarhet (-) <sup>4</sup>	Det exakta deltagarantalet varierar för analysen per person och per ryggkota och är svårt att uppskatta.
Sensitivitet och specificitet <u>Genant Grade ≥2</u>	En systematisk översikt  Ca 2 000 deltagare uppskattat från tabell (11 studier) [8]	<b>Per person</b> Sensitivitet: 84 % (95 % KI: 72 till 92 %) Specificitet: 90 % (95 % KI 84 till 94 %)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup> Precision (-) <sup>3</sup> Överförbarhet (-) <sup>4</sup>	Det exakta deltagarantalet varierar för analysen per person och per ryggkota och är svårt att uppskatta.

Effektmaß	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Sammanställd testprestanda (sensitivitet och specificitet, 95 % KI) (random effects model)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar

<sup>1</sup> Författarna för den systematiska översikten bedömde att 9 av 16 studier hade medelhög risk för snedvridning och att 7 av 16 studier hade låg risk för snedvridning (avdrag 0,5).

<sup>2</sup> Enligt författarna hade 2 av de större studierna inte separat analyserat data för studier med en Genant Grade större än eller lika med 1 vilket kan ha påverkat utfallet för detta utfall (avdrag 0,5).

<sup>3</sup> Konventionell röntgen utgör inte det bästa referenstestet varvid det sanna resultatet kan vara annorlunda (avdrag 0,5).

<sup>4</sup> Äldre apparatur bedöms ha sämre prestanda och enligt svenska förhållanden finns mestadels nyare apparatur tillgänglig eller kommer att inom snar framtid att bytas ut (avdrag 0,5).

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "femoral neck fracture*[Title] or "femoral neck fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "femoral neck fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
1 OR 2	159136
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118
	DARE/762
	Central/16034
	CRM/33
	HTA/246
	EED/297

**PubMed via NLM 17 January 2019****Title: bentäthetsmätning med central DXA inklusive VFA (rad O1:2)**

Search terms	Items found
Intervention: bentäthetsmätning med central DXA "Absorptiometry, Photon/methods"[MeSH] OR "Absorptiometry, Photon"[MAJR]	5939
dual energy X-ray absorptiometry[tw] OR Dual X-ray Absorptiometry[tw] OR DXA[tw] OR DEXA[tw]	20846
1 OR 2	23552
Intervention: Vertebral Fracture Assessment Vertebral Fracture Assessment[tw] OR VFA[tw]	3615
Combined sets 3 AND 4	180

**Embase via Elsevier 22 January 2019****Title: bentäthetsmätning med central DXA inklusive VFA (rad O1:2)**

Search terms	Items found
Population: personer med förhöjd frakturrisk 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	125,764
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	132,773
1 OR 2	169,164
Intervention: bentäthetsmätning med central DXA 'dual energy X ray absorptiometry'/de	33,417
('dual energy x-ray absorptiometry' OR 'dual x-ray absorptiometry' OR dxa OR dexa):ti,ab	42,246
4 OR 5	50,799
Intervention: Vertebral Fracture Assessment ( 'vertebral fracture assessment' OR vfa):ti,ab	4,527
Combined sets 3 AND 6 AND 7	324
5 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [embase]/lim	313

**Cochrane Library via Wiley 22 January 2019 (CDSR, DARE & CENTRAL)****Title: bentäthetsmätning med central DXA inklusive VFA (rad O1:2)**

Search terms	Items found
Intervention: bentäthetsmätning med central DXA ("dual energy X-ray absorptiometry" OR "Dual X-ray Absorptiometry" OR DXA OR DEXA):ti,ab,kw	5100
Intervention: Vertebral Fracture Assessment ("Vertebral Fracture Assessment" OR VFA):ti,ab,kw	127
Combined sets 1 AND 2	Central/ 14

## Referenser

1. Black, DM, Arden, NK, Palermo, L, Pearson, J, Cummings, SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999; 14(5):821-8.
2. Melton, ILJ, Atkinson, EJ, Cooper, C, O'Fallon, WM, Riggs, BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis International*. 1999; 10(3):214-21.
3. Cooper, C, Atkinson, EJ, O'Fallon, WM, Melton, ILJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1992; 7(2):221-7.
4. ISCD. <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/> (Downloaded 2019-03-29). 2019.
5. Buehring, B, Krueger, D, Checovich, M, Gemar, D, Vallarta-Ast, N, Genant, HK, et al. Vertebral fracture assessment: Impact of instrument and reader. *Osteoporosis International*. 2010; 21(3):487-94.
6. SBU, GMomvmit. Information från GE Medical och Tromp medical, vilka tillhandahåller de två DXA-märken som används i Sverige idag. 2019.
7. Lee, JH, Lee, YK, Oh, SH, Ahn, J, Lee, YE, Pyo, JH, et al. A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men. *Osteoporosis International*. 2016; 27(5):1691-9.
8. Malgo, F, Hamdy, NAT, Ticheler, CHJM, Smit, F, Kroon, HM, Rabelink, TJ, et al. Value and potential limitations of vertebral fracture assessment (VFA) compared to conventional spine radiography: experience from a fracture liaison service (FLS) and a meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2017; 28(10):2955-65.
9. Lin, YC, Huang, TS, Wu, JS, Cheung, YC, Huang, YH, Sung, CM, et al. Are bilateral decubitus views necessary in assessing for vertebral compression fractures using DXA vertebral fracture assessment? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017; 28(8):2377-82.



Rad: O1:5

Tillstånd: Benskörhetsfraktur

Åtgärd: Systematisk riskvärdering, utredning och behandling (frakturkedja med koordinatörer)

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt, eftersom den möjliggör en korrekt fortsatt behandling.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Globalt och i Sverige utreds och behandlas en mycket låg andel av äldre för osteoporos efter en benskörhetsfraktur. En frakturkedja innebär ett strukturerat omhändertagande av äldre patienter efter fraktur. Det innebär ett multidisciplinärt arbetssätt, ofta i anslutning till sjukhusens akutverksamhet där personer med frakturer behandlas. Basen i teamet utgörs av en koordinator, vanligtvis en sjuksköterska, som agerar länk mellan patient och berörda specialiteter som ortopedi, geriatric och primärvård. Koordinatören följer upp personer som behandlats för fraktur och ser till att de enligt vissa kriterier blir kallade till en frakturrisksbedömning, genomgår en bentäthetsmätning och vid behov får frakturskyddande behandling.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid en benskörhetsfraktur leder frakturkedjor med koordinatörer till att

- troligen fler patienter får sin bentäthet mätt jämfört med vanlig vård, med en skillnad på 23 procent (95 % KI 16 % till 29 %) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen fler patienter får läkemedel eller annan behandling jämfört med vanlig vård, med en skillnad på 14 procent (95 % KI 9 % till 18 %) (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om frakturkedjor med koordinatörer leder till minskad dödlighet eller till att färre patienter får nya frakturer jämfört med vanlig vård (mycket låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Globalt och i Sverige finns en betydande underdiagnostik och underbehandling av personer med hög frakturrisik och som haft en fragilitetsfraktur. Endast cirka 15 procent av kvinnor över 50 år hämtar ut läkemedel inom ett år efter en typisk benskörhetsfraktur i Sverige. Att FLS-liknande åtgärder ökar antalet behandlade efter en fraktur är inte kontroversiellt och har visats i många studier. Det är rimligt att anta att en ökad andel behandlade också minskar gruppens risk för nya frakturer. Eftersom endast några fler av patienterna behandlas i FLS-gruppen jämfört med kontrollgruppen, är det däremot mycket svårt att påvisa en behandlingseffekt i form av minskad frakturrisik.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt vars resultat baseras på 78 kontrollerade studier (16 RCT och 58 observationsstudier). Endast RCT ingår i SBU:s analyser. Vi har valt att inte inkludera observationsstudierna eftersom flertalet studier har haft historiska kontroller och därmed hög risk för snedvridning, framför allt avseende skillnader i frakturincidens och dödlighet. Detta antyds också av ett antal studieresultat med mycket hög effektstorlek avseende frakturrisikreduktion. Vad gäller effektmått hur många som får sin bentäthet mätt respektive sätts in på behandling, så är de positiva effekterna tydliga i samtliga studier. För frakturincidens och dödlighet har nya metaanalyser utförts som endast inkluderar RCT.

Den systematiska översikten inkluderade individer som var 50 år eller äldre vid en osteoporosrelaterad fraktur. Interventionen som undersöktes var FLS-liknande systematiskt omhändertagande. Kontrollgrupperna fick inte ett systematiskt omhändertagande utan följdes upp enligt rutin på respektive enhet. Utfallet som vi studerade var antalet individer där bentäthet mättes, antal påbörjade behandlingar, antalet nya frakturer och antalet döda.

Två pågående studier identifierades. NCT02536898 är en randomiserad, blindad, crossoverstudie med 87 000 deltagare där författarna undersöker hur väl frakturkedjor med koordinatörer förhindrar uppkomst av fragilitetsfrakturer och minskar dödlighet jämfört med sedvanlig vård. Studien startades den 15 maj 2015 och förväntas vara klar i januari 2020. Sponsor är Oslo University Hospital och studien utförs i Norge.

NCT02635022 är en observationsstudie med 200 patienter. Det är oklart om studien är kontrollerad. Syftet med studien är att införa en frakturkedja med koordinatör i en del av Taiwan. Studien påbörjades i september 2015 och avslutades i december 2018. Sponsor är National Taiwan University Hospital.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i februari 2018. Ytterligare en handsökning genomfördes i september 2018.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 172 +1
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	3
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Bentäthetsmätning (FLS mot vanlig vård), skillnad i % (risk difference), NNT (beräknad av författarna)	Insättande av läkemedel och annan behandling (FLS mot vanlig vård), skillnad i % (risk difference), NNT (beräknad av författarna)	Incidens av nya frakturer (FLS mot vanlig vård), oddskvot (beräknad av SBU)	Dödlighet (FLS mot vanlig vård), oddskvot (beräknad av SBU)	Risk för snedvridning (bias)	Kommentar
Wu, 2018 [1]	Systematic review (16 RCT)	Patients with osteoporosis-related fractures (aged 50 or over).	I: FLS (Fracture liaison service) K: Regular care	23% (95% CI 16% to 29%, random effects model) NNT=4	14% (95% CI 9% to 18%, random effects model) NNT=7	0.71 (95% CI 0.14 to 3.65, fixed effects model)	0.45 (95% CI 0.19 to 1.08, fixed effects model)	The systematic review was assessed by SBU as having a medium risk of bias (ROBIS).  The included studies' risk of bias was assessed by the authors; 12	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Bentäthetsmätning (FLS mot vanlig vård), skillnad i % (risk difference), NNT (beräknad av författarna)	Insättande av läkemedel och annan behandling (FLS mot vanlig vård), skillnad i % (risk difference), NNT (beräknad av författarna)	Incidens av nya frakturer (FLS mot vanlig vård), oddskvot (beräknad av SBU)	Dödlighet (FLS mot vanlig vård), oddskvot (beräknad av SBU)	Risk för snedvridning (bias)	Kommentar
								with low risk and 4 with high risk.	

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Skillnad i % (risk difference), random-effects model (95% KI). Beräknad av författarna.	Odds kvot fixed-effects model (95 % KI). Beräknad av SBU.	Risk för snedvridning. Bedömd av författarna	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Andel individer för vilka bentätheten mätts	7 877 individer, 13 RCT	23 % (95 % KI 16 % till 29 %)		10 studier med låg risk och 3 studier med hög risk	Måttlig tillförlitlighet för ökad andel ⊕⊕⊕○	Heterogenitet (-1) <sup>1</sup>	GRADE-bedömningen baseras på den systematiska översiktens data. Endast data från RCT-studier.
Insättande av behandling	Cirka 7 887 individer, 14 RCT	14 % (95 % KI 9 % till 18 %)		10 studier med låg risk och 3 studier med hög risk	Måttlig tillförlitlighet för ökad insättning ⊕⊕⊕○	Heterogenitet (-1) <sup>1</sup>	GRADE utförd efter bedömning av den systematiska översiktens data. Endast data från RCT-studier.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Skillnad i % (risk difference), random-effects model (95% KI). Beräknad av författarna.	Odds kvot fixed-effects model (95 % KI). Beräknad av SBU.	Risk för snedvridning. Bedömd av författarna	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Incidens av nya frakturer	Totalt 282 individer, 2 RCT (totalt 5 frakturer)		0,71 (95 % KI 0,14 till 3,65)	1 studie med låg risk och 1 studie med hög risk	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>2</sup> Bristande precision (-2) <sup>3</sup>	GRADE utförd efter bedömning av den systematiska översiktens data. Endast data från RCT-studier.  Omräknade data utifrån studier i den systematiska översikten. Inte signifikant.
Effektmått D Dödlighet	Totalt 873 individer, 4 RCT (23 dödsfall)		0,45 (95% KI 0,19 till 1.08)	2 studier låg risk och 2 studier hög risk	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Bristande precision (-2) <sup>2</sup>	GRADE utförd efter bedömning av den systematiska översiktens data. Endast data från RCT-studier.  Omräknade data utifrån studier i den systematiska översikten. Inte signifikant.

<sup>1</sup> Författarna beräknade en I<sup>2</sup> på 90 % för bentäthetsmätning respektive 86 % för insättande av behandling.

<sup>2</sup> Författarna bedömde att det fanns oklarheter med bland annat randomiseringen.

<sup>3</sup> Få studier med litet antal individer ger för få utfall för att mäta frakturer och dödlighet. Det kan förekomma slumpeffekter.

# Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoporosis</b>	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "femoral neck fracture*[Title] or "femoral neck fracture*[Other Term] "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "femoral neck fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
<b>Study types: Systematic review</b>	
systematic[sb]	353687
<b>Limits</b>	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
<b>Combined sets</b>	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoporosis</b>	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or 'decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*');ti,kw	121513
1 OR 2	159136
<b>Systematic review</b>	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
<b>Limits</b>	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
<b>Combined sets</b>	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis**

Search terms	Items found
<b>Population: Osteoporosis</b>	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or "decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*");ti,kw	17233
1 OR 2	17490
<b>Combined sets</b>	
	CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297

**Referenser**

1. Wu, CH, Tu, ST, Chang, YF, Chan, DC, Chien, JT, Lin, CH, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. Bone. 2018; 111:92-100.



Rad: O1:6

Tillstånd: Planerad eller pågående systemisk kortisonbehandling

Åtgärd: Systematisk riskvärdering och utredning för osteoporos eller benskörhetsfraktur

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden är viktig för att identifiera frakturforebyggande åtgärder. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet, leder faktorer som kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik.

Naturliga och syntetiska glukokortikoider (i dagligt tal kallat kortison) används i behandlingen av många sjukdomar bland annat för att dämpa inflammation och minska aktiviteten i immunförsvaret.

Personer med systemisk kortisonbehandling riskerar bland annat biverkningar i form av benskörhet och ökad risk för frakturer. Frakturrisiken är dosberoende och ökar inom 3-6 månader efter insatt behandling.

Åtgärden innebär en systematisk utredning och värdering av risk för osteoporos och fraktur inför eller under kortisonbehandling ( $\geq 5$  mg prednisolon per dag under minst 3 månader). Syftet är att identifiera personer som har hög risk för fraktur så att de får frakturforebyggande åtgärder såsom till exempel benspecifika läkemedel eller uppföljning i form av livsstilsförändringar.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

Vid planerad eller pågående systemisk kortisonbehandling ger en systematisk riskvärdering och utredning en förbättrad möjlighet att identifiera behov av frakturprebyggande åtgärder (konsensus).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Långvarig peroral behandling med glukokortikoider, vanligen prednisolon, medför en ökad risk för frakturer. Hur stor riskökningen är beror på dos och duration (kumulativ dos) [1]. Högst dos av glukokortikoid ges vanligen i början av behandlingen, och tidigt insättande av läkemedelsbehandling till högriskindivider rekommenderas. Möjligheten att förebygga benförlust och minska frakturrisken är sannolikt störst om den antiosteoporotiska behandlingen sätts in i ett tidigt skede.

Riktlinjen och den systematiska sammanställningen av Buckley och medarbetare (2017) [2] undersöker en liknande fråga men med utgångspunkten 2,5 mg prednisolon om dagen under minst 3 månader. De identifierar inte heller några studier som kan besvara frågan.

### *Konsensusutlåtande*

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande påstående:

För personer med planerad eller pågående systemisk kortisonbehandling ger en systematisk riskvärdering och utredning en förbättrad möjlighet att identifiera behov av frakturprebyggande åtgärder.

Konsensus uppnåddes eftersom 100 procent av 81 svarande instämde i påståendet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes februari 2018. Ytterligare en radsökning utfördes oktober 2018.

Beskrivning	Antal (systematiska översikter)	Antal (primärstudier)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4172	140
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	0	0
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	0

### Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "femoral neck fracture*[Title] or "femoral neck fracture*[Other Term] "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "femoral neck fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal	5573846

Search terms	Items found
[Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract])) Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or 'decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
1 OR 2	159136
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or "decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118
	DARE/762
	Central/
	16034
	CRM/33

Search terms	Items found
	HTA/246
	EED/297

### Medline via OvidSP 24 October 2018

#### Title: O1:6 Prednisolone

Search terms	Items found
Population: personer med planerad systemisk kortisonbehandling motsvarande en dos $\geq 5$ mg prednisolon i $\geq 3$ månader.	
Prednisolone/	31618
Prednisolone.ti,ab,kf	26028
1 OR 2	43645
Intervention: systematisk riskvärdering och utredning	
Exp "Clinical Decision-Making"/ OR Exp "Risk Assessment"/ OR Preventive Health Services/ OR Risk/ OR Accidental Falls/pc OR "Risk Reduction Behavior"/ OR Mass Screening/mt OR "Practice Patterns, Physicians"/	453445
("Risk Assessment" OR "risk reassess\$" OR risk profile\$ OR "risk index" OR FRAX OR densitometry OR (history ADJ2 fracture*) OR "fracture assessment" OR "spine radiography" OR "spine x-ray*").ti,ab,kf	80595
4 OR 5	503958
Combined sets	
3 AND 6	613
9 limited to (yr="2017" and (danish or english or norwegian or swedish))	25
10 not (animals/ not humans/)	24

### Embase via Elsevier 24 October 2018

#### Title: O1:6 Prednisolone

Search terms	Items found
Population: personer med planerad systemisk kortisonbehandling motsvarande en dos $\geq 5$ mg prednisolon i $\geq 3$ månader	
'prednisolone'/exp	120,823
Prednisolone:ti,ab	35,926
1 OR 2	127,207
Intervention: systematisk riskvärdering och utredning	
'risk'/de OR 'risk assessment'/de OR 'risk management'/de OR 'risk reduction'/de OR 'fall risk assessment'/exp OR 'risk factor'/de OR 'screening'/de OR 'mass screening'/de OR 'densitometry'/exp OR 'clinical decision making'/de OR 'preventive health service'/de OR 'clinical practice'/de	2,202,853
('risk assessment':ti,ab OR "risk reassess\$":ti,ab OR risk:ti,ab) AND profile\$:ti,ab OR 'risk index':ti,ab OR frax:ti,ab OR densitometry:ti,ab OR ((history NEAR/2 fracture*):ti,ab) OR 'fracture assessment':ti,ab OR 'spine radiography':ti,ab OR 'spine x-ray*':ti,ab	144,566
4 OR 5	2,268,891
Outcome: Andel patienter som blir bentäthetsmätta och insatta på benspecifik läkemedelsbehandling. Fraktur förekomst. Livskvalitet.	
'fracture'/exp OR 'bone density conservation agent'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'photon absorptiometry'/de	722,060
(Fracture* OR "bone density" OR "quality of life"):ti,ab	642,242
7 OR 8	875,425
Combined sets	
3 AND 6 AND 9	985
10 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2017-2018]/py	106
11 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp)	106
12 NOT ('conference paper'/exp OR 'letter'/exp OR 'editorial'/de)	101

Search terms	Items found
Population: personer med planerad systemisk kortisonbehandling motsvarande en dos $\geq 5$ mg prednisolon i $\geq 3$ månader	
[mh Prednisolone]	4388
Prednisolone:ti,kw	4869
1 OR 2	6600
Intervention: systematisk riskvärdering och utredning	
[mh "Clinical Decision-Making"] OR [mh "Risk Assessment"] OR [mh ^Preventive Health Services] OR [mh ^Risk] OR [mh "Accidental Falls"/PC] OR [mh ^"Risk Reduction Behavior"] OR [mh "Mass Screening"/MT] OR [mh "Practice Patterns, Physicians"]	16421
("Risk Assessment" OR "risk reassess\$" OR risk profile\$ OR "risk index" OR FRAX OR densitometry OR (history NEAR/2 fracture*) OR "fracture assessment" OR "spine radiography" OR "spine x-ray")	288035
4 OR 5	35921
Combined sets	
3 AND 6	194
Combined sets	
7 Limited to 2017-2018	Central/33

### Referenser

1. Balasubramanian, A, Wade, SW, Adler, RA, Lin, CJF, Maricic, M, O'Malley, CD, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporosis International*. 2016; 27(11):3239-49.
2. Buckley, L, Guyatt, G, Fink, HA, Cannon, M, Grossman, J, Hansen, KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2017; 69(8):1521-37.

# Osteoporos – Fysisk träning och patientutbildning

Rad: O2:1

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning

Åtgärd: Patientutbildning (Osteoporoskola)<sup>21</sup>

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Icke-göra	FoU
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden minskar risken för allvarliga benskörhetsfrakturer. Patienter rapporterar även effekt på livskvalitet.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

Patientutbildning handlar om patientens rätt och förmåga att påverka och medverka i sin egen vård och behandling. Osteoporoskola är en typ av patientutbildning som syftar till att öka kunskapen om sjukdomen, minska risken för framtida frakturer och uppmuntra till fysisk aktivitet. Utbildningen sker vanligen i form av gruppträffar under ett antal veckor som består både av teorimoment och fysisk träning. Exempel på områden som kan ingå är sjukdomslära, riskfaktorer, kostråd, fysisk aktivitet, ergonomi i vardagen, förebyggande av fall samt medicinsk behandling.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

## Vilken effekt har åtgärden?

Grupputbildningsinsatser om osteoporos till äldre postmenopausala kvinnor ger

<sup>21</sup> Originalbenämning vid bearbetning "Osteoporoskola"

- möjligen något färre allvarliga frakturer efter tio år jämfört med de som inte får utbildningen (riskkvot 0,73, 95 % KI, 0,53 till 0,99) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av grupputbildningsinsatser som en del av en komplex intervention riktad till människor med en förhöjd frakturrisik på antal som faller, får en fraktur eller på frakturrisiken (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av grupputbildningsinsatser på livskvalitet vid studiens slut eller efter 12 månader (mycket låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Patientutbildning för personer med kronisk sjukdom skulle kunna vara effektivt för andra utfallsmått, exempelvis för att öka följsamhet till behandling eller stärka patientens självständighet och upplevelse av att ha egen makt över sitt liv och sin sjukdom. Det är dock mycket svårt att utvärdera den preventiva effekten av denna typ av åtgärd på risk för fall och fraktur. Utfallen i frågeställningarna (fall och fraktur) är oftast inte primära utfall i dessa studier, utan dessa rapporteras ofta bland biverkningarna. Andelen manliga deltagare i studierna är liten (16,3 %) och resultaten särredovisades bara i en av studierna. Det går därför inte att bedöma effekten av grupputbildningsinsatser uppdelat på kvinnor och män för något utfallsmått.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Vi identifierade sju systematiska översikter som delvis var relevanta för frågeställningen [1-7]. Från dessa identifierade vi fem relevanta kontrollerade studier. Från en radspecifik sökning identifierade vi ytterligare tre kontrollerade studier. Vi sökte även igenom fyra systematiska översikter som utvärderade fallpreventionsinsatser för äldre [8-11].

I granskningen ingår alltså totalt nio kontrollerade studier som är beskrivna i 15 artiklar med totalt 4 478 deltagare, varav 16,3 procent var män. Studierna var genomförda i Sverige (1 studie), Finland (1 studie), Norge (1 studie), Nederländerna (1 studie) Australien (1 studie), Kina (1 studie), Turkiet (2 studier) och USA (1 studie).

Osteoporoskola anses vara en komplex insats med en grupputbildningskomponent där innehållet handlar om att öka kunskapen om osteoporos. I sju studier var grupputbildningskomponenten riktad till personer med en förhöjd frakturrisik på grund av osteoporos eller hög ålder [12-20]. I två studier riktades insatsen mot en bredare population [21-26].

Blindning av deltagare och personal är inte möjlig vid studier som undersöker utbildningsinsatser, dock kan en slumpmässig gruppindelning samt blindning av de personer som utvärderar de subjektiva utfallen i vissa fall begränsa studiens risk för snedvridning.

En sökning i databasen på Clinicaltrials.gov den 25 maj, 2020 gav en träff som kan vara relevant (NCT03642808).

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I oktober 2018 gjordes en radspecifik kompletterande sökning. I mars 2020 uppdaterades den radspecifika sökningen.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal studier (identifierade via referenslistor)	Antal studier (identifierade i kompletterande sökningen)	Antal studier (identifierade i uppdateringsökningen)
Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 172		209	158
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå*	5	45	60	26
Systematiska översikter/studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	9 (artiklar)	5 (artiklar)	1 (artikel)

\*En lista över exkluderade studier, och exklusionsorsak finns i Bilaga 1 i väntan på publicering på SBU:s webbsida.

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning	Fall	Fraktur	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias) <sup>22</sup>	Kommentar
Alp, 2007, [12]	RCT, longitudinal, single blind	N=50 (25/25) sedentary women with postmenopausal and idiopathic OP  Mean age (SD): 66 (12)	I: "Choices for Better Bone Health" 5 weekly 50 min interactive sessions with lectures, followed by group discussions and socializing  C: Instructed to "maintain their sedentary lifestyle"  Co-interventions: telephone contact to encourage participation (I) or monitor activity levels  Follow-up: end of study and 6 months			<u>SF-36</u> Sub-scale MD (95% CI) at 6-month follow-up  Physical function 20.40 (10.43 to 30.37) Mental health 17.50 (7.60 to 27.40) Emotional role 55.10 (34.79 to 75.41) Vitality 17.80 (6.82 to 28.78) Pain 23.60 (13.29 to 33.91) General health perceptions 15.70 (7.49 to 23.91) Physical role limitations 60.90 (35.08 to 86.72) Social functions 15.80 (6.44 to 25.16)  Scale 1 to 100, higher scores indicate a better quality of life	Moderate risk for bias (Rob2) [27]  Allocation blinding and conflict of interest not declared. No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).	Included in SR [4]  Turkey  Other reported outcomes: BMD, pain, balance, mobility, physical activity

<sup>22</sup> Assessed by SBU.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning	Fall	Fraktur	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias) <sup>22</sup>	Kommentar
Gianoudis, 2014, [14, 20]	RCT	N=162 (81/81) Men: 43 (26.5%)  Mean age (SD): I: 67.7 (6.5) C: 67.2 (5.5)  <u>Inclusion:</u> People 60 years old or older with increased risk for falls or fractures <sup>23</sup> , living independently in the community  <u>Exclusion:</u> History of OP or fragility fracture in last 6 months, taking medications that influence bone health BMI>40 kg/m <sup>2</sup> , currently smoking, illness that precludes physical training	I: "Strong Bones for Life" multimodal exercise (3 per week) plus osteoporosis education/awareness and behaviour-change program (3 lectures)  C: Care as usual, provided with general consumer information about OP  Co-interventions: supplied with calcium and vitamin D supplements  Follow-up: End of study [14] and 18 months [20]	<u>At end of study (12 months)</u> I: 46 falls, 29 fallers, 13 repeat fallers reported  C: 34 falls, 25 fallers, 6 repeat fallers reported  IRR/RR (95% CI) Falls IRR 1.22 (0.72 to 2.04) <sup>24</sup> Fallers RR 1.15 (0.66 to 1.99) Repeat fallers RR 1.99 (0.74 to 5.36)  <u>At 18-month follow-up</u>  I: 59 falls, 37 fallers, 15 repeat fallers reported  C: 53 falls, 35 fallers, 10 repeat fallers reported  RR (95% CI) Falls 1.35 (0.98 to 1.86) Fallers 1.16 (0.75 to 1.80)	Peripheral fracture 1 reported in intervention group, occurred during training in first year.		Moderate risk for bias (Rob2) [27]  No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).	Source: Gianoudis, 2014 was identified in the line search and in one SR [4]  Australia  Other reported outcomes: BMD, BMI, mobility and balance, physical activity  Adverse events: 34 musculoskeletal complaints were registered during the first 12 months, an additional 7 were registered during the follow-up period  Note: 14 participants were lost to follow-up over 18 months. Exercise adherence 45% during final 6-month follow-up; 25 participants did not complete any training session during that period.

<sup>23</sup> People with a total hip, femoral neck or lumbar spine T-score between -1.0 and -2.5 SD as measured before randomization, with a Hologic Discovery W dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) machine and the APEX Software v3.2 (Hologic, Bedford, MA, USA).

<sup>24</sup> Authors used intention to treat analysis and adjusted for age, sex and history of falls.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning	Fall	Fraktur	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias) <sup>22</sup>	Kommentar
				Repeat fallers 2.17 (0.87 to 5.42)				
Grahn Kronhed, 2017 [21-23, 25, 26]	Cohort: 10-year follow-up questionnaire  Pre- and post-implementation measurements in an intervention program community and in a matched control community	N=675 <sup>25</sup>  I: N=417 Residents of Vadstena, 258 new and 191 as follow-up to earlier trial phases  Women: 237 (56.8%) Mean age (SD): 64.2 (14.8) Men: 180 (43.2%) Mean age (SD): 62.5 (12.9)  C: N=120 Women: 74 (61.7%) Mean age (SD): 62.6 (12.0) Men: 46 (38.3%) Mean age (SD): 64.4 (12.5)	I: Calcaneal DXL measurements with personalized feedback plus OP community awareness campaign, including several levels of passive and active education in 1989 (Vadstena)  C: Age and gender matched people from Kvarnholmen received calcaneal DXL measurements with personalized feedback  Follow-up: 10 years	Self-reported falls in last year Subgroup: age ≥65  Falls per 100 py (events/responders)  I: Total: 35.6 (63/177)  Women: 39 (41/105) Men: 30.6 (22/72)  C: Total: 29.8 (17/57) Women: 27.8 (10/36) Men: 33.3 (7/21)  RR <sup>3</sup> (95% CI) Total: 1.19 (0.76 to 1.86) Women: 1.41 (0.79 to 2.51) Men: 13.56 (0.86 to 214.61)	Self-reported fractures  Lifetime fractures/responders <sup>26</sup> I: 87/417 (20.9%)  C: 35/120 (29.2%)  RR <sup>3</sup> (95% CI) 0.72 (0.51 to 1.00)  Fractures after age 49 <sup>27</sup> I: Total: 57 Women: 51 Men: 6  C: Total: 17 Women: 16 Men: 1		High risk of bias using SBU's tool for the assessment of non-randomized studies due to selection bias (matching not described), confounder bias, recall bias because all outcomes are self-reported by elderly individuals.	Sweden  Other reported outcomes: safety behaviour, BMD

<sup>25</sup> Relevant data is only provided for 537 of the 675 total participants in this trial.

<sup>26</sup> This may include non-fragility fractures.

<sup>27</sup> Only total number of people ≥50 years old given (439, mean age 68). Authors state that community of residence does not correlate with an increased risk of fracture. Risk ratio and risk difference cannot be calculated with this data.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning	Fall	Fraktur	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias) <sup>22</sup>	Kommentar
Kessenich, 2000, [15]	NRCT	N=50  Inclusion: women aged 60+ with low bone density at least one OVF  I: N=25 Mean age: 71.7 +/-6.1 <sup>28</sup>  C: N=25 Mean age: 69.6 +/-7.0	I: Nurse or dietician led support group, 1x 90 min / week for 8 weeks Weekly reminders by telephone  C: Care as usual  Follow-up: end of study			<u>SF-36</u>  Sub-scale MD (95% CI) at endpoint  Physical Function 2.06 (-0.76 to 4.89)  Mental Health 2.00 (-1.86 to 5.82)  Scale 1 to 100, higher scores indicate a better quality of life	Moderate risk of bias using SBU's tool for the assessment of non-randomized studies  Convenience sample based on clinic visit group allocation based on patient preference  No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).  Blinding of outcome assessors not reported	Identified in SR [1]  USA  Other reported outcomes: QoL with Osteoporosis Quality of Life Questionnaire, and Cantril Ladder.
Bergland, 2011 [13, 16]	RCT (randomization in blocks of 8)	N=89 Mean age (SD): 71.1 (5.8)  Inclusion: Ambulatory women age ≥60, living in community with OP (WHO criteria) and history of OVF  Exclusion: Major cognitive impairment, recent OVF	I: Supervised group exercise program 2x60 min per week for 3 months plus one 3-hour session of information and guidance led by same physiotherapist who led training sessions.  C: Requested to maintain current activity level  Co-interventions: more analgesics	<u>Self-reported falls in last year</u> RR 1.06 (95% CI, 0.53 to 2.10) RD 0.01 (95% CI, -0.17 to 0.20)		<u>QUALEFFO-41</u> <sup>29</sup> Sub-score MD <sup>30</sup> (95% CI)  At end of study (3 months) Total MD -2.30 (-4.63 to 0.03) Physical Functions MD -1.50 (-4.90 to 1.90) Mental functions MD -7.70 (-13.16 to -2.24)  At 12 months	Moderate risk for bias (Rob2) [27]  No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).  There is a substantial risk for recall bias for the fall outcome.	Norway  Quality of life reported in [13] Falls  Other reported outcomes: balance & mobility [13] fear of falling [16]

<sup>28</sup> Units not provided by study authors.

<sup>29</sup> Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis is a self-administered disease-specific and validated questionnaire to be used by patients with OVF. It contains questions in five domains: pain, ability to perform physical functions (the activities of daily living, jobs around the house, mobility), social functioning, general health perception, and mental performance.

<sup>30</sup> The authors supplied changes in mean values (95% CI) calculated using linear regression modelling that adjusted for differences in baseline results and sociodemographic variables because the data was not considered normally distributed. The mean difference between control and intervention was calculated by SBU from the change in mean values for control and intervention.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning	Fall	Fraktur	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias) <sup>22</sup>	Kommentar
		I: N=47 Mean age (SD): 70.4 (5.9)  C: N=42 Mean age (SD): 72 (5.6)	taken by intervention group  Follow-up: end of study and 12 months			Total MD -2.90 (-5.80 to -0.00) Physical functions MD -1.50 (-6.40 to 3.40) Mental functions MD -5.30 (-10.39 to -0.21)  Scale 0 to 100, lower scores indicate a better quality of life		
Pekkarinen, 2013, [24]	Cohort, prospective	N=2178 women  Inclusion: community-dwelling women aged 60 to 70 years living in the Uusimaa region, southern Finland.  I: N=1 004 Mean age (SD): 65.3 (3.1)  C: N=1 174 Mean age (SD): 65.3 (3.1)  Enrolment from March 1996 to November 2000	I: Answered baseline questionnaire and participated in a 1-week course led by health care professionals at a rehabilitation centre, free of charge, 15 participants per course 1-day refresher course after 3 and 8 years  C: Answered baseline questionnaire, only mail contact  Follow-up: 10 years		<u>Fragility fractures requiring hospitalization</u> (based on hospital register) RR <sup>3</sup> (95% CI)  Any fracture 0.73 (0.53 to 0.99) Hip fracture 0.48 (0.25 to 0.95) Non/hip fracture 0.83 (0.57 to 1.21)		Low risk for bias (Rob2) [27]  No blinding of participants (intrinsic to intervention) but assessment was blinded.	Identified in 2 SR [2, 4]  Finland  Other reported outcomes: mortality, smoking, use of calcium and vitamin D supplements, use of walking aids
Tuzun, 2013, [18]	RCT, multi-centre	N=448 Inclusion: Women diagnosed with OP (WHO criteria) and taking weekly bisphosphonates (alendronate, risedronate)	I: Active training: received "Starter Training Kit" including bisphosphonate usage guide and osteoporosis training booklets		<u>Fragility fractures</u> No between group differences, no data provided	<u>QUALEFFO-41</u> <sup>8</sup>  At 12 months Total MD -2.20 (95% CI, -4.89 to 0.49) <sup>3</sup>	Moderate to high risk for bias (Rob2) [27]  Method of randomization not provided, no declines. No per group baseline information provided. No	Identified in 1 SR [4]  Turkey  Other reported outcomes: OP and bone health related

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning	Fall	Fraktur	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias) <sup>22</sup>	Kommentar
		<p>Mean age (SD): 62.4 (7.7)</p> <p>I: N=226</p> <p>C: N=222</p>	<p>and in person follow-ups every 3 months for 12 months. And 4 interactive educational meetings at month 3, 6, 9 and 12, plus telephone calls one month earlier as a reminder and invitation</p> <p>C: Passive training: received "Starter Training Kit" and in person follow-ups every 3 months for 12 months.</p> <p>Follow-up: 3, 6, 9 and 12 months</p>			Scale 1–100, lower scores indicate a better quality of life	<p>blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).</p> <p>Low attendance (30% loss to follow up), unclear if data analysis is ITT.</p>	knowledge, treatment compliance and persistence
Wang, 2016 [19]	RCT	<p>N=436</p> <p>Patients with osteopenia or OP or with a history of fragility fracture</p> <p>I: N=218</p> <p>71 men</p> <p>Mean age 67.24±11.74</p> <p>147 women mean age 68.35±8.80</p> <p>C: N=218</p> <p>68 men</p> <p>mean age 65.82±10.17</p> <p>150 women mean age 69.33±9.21</p>	<p>I: Osteoporosis club included monthly systematic health education lectures and exercise programs plus social events once a year. Participants received free calcium tablets, vitamin D and information brochure on OP prevention, free DEXA tests.</p> <p>C: Self-management</p> <p>Follow-up: 4 years</p>			<p><b>SF-36Fel! Bokmärket är inte definierat.</b></p> <p>Sub-scale MD of endpoint (95% CI) At 4 years</p> <p><i>Physical function</i> 6.60 (5.06 to 8.14)</p> <p><i>Mental health</i> 7.58 (5.69 to 9.47)</p> <p><i>Emotional role</i> 4.74 (1.11 to 8.37)</p> <p><i>Vitality</i> 4.86 (3.42 to 6.30)</p> <p><i>Pain</i> 8.25 (5.69 to 10.81)</p> <p><i>General health perceptions</i></p>	<p>Unclear risk for bias (Rob2) [27]</p> <p>Incomplete or vague reporting regarding randomization, allocation (no declines).</p> <p>No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention).</p> <p>Blinding of outcome assessors described, but program actively tried to build relationships between staff and participants.</p>	<p>China</p> <p>Other reported outcomes: OP related knowledge, OP related health beliefs, lifestyle, pain, BMD</p>

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp Uppföljning	Fall	Fraktur	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias) <sup>22</sup>	Kommentar
						4.75 (3.06 to 6.44) <i>Physical role limitations</i> 4.93 (1.41 to 8.45) <i>Social functions</i> 5.11 (2.42 to 7.80)  Higher score indicates a better quality of life		
Smulders, 2010 [17]	RCT	N=96 Community dwelling adults 65+ years with osteoporosis ≥1 falls in previous year; able to walk 15 minutes without walking device  I: N=50  C: N=46  94% women Mean age (SD) 71.0 (4.7)	I: Education and group-based balance and gait training using an obstacle avoidance course provided 11 x 1 – 2.5 hours over 52 weeks.  C: Usual care  Co-interventions: 67% taking bisphosphonates  Follow-up: End of study (12 months)	Falls I: 34 falls C: 52 falls IRR 0.61 (0.40 to 0.94)  Fallers I: 21 people fell C: 23 people fell RR 0.84 (0.54 to 1.30) <sup>3</sup>	Fall-related fractures  I: 1/50 C: 3/46 RR 0.29 (0.03 to 2.92)	<u>QUALEFFO-41</u>  Total (SD) I: 26.2 (10.6) C: 27.3 (11.0) MD -1.10 (95% CI, -5.43 to 3.23) <sup>3</sup>  Scale 1–100, lower scores indicate a better quality of life	Moderate risk for bias (Rob2) [27]  No blinding of participants and personnel (intrinsic to intervention). Outcome assessment for HR-QoL not adequately blinded	Identified in 1 SR [11]  Netherlands

**BMD** = Bone mineral density; **C** = Control; **HR-QoL** = Health related quality of life; **I** = Intervention; **MD** = Mean difference; **NRCT** = Non-randomized controlled trial; **OP** = Osteoporosis; **OVF** = Osteoporotic vertebral fracture; **ProFaNE** = Prevention of Falls Network Europe; **RCT** = Randomized controlled trial; **RR** = Risk ratio; **IRR** = incidence rate ratio; **SD** = Standard deviation; **SF-36** = Short Form Health Survey; **SR** = Systematic review; **py** = person years



## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt (referens)	Effekt/incidens i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE <sup>1</sup>	Kommentar
Fall, antal som har fallit, själv-rapporterat	<b>Komplexa interventioner med en gruppbildningskomponent till en population med osteoporos, uppföljning 12 månader</b>						
	347 (3), {Olsen, 2014 #486; Gianoudis, 2014 #541; Smulders, 2010 #1653}	349 personer faller per 1 000 personer årligen i kontrollgruppen	Riskskillnad 0,01 (95 % KI, -0,09 till 0,11) vid 1 år 90 mindre till 110 fler per 1 000 personer årligen	Riskkvot 1,00 (95 % KI, 0,75 till 1,32)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>2</sup> Precision (-2) <sup>3</sup>	Se metaanalys Figur 1 (Bilaga 2*) Händelser: I: 63/177 på ett år C: 59/169 på ett år
	<b>Komplexa interventioner med en gruppbildningskomponent till en population med osteoporos, uppföljning 18 månader</b>						
162 (1), [20]	288 personer faller per 1 000 personer årligen i kontrollgruppen	Riskskillnad 0,02 (-0,10 till 0,13) <sup>4</sup> vid 1 år 100 mindre till 130 fler per 1 000 personer årligen	Riskkvot 1,07 (95 % KI, 0,57 till 2,00) <sup>5</sup>	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>6</sup> Precision (-3) <sup>7</sup>	I: 59/81 på 18 månader C: 53/81 på 18 månader	
<b>Kampanj för att öka kunskapen om osteoporos inklusive utbildningsinsatser till en allmän population, uppföljning 10 år</b>							
234 (1), [21-23, 25, 26]	30 personer av 1 000 rapporterar att de har fallit årligen i kontrollgruppen	Riskskillnad 0,06 (95 % KI, -0,08 till 0,20) på 10 år  8 färre till 20 fler per 1 000 personer årligen	Riskkvot 1,19 (95% KI, 0,76 till 1,86)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-2) <sup>8</sup> Precision (-2) <sup>9</sup>	Händelser: I: 63/177 på 10 år C: 17/57 på 10 år	
<b>Frakturer</b>	<b>Komplexa interventioner med en gruppbildningskomponent till en population med osteoporos, uppföljning 12 månader</b>						

\* SBU:s arbetsdokument. Eventuellt ska läggas upp på SBU:s webbsida.

<sup>1</sup> Evidensgradering för har gjorts av SBU.

<sup>2</sup> Avdrag för snedvridning: Resultatet är baserat på 3 oberoende studier med måttlig risk för snedvridning eftersom deltagare och behandlare inte var blinda (omöjligt), men utvärderingen var tillräckligt blindad och gruppindelningen var blindad och jämn, rapportering av fall gjordes inte systematisk i 2 av studierna.

<sup>3</sup> Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i utfallet, antal händelser för få, och population för små för att kunna säkerställa en effekt.

<sup>4</sup> Beräknat av SBU som illustration, utan justeringar för skillnader mellan grupper vid studiens start.

<sup>5</sup> Som rapporterat av författarna, justerat för kön, ålder och andel av deltagarna som ramlade innan studiens start.

<sup>6</sup> Avdrag för snedvridning: Resultatet är baserat på 1 studie med måttlig risk för snedvridning eftersom deltagare och behandlare inte var blinda (omöjligt), men utvärderingen var tillräckligt blindad och gruppindelningen var blindad och jämn.

<sup>7</sup> Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i utfallet, antal händelser för få, och population för små för att kunna säkerställa en effekt.

<sup>8</sup> Avdrag för snedvridning: Resultatet är baserat på en studie med hög risk för snedvridning

<sup>9</sup> Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i utfallet, antal händelser för få, och population för små för att kunna säkerställa en förändring i frakturincidens.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt (referens)	Effekt/incidens i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE <sup>1</sup>	Kommentar
	696 (3), [14, 17, 18]	20 per 1 000 personer bröt ett ben årligen i kontrollgruppen	Riskskillnad 0,01 (95 % KI, -0,01 till 0,03)  10 mindre till 30 fler per 1 000 personer årligen	Riskkvot 1,13 (95 % KI, 0,40 till 3,18)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-2) <sup>10</sup> Precision (-2) <sup>11</sup>	Se metaanalys Figur 2 (Bilaga 2*) Händelser: I: 8/341 på ett år C: 7/355 på ett år
<b>Kampanj för att öka kunskapen om osteoporos inklusive utbildningsinsatser till en allmän population, uppföljning 10 år</b>							
	2178 (1), [24]	8 frakturer <sup>12</sup> per 1 000 personer årligen	Riskskillnad -0,02 (95 % KI, -0,04 till -0,00)  Upp till 4 mindre per 1 000 personer årligen	Riskkvot 0,73 (95 % KI, 0,53 till 0,99)	Något färre ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	Precision (-2) <sup>13</sup>	Se metaanalys Figur 2 (Bilaga 2*) Händelser: I: 59/1004 på 10 år C: 95/1174 på 10 år
Livskvalitet, HR-QoL <sup>14</sup> population med OP	<b>Komplexa interventioner med en grupputbildningskomponent, livskvalitet delskala fysisk funktion, vid studiens slut, 8 veckor till 4 år (högre är bättre)</b>						
	625 (4), [12, 13, 15, 19]			RCT N=575 SMD 0,64 (95 % KI, 0,20 till 1,09)  NRCT N=50 SMD 0,40 (95% KI, -0,16 till 0,96)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-2) <sup>15</sup> Heterogenitet (-1) <sup>16</sup>	Se metaanalys Figur 3 (Bilaga 2*)
	<b>Komplexa interventioner med en grupputbildningskomponent, livskvalitet delskala psykisk funktion, vid studiens slut, 8 veckor till 4 år (högre är bättre)</b>						
	625 (4), [12, 13, 15, 19]			RCT N=575 SMD 0,73 (95 % KI, 0,56 till 0,90)  NRCT	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-2) <sup>15</sup> Heterogenitet (-1) <sup>17</sup>	Se metaanalys Figur 4 (Bilaga 2*)

<sup>10</sup> Avdrag för snedvridning: Resultatet baseras på 3 oberoende studier där den största har en hög risk för snedvridning i nyckelområden. Utan den ändras estimaten avsevärt till en riskkvot på 0,71 (95 % KI, -0,08 till 6,19; n=258). Rapportering av fall gjordes inte systematiskt i 2 av studierna.

<sup>11</sup> Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i utfallet, antal händelser för få, och population för små för att kunna säkerställa en förändring i frakturincidens.

<sup>12</sup> Frakturer som krävde sjukhusvistelse.

<sup>13</sup> Avdrag för precision: Resultatet baseras på en studie och effekten är så liten att den närmar sig nolleffekt. Inget avdrag för risk för snedvridning eftersom frakturer kunde bekräftas med registerdata.

<sup>14</sup> HR-QoL var mätt med SF-36 eller QUALEFFO-41. Eftersom skalorna går åt olika håll (SF-36 desto högre desto bättre, QUALEFFO-41 desto lägre desto bättre) har medelvärden (95% KI) resultat från QUALEFFO-41 multiplicerats med -1 i metaanalyserna av resultat som inkluderar både skalor.

<sup>15</sup> Avdrag för snedvridning. Resultatet baseras på 4 oberoende studier med risk för snedvridning; ingen blinding av deltagare (omöjlig) i någon av studierna och utfallet är självskattad; ingen studie har låg risk för snedvridning.

<sup>16</sup> Avdrag för heterogenitet: Studierna hade olika mängd träning i programmet och programmen varade från 8 veckor till 4 år som troligen skulle påverka omfattning av effekten på deltagarnas fysiska funktion.

<sup>17</sup> Avdrag för heterogenitet: Studierna hade olika komponenter och varade från 8 veckor till 4 år som skulle kunna påverka effektens storlek.

Effektått	Antal deltagare (antal studier), samt (referens)	Effekt/incidens i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE <sup>1</sup>	Kommentar
				N=50 SMD 0,29 (95% KI, -0,27 till 0,84)			
<b>Komplexa interventioner med en grupputbildningskomponent, QUALEFFO-41 total, uppföljning 12 månader (lägre=bättre)</b>							
	633 (3), [13, 17, 18]		MD -2,28 (95% KI, -4,08 till -0,48)	SMD -0,18 (95% KI, -0,34 till -0,02)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-2) <sup>18</sup> Precision (-1) <sup>19</sup>	Se metaanalys Figur 5 (Bilaga 2*)

**MD** = Medelvårdesskillnad; **M-slut** = Medelvärdet efter behandlingen; **SMD** = Standardavvikelse av medelvärden

<sup>18</sup> Avdrag för snedvridning: Livskvalitet är självrapporterat och resultatet baseras på 3 studier där 2 har hög risk för snedvridning i nyckelområden (indelning av deltagare och blindning av utvärderare).

<sup>19</sup> Avdrag för precision: Resultatet baseras på små studier med få deltagare.

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"(Mesh) or "Osteoporotic Fractures"(Mesh) or "Bone Density"(Mesh) or "Hip Fractures"(Mesh) or "Spinal Fractures"(Mesh) or "Accidental Falls"(Mesh)	125278
bone densit*(Title) or bone densit*(Other Term) or bone mineral densit*(Title) or bone mineral densit*(Other Term) or bone loss*(Title) or bone loss*(Other Term) or decalcification(Title) or decalcification(Other Term) or fall(Title) or fall(Other Term) or falls(Title) or falls(Other Term) or falling(Title) or falling(Other Term) or "accidental fall*" (Title) or "accidental fall*" (Other Term) or "fragility fracture*" (Title) or "fragility fracture*" (Other Term) or "hip fracture*" (Title) or "hip fracture*" (Other Term) or "femoral neck fracture*" (Title) or "femoral neck fracture*" (Other Term) "trochanteric fracture*" (Title) or "trochanteric fracture*" (Other Term) or "intertrochanteric fracture*" (Title) or "intertrochanteric fracture*" (Other Term) or "subtrochanteric fracture*" (Title) or "subtrochanteric fracture*" (Other Term) or "osseous densit*" (Title) or "osseous densit*" (Other Term) or osteoporo*(Title) or osteoporo*(Other term) or osteopenia*(Title) or osteopenia*(Other Term) or spine fracture*(Title) or spine fracture*(Other Term) or spinal fracture*(Title) or spinal fracture*(Other Term) or "slip and fall"(Other Term) or "slip and fall"(Title) or "fall and slip"(Title) or "fall and slip"(Other Term) or vertebra fracture*(Title) or vertebral fracture*(Title) or vertebra fracture*(Other Term) or vertebral fracture*(Other Term)	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*(Title/Abstract) or bone mineral densit*(Title/Abstract) or bone loss*(Title/Abstract) or decalcification(Title/Abstract) or fall(Title/Abstract) or falls(Title/Abstract) or falling(Title/Abstract) or "accidental fall*" (Title/Abstract) or "fragility fracture*" (Title/Abstract) or "hip fracture*" (Title/Abstract) or "femoral neck fracture*" (Title/Abstract) or "trochanteric fracture*" (Title/Abstract) or "intertrochanteric fracture*" (Title/Abstract) or "subtrochanteric fracture*" (Title/Abstract) or "osseous densit*" (Title/Abstract) or osteoporo*(Title/Abstract) or osteopenia*(Title/Abstract) or spine fracture*(Title/Abstract) or spinal fracture*(Title/Abstract) or "slip and fall"(Title/Abstract) or "fall and slip"(Title/Abstract) or vertebra fracture*(Title/Abstract) or vertebral fracture*(Title/Abstract))) NOT medline(sb)	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic(sb)	353687
Limits	
((animals (MeSH) NOT humans (MeSH)) OR (rat(Title/Abstract) OR rats(Title/Abstract) OR mouse (Title/Abstract) OR mice (Title/Abstract) OR murine (Title/Abstract) OR rodent (Title/Abstract) OR rodents (Title/Abstract) OR hamster (Title/Abstract) OR hamsters (Title/Abstract) OR pig (Title/Abstract) OR pigs (Title/Abstract) OR porcine (Title/Abstract) OR rabbit (Title/Abstract) OR rabbits (Title/Abstract) OR animal (Title/Abstract) OR animals (Title/Abstract) OR canine (Title/Abstract) OR canines (Title/Abstract) OR dog (Title/Abstract) OR dogs (Title/Abstract) OR cats (Title/Abstract) OR cow (Title/Abstract) OR bovine (Title/Abstract) OR sheep(Title/Abstract) OR ovine(Title/Abstract) OR monkey(Title/Abstract) OR monkeys(Title/Abstract)))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**

**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*');ti,kw	119443
1 OR 2	121513
Systematic review	159136
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview));kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*);kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature);kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*);kw,ti,ab	320096
Limits	
((('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
(danish)/lim OR (english)/lim OR (norwegian)/lim OR (swedish)/lim	2754142
	1
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**

**Title: Osteoporosis– Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
(mh "Osteoporosis") or (mh "Osteoporotic Fractures") or (mh "Bone Density") or (mh "Hip Fractures") or (mh "Spinal Fractures") or (mh "Accidental Falls") ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*");ti,kw	8740
1 OR 2	17233
Combined sets	17490
	CDSR/11
	8
	DARE/76
	2
	Central/
	16034
	CRM/33
	HTA/246
	EED/297

**Medline via OvidSP 28 September 2018**  
**Title: osteoporoskola (O2:1)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf.	129684
1 OR 2	269480
Intervention: group education Patient Education as Topic/ OR Self-Help Groups/ OR Self Care/ OR Group Processes/ Osteoporo* ADJ6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)	306580
4 OR 5	124221
Combined sets & limits 3 AND 6 3 AND 6 limited to (yr="2013 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish))	1263
	125172
	2595
	<b>646</b>

**Cinahl via EBSCO 8 October 2018**  
**Title: osteoporoskola (O2:1)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis (MH "Osteoporosis") OR (MH "Osteoporotic Fractures") OR (MH "Bone Density") OR (MH "Hip Fractures+") OR (MH "Spinal Fractures+") OR (MH "Accidental Falls") TI ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*")	36,491
1 OR 2	23,233
Intervention: group education MH "Patient Education" OR MH "Support Groups" OR MH "Coping Education" OR MH "Group Processes" OR MH "Self Care" Osteoporo* N6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)	41,768
4 OR 5	80,586
Control: XX / Reference test: XX 3 AND 6	477
Combined sets 7 AND Limiters - Published Date: 20130101-20181231; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	80,953
	1,310
	282

**Cochrane Library via Wiley 8 October 2018 (TRIALS)**

**Title: osteoporoskola (O2:1)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
[mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8647
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw	30800
1 OR 2	30801
Intervention: group education	
[mh "Patient Education as Topic"] OR [mh "Self-Help Groups"] OR [mh "Self Care"] OR [mh "Group Processes"]	14905
(school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching):ti,ab,kw	209297
4 OR 5	212522
Combined sets & limits	
3 AND 6	6175
7 NOT (pubmed:an OR embase:an)	1131
8 limited to yr="2013 -Current"	TRIALS/486

**Cochrane Library via Wiley 11 March 2020**

**Title: osteoporoskola (O2:1)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
32. [mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	9,392
((bone NEXT densit*) or (bone NEXT loss*) or decalcification or fall or falls or falling or (accidental NEXT fall*) or (fragility NEXT fracture*) or (hip NEXT fracture*) or "femoral neck fracture" or (trochanteric NEXT fracture*) or (intertrochanteric NEXT fracture*) or (subtrochanteric NEXT fracture*) or (osseous NEXT densit*) or osteoporo* or osteopenia* or (spine NEXT fracture*) or (spinal NEXT fracture*) or "slip and fall" or "fall and slip" or (vertebra NEXT fracture*) or (vertebral NEXT fracture*)):ti,kw	21,655
34. 1 OR 2	21,801
Intervention: group education	
35. [mh "Patient Education as Topic"] OR [mh "Self-Help Groups"] OR [mh "Self Care"] OR [mh "Group Processes"]	15,841
36. (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching):ti,kw	115,028
37. 4 OR 5	120,187
Combined sets & limits	
38. 3 AND 6	1,964
39. 7 NOT (pubmed:an OR embase:an)	1,716
40. 8 limited to (yr="2013 -Current"	TRIALS/984
41. Uppdaterad sökning: with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to Dec 2020, in Trials	380

**CINAHL via EBSCO 11 March 2018**

**Title: osteoporoskola (O2:1)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
1. MH "Osteoporosis" OR MH "Osteoporotic Fractures" OR MH "Bone Density" OR MH "Hip Fractures+" OR MH "Spinal Fractures+" OR MH "Accidental Falls"	60,412
2. TI ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*")	39,314
3. 1 OR 2	69,919
Intervention: group education	
4. MH "Patient Education" OR MH "Support Groups" OR MH "Coping Education" OR MH "Group Processes" OR MH "Self Care"	108,023
5. TI (osteoporo* N6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)) OR AB (osteoporo* N6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching))	590
6. 4 OR 5	108,522
Combined sets	
7. 3 AND 6	1,768
8. 7 AND Limiters - Published Date: 20130101-20201231; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	603
9. Uppdaterad sökning: 7 AND Limiters - Published Date: 20180101-20201231; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	192

**MEDLINE via OvidSP 11 March, 2020**

**Title: osteoporoskola (O2:1)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
1. exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/ (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or vertebra fracture* or vertebral fracture*).ti,ab,kf.	138,906
2. (bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or vertebra fracture* or vertebral fracture*).ti,ab,kf.	309,935
3. 1 OR 2	346,823
Intervention: group education	
4. Patient Education as Topic/ OR Self-Help Groups/ OR Self Care/ OR Group Processes/ (Osteoporo* adj6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)).ti,ab,kf.	130,325
5. (Osteoporo* adj6 (school OR course OR education* OR "self-management" OR program* OR class OR group-based OR "group treatment" OR "group exercise" OR teaching)).ti,ab,kf.	1,092
6. 4 OR 5	131,276
Combined sets & limits	
7. 3 AND 6	2,698
8. 7 AND limited to (yr="2013 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish))	862
9. Uppdaterad sökning: 7 AND limited to (yr="2018 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish))	218



## Referenser

1. Jensen, AL, Lomborg, K, Wind, G, Langdahl, BL. Effectiveness and characteristics of multifaceted osteoporosis group education--a systematic review. *Osteoporos Int.* 2014; 25(4):1209-24.
2. Kastner, M, Perrier, L, Munce, SEP, Adhietty, CC, Lau, A, Hamid, J, et al. Complex interventions can increase osteoporosis investigations and treatment: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018; 29(1):5-17.
3. Lee, D-CA, Pritchard, E, McDermott, F, Haines, TP. Falls prevention education for older adults during and after hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Health Education Journal.* 2014; 73(5):530-44.
4. Morfeld, JC, Vennedey, V, Muller, D, Pieper, D, Stock, S. Patient education in osteoporosis prevention: a systematic review focusing on methodological quality of randomised controlled trials. *Osteoporos Int.* 2017; 28(6):1779-803.
5. Wong, KC, Wong, FKY, Yeung, WF, Chang, K. The effect of complex interventions on supporting self-care among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018; 47(2):185-93.
6. Wilson, N, Hurkmans, E, Adams, J, Bakkers, M, Balazova, P, Baxter, M, et al. Prevention and management of osteoporotic fractures by non-physician health professionals: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *RMD Open.* 2020; 6(1).
7. Gai, QY, Lv, H, Li, YP, Fu, QM, Li, P. Education intervention for older adults with osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2019; 11:11.
8. Cameron, ID, Dyer, SM, Panagoda, CE, Murray, GR, Hill, KD, Cumming, RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; (9).
9. Guirguis-Blake, JM, Michael, YL, Perdue, LA, Coppola, EL, Beil, TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Interventions to Prevent Falls in Older Adults*. *JAMA.* 2018; 319(16):1705-16.
10. Hopewell, S, Adedire, O, Copsey, BJ, Boniface, GJ, Sherrington, C, Clemson, L, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; (7).
11. Sherrington, C, Fairhall, NJ, Wallbank, GK, Tiedemann, A, Michaleff, ZA, Howard, K, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; (1).
12. Alp, A, Kanat, E, Yurtkuran, M. Efficacy of a self-management program for osteoporotic subjects. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007; 86(8):633-40.
13. Bergland, A, Thorsen, H, Kåresen, R. Effect of exercise on mobility, balance, and health-related quality of life in osteoporotic women with

- a history of vertebral fracture: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int.* 2011; 22(6):1863-71.
14. Gianoudis, J, Bailey, CA, Ebeling, PR, Nowson, CA, Sanders, KM, Hill, K, et al. Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating high-speed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a community-based randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(1):182-91.
  15. Kessenich, CR, Guyatt, GH, Patton, CL, Griffith, LE, Hamlin, A, Rosen, CJ. Support Group Intervention for Women with Osteoporosis. *Rehabilitation Nursing.* 2000; 25(3):88-92.
  16. Olsen, CF, Bergland, A. The effect of exercise and education on fear of falling in elderly women with osteoporosis and a history of vertebral fracture: results of a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2014; 25(8):2017-25.
  17. Smulders, E, Weerdesteyn, V, Groen, BE, Duysens, J, Eijssbouts, A, Laan, R, et al. Efficacy of a short multidisciplinary falls prevention program for elderly persons with osteoporosis and a fall history: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2010; 91(11):1705-11.
  18. Tuzun, S, Akyuz, G, Eskiyurt, N, Memis, A, Kuran, B, Icagasioglu, A, et al. Impact of the training on the compliance and persistence of weekly bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled study. *Int J Med Sci.* 2013; 10(13):1880-7.
  19. Wang, L, Xu, X, Zhang, Y, Hao, H, Chen, L, Su, T, et al. A model of health education and management for osteoporosis prevention. *Exp Ther Med.* 2016; 12(6):3797-805.
  20. Daly, RM, Gianoudis, J, Kersh, ME, Bailey, CA, Ebeling, PR, Krug, R, et al. Effects of a 12-Month Supervised, Community-Based, Multimodal Exercise Program Followed by a 6-Month Research-to-Practice Transition on Bone Mineral Density, Trabecular Microarchitecture, and Physical Function in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2020; 35(3):419-29.
  21. Grahn Kronhed, AC, Salminen, H. Long-term effects of a ten-year osteoporosis intervention program in a Swedish population-A cross-sectional study. *Prev Med Rep.* 2017; 5:295-300.
  22. Grahn Kronhed, A-C, Blomberg, C, Karlsson, N, Löfman, O, Timpka, T, Möller, M. Impact of a community-based osteoporosis and fall prevention program on fracture incidence. *Osteoporos Int.* 2005; 16(6):700-6.
  23. Grahn Kronhed, A-C, Blomberg, C, Löfman, O, Timpka, T, Möller, M. Evaluation of an osteoporosis and fall risk intervention program for community-dwelling elderly. A quasi-experimental study of behavioral modifications. *Aging Clinical and Experimental Research.* 2006; 18(3):235-41.
  24. Pekkarinen, T, Löyttyniemi, E, Välimäki, M. Hip fracture prevention with a multifactorial educational program in elderly community-dwelling Finnish women. *Osteoporos Int.* 2013; 24(12):2983-92.
  25. Waller, J, Angbratt, M, Blomberg, C, Kronhed, A-C, Larsson, L, Löfman, O, et al. Logics and Logistics of Community Intervention

- Against Osteoporosis: An Evidence Basis. *Journal of Medical Systems*. 1997; 21(1):33-47.
26. Waller, J, Eriksson, O, Foldevi, M, Grahn Kronhed, A-C, Larsson, L, Löfman, O, et al. Knowledge of Osteoporosis in a Swedish Municipality—A Prospective Study. *Prev Med*. 2002; 34(4):485-91.
27. Whiting, P, Savović, J, Higgins, JPT, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology*. 2016; 69:225-34.

Rad: O2:3

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning

Åtgärd: Fysisk träning

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden ökar patientens rörlighet, balans och muskelstyrka, och minskar risken för benskörhetsfrakturer.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

Fysisk träning är nödvändig för uppbyggnad och bevarande av benvävnaden. Åtgärden avser fysisk träning såsom balansträning, tai chi, dans, styrke-träning, och även regelbunden fysiskmotion (t.ex. promenad).

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid förhöjd frakturrisik ger fysisk träning jämfört med ingen träning

- troligen en förbättrad mobilitet (SMD  $-0,53$ , 95 % KI,  $-0,70$  till  $-0,37$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en förbättrad balans (SMD  $0,64$ , 95 % KI,  $0,44$  till  $0,85$ ) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en ökad benmuskelstyrka (SMD  $2,02$ , 95 % KI,  $0,71$  till  $3,33$ ) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad greppstyrka (SMD  $0,43$ , 95 % KI,  $0,18$  till  $0,67$ ) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av fysisk träning på bålstyrkan jämfört med kontroll (mycket låg tillförlitlighet).

Någon form av fysisk träning som fallpreventionsinsats jämfört med ingen träning eller andra interventioner för äldre som bor i eget boende ger

- 23 procent färre fall per person och år (incidenskvot 0,77, 95 % KI 0,71 till 0,83) (hög tillförlitlighet)
- 15 procent färre personer som faller minst en gång (riskkvot, RR, 0,85, 95 % KI, 0,81 till 0,89) (hög tillförlitlighet)
- 19 procent färre skadliga fall per år och person (incidenskvot 0,81, 95 % KI, 0,73 till 0,90) (hög tillförlitlighet)
- troligen mellan 4 och 24 procent färre personer som faller och skadar sig minst en gång (RR 0,86, 95 % KI, 0,76 till 0,96) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en minskning mellan 5 och 44 procent i antalet personer som får en eller flera fallrelaterade frakturer (RR 0,73, 95 % KI, 0,56 till 0,95) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning har på antalet fallrelaterade frakturer per person och år eller livskvalitet jämfört med ingen träning eller andra interventioner som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet (mycket låg tillförlitlighet).

Någon form av fysisk träning som fallpreventionsinsats jämfört med sedvanlig vård vid hög risk för fall hos äldre i särskilt boende ger

- möjligen ingen eller liten skillnad i antal personer som faller minst en gång (RR 1,02, 95 % KI, 0,88 till 1,18) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning (inklusive balansträning, funktionell träning och kombinationsträning) har på antal fall per person och år jämfört med sedvanligvård för äldre som bor i särskilt boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning har på antalet personer som faller och bryter minst ett ben jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i särskilt boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning kombinerat med sedvanlig fysioterapi har på antalet personer som faller minst en gång eller antalet fall per person och år jämfört med endast sedvanlig fysioterapi hos äldre intagna på sjukhus (mycket låg tillförlitlighet).

Subgruppsanalyser på de olika träningsformerna finns rapporterade under ”*Vilka studier ingår i granskningen?*”.

#### Kommentar

Underlaget visar att fysisk träning förebygger fall och fall-relaterade skador hos den allmänna äldre populationen samt hos personer med ökad risk för fall. En av de översikter som ingår i granskningen av fall och fall-relaterade skador [1] har även inkluderat studiedeltagare med förhöjd frakturrisik, exempelvis personer med benskörhet (osteoporos), men resultaten har inte särredovisats för denna grupp. Eftersom äldre personer generellt har en ökad fallrisk samt minskad bentäthet, kan de flesta i studiepopulationen bedömas ha en förhöjd frakturrisik. Det finns ingen anledning att tro att fysisk träning skulle påverka risken för eller frekvensen av fall på ett annorlunda sätt hos

äldre personer med förhöjd frakturrisik jämfört med dem utan hög frakturrisik. Underlaget visar att träning kan förbättra mobilitet, balans och styrka hos personer med förhöjd frakturrisik [2], vilket stödjer överförbarheten av fysisk träning för att förebygga fall. När det gäller effekten av fysisk träning på fallrelaterade frakturer hos personer med förhöjd frakturrisik, är det sannolikt att denna population oftare skulle få en fraktur i samband med ett fall jämfört med en allmän äldre population med fallrisk. Sannolikt kan dock fysisk träning minska fallrelaterade frakturer genom att minska fallrisiken.

Det är viktigt att uppmärksamma att personer med benskörhet kan behöva anpassad träning för att minska risken för fraktur [3], exempelvis bör framåtböjning eller vridning av ryggraden undvikas [2, 3].

Det är få manliga deltagare i studierna (5,1 procent) som har utvärderat utfall såsom mobilitet, balans, benmuskstyrka och greppstyrka. Resultat för män har därför inte kunnat säredovisas.

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*  
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Sherrington och medarbetare beskrev att 31 av de 81 inkluderade studierna, som jämförde träning mot kontroll, redovisade oönskade effekter i någon form. En studie redovisade oönskade effekter i både interventionsgruppen och kontrollgruppen under hela studietiden. Av de 108 inkluderade studierna rapporterade 17 inga oönskade effekter. En bäckenfraktur och ett kirurgiskt ingrepp rapporterades i en studie. Resterande studier rapporterade några mindre allvarliga effekter i rörelseorganen, som värk och smärta i muskler och leder, men inga allvarliga effekter.

Cameron och medförfattarna anger att 29 studier rapporterade oönskade effekter, men det framkom inte om dessa var systematiskt insamlade. Få allvarliga oönskade effekter rapporterades, och de mindre allvarliga var de oftast lika vanliga i både interventions- och kontrollgrupperna.

Biverkningar och oönskade effekter av fysisk träning var sällan rapporterade i underlaget beskrivit av Varahra och medförfattarna.

*Vilka studier ingår i granskningen?*

Artikeln av Varahra och medarbetare valdes utifrån att den var den senast publicerade och mest omfattande systematiska översikt med tillräckligt låg risk för snedvridning bland de som bedömdes vara relevanta för utfallen balans, mobilitet och styrka och som lästes i fulltext [2].

Från den systematiska översikten och i denna granskning ingår 28 randomiserade kontrollerade studier med 2 113 deltagare, varav 94,9 procent var kvinnor. Studierna genomfördes i Sverige (2 studier), Norge (1 studie), Italien (2 studier), Nederländerna (1 studie), Turkiet (3 studier), Polen (1 studie), Ryssland (1 studie), Australien (3 studier), USA (5 studier), Kanada (3 studier), Japan (2 studier), Taiwan (1 studie) och Brasilien (3 studier).

Deltagarna var mellan 55 och 89 år och bodde i eget boende. Deltagarna hade diagnostiserad osteoporos i 16 studier (n=1 128), varav 615 individer hade fått minst en fraktur. I de andra studierna hade deltagarna (n=985) osteopeni (T-score mellan -1,0 och -2,5).

Studielängden var mellan 5 och 56 veckor, och deltagare fick två till tre pass i veckan som varade 45 till 60 minuter. I 10 studier stegrades träningsintensiteten upp över tid. I 6 studier var träningsintensiteten oförändrad under hela försöket, och i 12 studier rapporterades den inte. Utfallen mätades med många olika mätskalor. Vi har accepterat översiktsförfattarnas analys av resultaten. Översiktsförfattarna delade in träningsformerna i grupper enligt ett klassificeringssystem framtaget av ProFaNE (Prevention of Falls Network Europe) för att kunna bedöma om träningsformen påverkade resultaten [4]. Blindning av deltagare och personal är inte möjlig när man studerar effekten av fysisk träning. Slumpmässig gruppindelning och blindning av de personer som utvärderar subjektiva utfall kan begränsa riskerna för snedvridning.

I granskningen av träning som fallpreventionsinsats ingår tre systematiska översikter: två som handlar om fallpreventionsinsatser för äldre som bor i eget boende [1, 5] och en som handlar om fallpreventionsinsatser för äldre i särskilt boende och äldre intagna på sjukhus [6]. De systematiska översiktterna valdes ut eftersom de var de senast publicerade och mest omfattande som svarade på frågeställningarna.

Den systematiska översikten av Sherrington och medförfattarna uppdaterar delvis en Cochrane-översikt från 2012 om fysisk träning som fallpreventionsinsats för äldre som bor i eget boende [7]. Översikten omfattar 108 randomiserade kontrollerade studier varav 9 var klusterrandomiserade. Studierna hade genomförts i 25 olika länder, inklusive 12 från Norden. Studielängden var mellan 5 och 130 veckor. Tjugofyra studier varade 12 månader eller längre.

Studierna hade mellan 20 och 165 deltagare och rekryterade totalt 23 407 äldre som bodde i eget boende. Deltagarna hade en medelålder på 76 år och 77 procent var kvinnor (28 studier inkluderade enbart kvinnor och en studie enbart män). Studier som rekryterade personer som nyligen varit inlagda på sjukhus eller som besökt akuten redovisades separat eftersom de ansågs vara olik den generella population äldre (N=816, 4 studier, ej redovisat här). Studier som rekryterade studiedeltagare med en särskild diagnos som kunde påverka fallrisken (stroke, Parkinsons, demens, höftfraktur, allvarligt nedsatt syn, multipel skleros) ingick inte. Det kan dock förekomma människor med dessa diagnoser i studierna som en normal del av den äldre populationen. Personer med kognitiva svårigheter exkluderades i 72 av studierna, och i 60 studier rekryterades bara äldre med en påvisad högrisk för fall (t. ex. tidigare fall) medan andra studier inte ställde det kravet. Dessa rekryteringskriterier utgör grunden till två subgruppsanalyser som genomfördes i översikten.

För att inkluderas i sammanfattningen måste studien ha undersökt någon form av träning som fallpreventionsinsats. Andra komponenter kunde ingå om de var minimala (t.ex. kort information om fallprevention) så länge studiens huvudsyfte var att utvärdera effekten av träning på fall.

Av de 108 inkluderade studierna, jämförde 23 studier (N=3 527) olika träningsformer med varandra (redovisas inte här), och 81 studier jämförde någon form av fysisk träning med kontroll (N=19 684).

För att underlätta jämförelser är träningsformerna klassificerade enligt taxonomin framtaget av ProFaNE (Prevention of Falls Network Europe [4, 8]).

Kontrollinterventioner avser interventioner som troligen inte ska påverka fall (t.ex. utbildning om generell hälsa eller sociala besök).

Studier måste ha fallincidens (antal fall per person och år) eller fallrisk (antal deltagare som föll) som primärt utfall för att inkluderas i översikten. Översiktsförfattarna extraherade och rapporterade även fallrelaterad fraktur-risk (antal deltagare som föll och bryt ett ben), risk för en fallrelaterade in-skrivning i sjukhus, risk för ett fallrelaterade vårdbesök, och livskvalitet. Följsamhet, mortalitet och hälsokostnadseffekt antecknades när dessa rapporterades. Bara fallincidens, fallrisk, risk för ett fallrelaterade benbrott, och livskvalitet redovisas här. Översiktsförfattarna använde studieresultaten som hade omkring 18 månaders studietid. Fem subgruppsanalyser gjordes på den sammanslagna analysen av samtliga träningsformer: träningsform; om intervention var levererad i grupp eller individuellt; om den leds av vårdpersonal eller inte; om deltagarna hade en påvisad hög fallrisk vid rekryteringen eller ej; och om studiepopulation var under 75 eller ej. Tre subgruppsanalyser gjordes på tränings-specifik data vid minst 10 studier: om intervention var levererad i grupp eller individuellt; om den leds av vårdpersonal eller inte; och om deltagarna fick en eller fler träningspass per vecka.

Översikten av Cameron och medförfattarna är en uppdatering av en tidigare Cochrane översikt om fallprevention för äldre i särskildboende eller som var intagna på sjukhus [6, 9].

Översikten omfattar 95 randomiserade kontrollerade studier med 138 164 deltagare, varav 45 var kluster randomiserade. Studierna genomfördes i 23 olika länder, inklusive sju från Norden. Till skillnaden från Sherrington, inkluderade Cameron och medförfattarna 10 studier som hade rekryterat deltagare med endast kognitiva svårigheter. En studie rekryterade bara patienter med höftfrakturer. Studier som hade rekryterat personer efter stroke exkluderades eftersom detta redan fanns publicerat av samma redaktion [10]. Populationen på särskilt boenden ansågs vara mycket olik de som var intagna på sjukhus, därför sammanställde författarna studieresultaten från de två miljöer separat.

I sammanställningen av effekter av fallförebyggande åtgärder riktad mot äldre som bor i ett särskilt boende ingår 71 randomiserade kontrollerade studier som randomiserade 40 374 deltagare, varav 75,3 procent var kvinnor och medelålder var 83,5 år. Sjutton studier skedde i ett boende där individerna var i behov av en hög vårdnivå. Detta innefattade både medicinskvård från utbildad vårdpersonal (oftast legitimerade sjuksköterskor och undersköterskor) och hjälp med personligvård. Sjutton studier var utförda på intermediära vårdboenden där invånare behövde mindre omfattande vård. Denna vård bestod huvudsakligen av hjälp eller stöd med personvård. I 37 studier fick individerna intermediär till hög nivå av vård.

I sammanställningen av effekter av fallförebyggande åtgärder riktad mot äldre i sjukhuset ingår 24 randomiserade kontrollerade studier som randomiserade 97 790 deltagare, varav 51,6 procent var kvinnor och medelåldern var 77,6 år. I 10 studier var deltagarna i behov av akutsjukhusvård och i 12 studier rehabiliteringsvård. I 2 studier var patienterna både i akut- och rehabiliteringssjukhusmiljöer. Studier som skedde på akutmottagningar eller i öppen-vård exkluderades.



För att inkluderas måste studien ha undersökt någon fallpreventionsinsats jämfört med kontroll eller med en annan fallpreventionsinsats. Översiktsförfattarna har även inkluderat interventioner som riktades mot vårdpersonal i sjukhusmiljöer om effekten mättes på äldre patienter. För att underlätta sammanställningen, översiktsförfattarna klassificerade interventionerna enligt förslaget framtagen av ProFaNE [4, 8]. Bara resultaten som handlar om fysisk träning jämfört med kontroll redovisas här.

De flesta kontrollgrupperna fick sedvanligvård som kan ha påverka fallrisk eller fallincidens eftersom fallprevention ingår som en basrutin i de flesta vårdenheter och särskilda boenden. Enligt översiktsförfattarna var sedvanligvård ofta otillräckligt beskrivit vilket försvårar bedömningen av effektskillnaderna.

Studier behövde ha rapporterat fallincidens (antal fall per person och år) eller fallrisk (antal deltagare som föll) som primärt utfall för att inkluderas i översikten. Översiktsförfattarna extraherade och rapporterade även fallrelaterad frakturrisk (d.v.s. antal deltagare som föll och bröt ett ben), och oönskade effekter samt noterade de hälsoekonomiska utfallen. Alla utfall utom de hälsoekonomiska utfallen redovisas här.

Översiktsförfattarna sammanställde resultaten eller rapporterade bara en interventionsgrupp när studier hade flera interventionsgrupper. Subgruppsanalyser gjordes på resultat från populationer med eller utan kognitiva svårigheter vid studiens start, och på vårdnivåerna.

Rapporten av Guirguis-Blake och medförfattarna är en utvärderingsrapport om fallprevention för äldre som bor i eget boende som gjordes på uppdrag av AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [5]. Rapporten överlappar delvis översikten av Sherrington och medförfattarna vars resultat redovisas i första hand.

Rapporten omfattar 62 randomiserade kontrollerade studier med 35 058 deltagare. Studier som rekryterade personer med neurologiska störningar såsom Parkinsons, demens, eller stroke eller andra specifika diagnoser inklusive osteoporos exkluderades. När vi undersöker de exkluderade studierna visar det sig att sju studier som rekryterade personer med benskörhet har exkluderats. Fyra av dessa studier ingår i översikten av Sherrington och medförfattarna. Tre av dessa handlar om komplexa eller multifaktoriella fallpreventionsinsatser som redovisas inte här.

För att inkluderas i översikten måste studien ha undersökt någon fallpreventionsinsats jämfört med placebo eller kontroll. Rapporten utvärderar sju olika interventions typer som även i denna rapport grupperades enligt systemet framtaget av ProFaNE [4, 8] varav vi redovisar vissa utfall för fysisk träning jämfört med kontroll när de saknas i översikten av Sherrington och medförfattarna.

För att inkluderas i utvärderingen måste studierna rapportera fall (incidens eller risk), skadliga fall (som incidens eller risk), eller fallrelaterade mortalitet med minst 6 månaders uppföljning. Skadliga fall är ett samlingsbegrepp som innefattar mindre allvarliga skador såsom skärsår och blåmärken till benbrott och andra skador som kräver ett vårdbesök eller sjukhusintagning.

Rapportförfattarna analyserade bara studieresultaten för den senaste tidpunkten. Om studien hade flera interventionsgrupper redovisades bara den intervention som var den mest intensiv.

En av de mest refererade översikterna inom området ska inte längre uppdateras i sin helhet enligt dokumentets kommentarer [7], men har exkluderats eftersom det har kommit uppdateringar från samma redaktion till flera delar i översikten. Förutom översikten av Sherrington och medförfattarna som redovisas här finns det även en översikt med låg risk för bias om komplexa (det vill säga som innefattar flera moment, oftast någon form av fysisk träning) och multifaktoriella (det vill säga som erbjuder deltagarna olika åtgärder baserat på en bedömning av individens risk för fall) fallpreventionsinsatser riktade till äldre som bor i eget boende [11]. Det finns en systematisk översikt av fallpreventionsinsatser riktade till äldre som bor i eget boende direkt efter en sjukhusvistelse [12].

Subgruppsanalyser har genomförts på de olika träningsformerna som ingår i någon form av fysisk träning. Dessa analyser indikerar att balansträning sänker antalet fall per person och år med 24 procent (incidenskvot 0,76, 95 % KI, 0,70 till 0,81) jämfört med ingen träning eller andra interventioner för äldre som bor i eget boende (hög tillförlitlighet). För samma jämförelsegrupp sänker möjligen tai chi antalet fall per person och år mellan 1 och 33 procent (incidenskvot 0,81, 95 % KI, 0,67 till 0,99) (låg tillförlitlighet). Kombinationsträning sänker troligtvis antalet fall per person och år mellan 12 och 50 procent (incidenskvot 0,66, 95 % KI, 0,50 till 0,88) (måttlig tillförlitlighet).

Balansträning ger troligen en minskning mellan 9 och 18 procent (riskkvot, RR, 0,87, 95 % KI, 0,82 till 0,91) i antalet personer som faller minst en gång jämfört med ingen träning eller andra interventioner för äldre som bor i eget boende (hög tillförlitlighet). För samma jämförelsegrupp ger tai chi en minskning på 20 procent (RR 0,80, 95 % KI, 0,70 till 0,91) (hög tillförlitlighet). En kombination av olika träningsformer ger troligen en minskning på mellan 4 och 46 procent (RR 0,78, 95 % KI, 0,64 till 0,96) (måttlig tillförlitlighet).

Balans- och funktionellträningsformer ger möjligtvis en minskning mellan 24 och 75 procent (RR 0,44, 95 % KI, 0,25 till 0,76) i antalet personer som får en eller flera fallrelaterade frakturer (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på styrketräning, dans eller promenader har på antalet fall per person och år eller antalet personer som faller minst en gång, jämfört med ingen träning eller andra interventioner som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för äldre som bor i eget boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på styrketräning, promenader eller kombinationsträning har på antalet personer som får en eller flera fallrelaterade frakturer för äldre som bor i eget boende (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på balansträning och funktionell träning, tai chi och kombinationsträning har på antalet personer som faller minst en gång jämfört med sedvanligvård för äldre som bor i särskilt boende (mycket låg tillförlitlighet).

Sherrington och medförfattarna identifierade 16 pågående studier som undersöker någon form av fysisk träning som enkel fallpreventionsinsats riktad till äldre som bor i eget boende.

Cameron och medförfattarna identifierade 31 pågående studier som undersöker någon fallpreventionsinsats riktad till äldre som bor på särskilt boende eller äldre patienter intagna på sjukhus.

En sökning av Clinicaltrials.gov den 13 juni 2019 för pågående kliniska studier om träning för äldre med osteoporos gav åtta träffar: fyra som rekryterar deltagare (NCT03885466; NCT03882853; NCT03816449; NCT03747289), två som är pågående (NCT02803190; NCT01177761) och två där angivet slutdatum har passerats utan uppdatering i mer än två år (NCT01417598; NCT01039012).

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på tai chi eller dans har på antalet personer som får en eller fler fallrelaterade frakturer.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat specifikt på styrketräning, dans och promenader har på antalet personer som faller minst en gång jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i särskilt boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt fallpreventionsinsatser baserat på styrketräning, dans och promenader har på antalet fall per person och år jämfört med sedvanligvård för äldre som bor i särskilt boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning har på antal frakturer per person och år jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i särskilt boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning riktad har på antalet frakturer per person och år och livskvalitet jämfört med sedvanlig vård för äldre som bor i särskilt boende.

Det saknas studier för att kunna bedöma vilken effekt någon form av fysisk träning kombinerat med sedvanlig fysioterapi har på antalet fallrelaterade frakturer per person och år, på antalet personer som får en eller flera fallrelaterade frakturer eller på livskvalitet jämfört med endast sedvanlig fysioterapi för äldre intaga på sjukhus.

Varken Sherrington och medförfattarna eller Cameron och medförfattarna har identifierat någon studie som handlade om flexibilitet eller uthållighet som fallpreventionsinsatser riktade till äldre. Ingen studie har identifierats som utvärderar andra former av regelbunden fysisk motion än promenader.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i april 2019.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)
Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	5466
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå*	76
Systematiska översikter/studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	4

\*En lista över exkluderade studier och exklusionsorsak finns på SBU:s webbplats.

Tabellering av inkluderade studier, mobilitet, balans och muskelstyrka

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. Studievaraktighet.	Mobilitet	Balans	Muskelstyrka	Risk för systematiska fel (bias)	
Var-ahra, 2018 [2]	SR, including 28 RCTs	N=2113 Age: 55 to 89 years 94,9% women	I: Exercise interventions of any kind designed to improve functioning  C: Non-exercise, usual physical activity, placebo, or education alone  Trial length: 5 to 56 weeks <sup>uu</sup>  Intensity: 45–60 min. 2-3 times per week	<b>Timed mobility</b> Measured with chairrise, TUG, 6-min walk and functional stair climbing tests  Lower indicates improvement  <b>Combined</b> N=1065 (16 RCT's) SMD -0.72 (95% CI, -1.00 to -0.44; I <sup>2</sup> =77%)  <b>Sensitivity<sup>vv</sup></b> N=834 (12 RCT's) SMD -0.53 (95% CI, -0.70 to -0.37; I <sup>2</sup> =23%)	<b>Balance</b> Measured with tandem walk, tandem stance, functional reach and one leg stance tests  Higher indicates improvement  <b>Combined</b> N=1006 (17 RCT's) SMD 0.64, (95% CI, 0.44 to 0.85; I <sup>2</sup> =58%)  <b>Sensitivity<sup>vv</sup></b> N=727 (12 RCT's) SMD 0.65 (95% CI, 0.41 to 0.89; I <sup>2</sup> =56%)	<b>Muscle strength/power</b> Higher indicates improvement  N=777(12 RCTs)  <b>Combined</b> Very high heterogeneity (I <sup>2</sup> =91%), partially explained by division into subgroups  <b>Legs</b> N=296 (6 RCT's) SMD 2.02 (95% CI, 0.71 to 3.33; I <sup>2</sup> =95%)  <b>Trunk</b> N= (2 RCT's) SMD 0.60 (95% CI, 0.01 to 1.18)  <b>Grip strength</b> N=380 (4 RCTs) SMD 0.43 (95% CI, 0.18 to 0.67; I <sup>2</sup> =29%)	Review assessed by SBU with ROBIS as having a moderate risk of bias.  Concerns: Systematic review with good methodological quality, but no GRADE assessment. There is no specific description of which outcomes were used for the analyses, nor any systematic decision regarding which timepoints or which tests were analysed when multiple were reported.  SR authors assessed the overall body of evidence as having a moderate risk of bias.  Blinding of participants is not feasible.  13 studies had low risk of bias in random sequence generation (1 high, 14 unclear) or allocation concealment (0 high 15 unclear) (key domain), 13 unclear in both.  17 low rob – blinding of outcome assessment (high 7, unclear 4) key domain.  18 low rob attrition (4 high, 6 unclear).  Selective reporting low or unclear in all.	
				<b>Subgroup: type of training<sup>ww</sup></b>				
				<b>Multicomponent</b>	N=614 (7 RCT's) SMD -0.56 (95% CI, -0.81 to -0.32; I <sup>2</sup> =51%)	N=406 (5 RCT's) SMD 0.50 (95% CI, 0.27 to 0.74; I <sup>2</sup> =21%)		
				<b>Gait, balance, functional tasks</b>	N=108 (2 RCT's) SMD -0.60 (95% CI, -0.98 to -0.21]	N=124 (2 RCT's) SMD 0.38 (95% CI, 0.02 to 0.74)		
				<b>Strength training</b>		N=39 (1 RCT) SMD 0.73 (95% CI, 0.08 to 1.38)		

<sup>uu</sup> Authors were unable to do a sub-group analysis on the variable trial length because there was not enough data to make the analysis meaningful.

<sup>vv</sup> Combined estimate after the removal of studies with a high risk of bias in one or more of the following domains: allocation concealment, blinding of outcome assessors, or handling of outcome data.

<sup>ww</sup> Using only studies that did not have a high risk of bias in allocation concealment, blinding of outcome assessors, or in the handling of outcome data.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. Studievaraktighet.	Mobilitet	Balans	Muskelstyrka	Risk för systematiska fel (bias)
			<b>3D (Tai Chi)</b>	N=112 (2 RCT's) SMD -0.35 (95% CI, -0.73 to 0.02)	N=159 (4 RCT's) SMD 0.96 (95% CI, 0.28 to 1.65; I <sup>2</sup> =74%)		
			Test for subgroup differences:	Chi <sup>2</sup> =1.04, df=2 (P=0.59), I <sup>2</sup> =0%	Chi <sup>2</sup> =2.62, df=3 (P=0.45), I <sup>2</sup> =0%		

CI = Confidence interval; N = Population; P = Probability; RCT = Randomised controlled trial; SMD = Standardised mean difference; SR = Systematic review.

### Tabellering av inkluderade studier, fallincidens och antal som har fallit

Författare, år, referens	Studiedesign	Population, miljö	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Fallincidens	Antal som har fallit	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Guirguis-Blake, 2018 [5]	SR Including 62 RCTs	Community dwelling adults age ≥65 who have an average or high risk of falling	I: Fall prevention interventions  C: Placebo, minimal control (education via written materials, video or single lecture) care as usual  Only reported one intervention arm and one control arm per study.  Minimum follow-up 6 months	<b>Fall rate</b> Number of falls per person and year	<b>Fall risk</b> (fallers) Number of people who fall at least once	Low risk of bias (Robis/Assessed by SBU) Some concerns: English only; excludes studies that have a poor-quality rating, excludes studies conducted in countries that are not rated "very high" on the UN Human Development Index.	The review excludes studies conducted exclusively in special populations (including OP).  Data for the following interventions are reported on SBU's website: medication review and environmental adaptation
	21 RCTs	N=7297 Mean age: 68 to 88 years Women: 42% to 100% (6 RCTs)  12 RCTs recruited people with a high risk of falling  Setting: Community, recruitment from	I: Single intervention: Exercise  Gait, balance and functional training (17) Resistance training (13) Endurance (5) Tai Chi (3D) (3) Physical activity (5)  Delivered to a group (15) or individually (5)	Follow-up 6 to 24 months N=4 663 (14 RCTs)  IRR 0.87 (95% CI, 0.75 to 1.00; I <sup>2</sup> =57.3%)	Follow-up 6-24 months N=4 926 (15 RCTs)  RR 0.89 [95% CI, 0.81 to 0.97; I <sup>2</sup> =43.9%)	5 rated as good quality, 16 rated as fair quality (Assessed by the authors)	Data for the following interventions was not extracted: vitamin D (7 RCTs), psych (2 RCTs), and education (0 RCTs) as single interventions, multi-component (6 RCTs) and multifactorial (assess and refer or intervene, 26 RCTs).  Data for exercise as a single intervention is partially redundant to

Författare, år, referens	Studiedesign	Population, miljö	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Fallincidens	Antal som har fallit	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		community (12), hospitals or clinics (7), from insurance rolls (2)	Frequency from once per week to 6 times per week  Duration 2 to 42 months Follow-up 6 to 60 months				data provided in Sherrington et al. Only outcomes that are not redundant are presented in the evidence tables (21 RCTs).
Sherrington, 2019 [1]	SR including 108 RCTs  (9 cluster randomised studies)	N=19684 (81 RCTs, 9 cluster randomised studies) Mean age: 76 Women: 77%  Setting: Community	I: Exercise as a single intervention for preventing falls	<b>Fall rate</b> (falls per person year)  Follow-up 3 to 30 N=12981 (59 RCTs) IRR=0.77 (95% CI 0.71 to 0.83)	<b>Fall risk</b> (fallers)  Follow-up 3 to 25 months N=13518 (63 RCTs) RR=0.85 (95% CI 0.81 to 0.89)	Low risk of bias (Robis/assessed by SBU)	Studies recruiting people with conditions that might affect balance (e.g. stroke, Parkinson's, dementia) were excluded from this review.  The review included 108 studies in total, n=23407.  We have not extracted the results from the 24 studies that compared different types of exercise (n=3707) or the 4 studies that focused on participants directly after hospital discharge (n=816).
			<b>Subgroup analysis: type of exercise</b>				
			I: Balance and functional exercise C: No exercise	N=7920 (39 RCTs) IRR=0.76 (0.70, 0.81)	N=8288 (37 RCTs) RR=0.87 (0.82, 0.91)		
			I: Resistance exercise C: No exercise	N=327 (5 RCTs) IRR=1.14 (0.67, 1.97)	N=163 (163 RCTs) RR=0.81 (0.57, 1.15)		
			I: Tai Chi C: No exercise	N=2655 (7 RCTs) IRR=0.81 (0.67, 0.99)	N=2677 (8 RCTs) RR=0.80 (0.70, 0.91)		
			I: Dance C: No exercise	N=522 (1) IRR=1.34 (0.98 to 1.83)	N=522 (1 RCT) RR=1.35 (0.83, 2.20)		
			I: Motion (i.e. walking) C: No exercise	N=441 (2) IRR=1.14 (0.66 to 1.97)	N=441 (2 RCTs) RR=1.05 (0.71, 1.54)		
			I: Multimodal exercise <sup>a</sup> C: No exercise	N=1374 (11 RCTs) IRR=0.66 (0.50 to 0.88)	N=1623 (17 RCTs) RR=0.78 (0.64, 0.96)		
			Test for subgroup differences:	Chi <sup>2</sup> = 17.18, df = 5 (P = 0.004), I <sup>2</sup> = 70.9%	Chi <sup>2</sup> =6.45, df=5 (p=0.26), I <sup>2</sup> = 22.5%		
Cameron, 2018 [6]	SR including 95 RCTs  (42 cluster randomised studies)	N=40 374 (71 RCTs)  Mean age: 83.5 years Women: 75.3%  Setting: Care facilities	I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise as a single intervention (25 RCTs), medication review (12 RCTs), environment / assistive technology (0 RCTs) C: usual care or placebo  Follow-up 3 to 24 months			Low risk of bias (Robis/assessed by SBU)  The authors judge that most of the included trials were at a high risk of bias in at least one domain, blinding of participants and staff not feasible;	The review excludes studies recruiting participants post-stroke.  Data for the following interventions are reported on SBU's website: medication review and
			I: Any exercise	<b>Fall rate</b>	<b>Fall risk</b> (fallers)		

<sup>a</sup>Multimodal exercise refers to exercise programmes with more than one primary exercise category, based on the Prevention of Falls Network Europe (ProFaNE). The programmes often included as the primary intervention, gait, balance, and functional (task) training plus resistance training. The exercise programmes may also include secondary categories of exercise.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population, miljö	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Fallincidens	Antal som har fallit	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		N=2406 (17 RCTs, 4 cluster randomised studies)  Setting: Care facilities		Follow-up 3 to 12 months N=2002 (10 RCTs) IRR=0.93 (0.72 to 1.20)  <i>Heterogeneity:</i> Tau <sup>2</sup> =0.11, Chi <sup>2</sup> =37.19, df=9 (p<0.0001), I <sup>2</sup> =76% Incomplete data in 4 RCTs (n=130)	Follow-up 3 to 12 months N=2090 (10 RCTs) RR=1.02 (0.88 to 1.18)  <i>Heterogeneity:</i> Tau <sup>2</sup> =0.01, Chi <sup>2</sup> =11.61, df=9 (p=0.24), I <sup>2</sup> =23% Incomplete data in 1 RCT (n=110)	fracture risks and adverse events were poorly reported.	environmental adaptation  We have not extracted data for the trials that compared two or more interventions.  Data from the following interventions was not extracted: organizational (7 RCTs), vitamin D (8 RCTs), psychological interventions (2 RCTs), multifactorial interventions (assess and refer or intervene, 13 RCTs), or educational (0 RCTs).
			Subgroup: type of exercise				
			I: Gait, balance, functional training	N=1347 (4 RCTs) IRR=0.96 (0.69 to 1.33)	N=1452 (5 RCTs) RR=1.02 (0.80 to 1.31)		
			I: Whole body vibration	N=62 (1 RCT) IRR=0.96 (0.58 to 1.60)	N=62 (1 RCT) RR=0.88 (0.54 to 1.43)		
			I: Multi-modal training	N=683 (6 RCTs) IRR=0.94 (0.60 to 1.47)	N=607 (4 RCTs) RR=1.07 (0.88 to 1.29)		
			I: Tai Chi (3D)		N=59 (1 RCTs) RR=0.60 (0.19 to 1.87)		
			<i>Test for subgroup differences:</i>	Chi <sup>2</sup> =0.01, df=2 (P=1.00), I <sup>2</sup> =0%	Chi <sup>2</sup> =1.40, df=3 (p=0.71), I <sup>2</sup> =0%		
Cameron, 2018 [6]	SR including 95 RCTs  (42 cluster randomised studies)	N=97790 (24 RCTs)  Mean age: 77.6 years Women: 51.7%  Setting: Hospital	I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise in addition to normal physiotherapy (3 RCTs), medication review (1 RCT), environmental modification/assistive technology (6 RCTs), multifactorial interventions (i.e. intervention or referrals based on individual assessment of participant, 6 RCTs)  C: Usual care or placebo  Outcomes: Fall rate (5 RCTs), fallers/fall risk (3 RCTs), risk for fracture (2 RCTs), adverse events (4 RCTs)  Trial length: 2 to 8 weeks			Low risk of bias (Robis/assessed by SBU)	The review excludes studies recruiting participants post-stroke.  Data for the following interventions are reported on SBU's website: medication review, environmental adaptation  We have not extracted data for the trials that compared two or more interventions.  Data from the following interventions was not extracted:
			I: Exercise	<b>Fall rate</b> Follow-up 2 to 4 weeks N=215 (2 RCTs) IRR=0.59 (0.26 to 1.34)	<b>Fallers (fall risk)</b> Follow-up 4 to 8 weeks N=83 (2 RCTs) RR=0.36 (0.14 to 0.93)		



Författare, år, referens	Studiedesign	Population, miljö	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Fallincidens	Antal som har fallit	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
							organizational (6 RCTs) educational (2 RCTs), or psychological (0 RCTs).

**Abbreviations:** IQR, Interquartile range; IRR=Incidence rate ratio; MD = Mean difference; OP = osteoporosis; RCT = randomised controlled trial; RR=Risik Ratio; SMD = Standard mean difference; SR = systematic review.

**Tabellering av inkluderade studier (fall-related injury: fractures, hospitalization, health care visits)**

Författare, år, referens	Studiedesign	Population, miljö	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Frakturförekomst (incidens, antal som har fått fraktur)	Skadligfall <sup>b</sup>	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Guirguis-Blake, 2018 [5]	SR, 62 RCTs	Community dwelling adults age ≥65 who have an average or high risk of falling	I: Fall prevention interventions  C: Placebo, minimal control, care as usual  See above for details	<b>Fracture rate</b> (number of falls per person year) <b>Fracture risk</b> (number of people who experience a fracture)  At longest follow-up	<b>Injurious fall rate</b> (number of falls resulting in an injury per person year) <b>Injurious fall risk</b> (number of people who fell and hurt themselves)  At longest follow-up	HR-QoL Composite scores only	Low risk of bias (Robis/assessed by SBU)  See above for more details	See above
	21 RCTs	N=7297 Mean age: 68 to 88 years  12 RCTs recruited people with a high risk of falling  See above for more details	I: Exercise as a single intervention  See above for details	<b>Fracture rate</b> Follow-up: 12 to 60 months N=2047 (3 RCTs) IRR=0.26 (95% CI, 0.07 to 0.97, n=72) IRR=0.92 (95% CI, 0.45 to 1.91, n=341) IRR=0.87 (95% CI, 0.63, 1.19, n=1635)	<b>Injurious fall rate</b> Follow-up: 12 to 60 months N=4622 (10) IRR=0.81 (95% CI, 0.73 to 0.90)  <b>Injurious fall risk</b> Follow-up: 12 to 60 months N=2776 (5 RCTs) RR ranged from 0.61 (95% CI, 0.34 to 1.12) to 0.90 (95% CI, 0.78 to 1.05)	Follow-up: 6 to 12 months N=1179 (3) Tests: EQ-5D (0 to 1), SF-12 (0 to 100), Australian Quality of Life scale (0 to 1) Narrative: Mean changes baseline to follow-up generally small and not clinically meaningful, between group differences not statistically significant		
Sherrington, 2019 [1]	SR including 108 RCTs  (9 cluster randomised studies)	N=19684 (81 RCTs) Mean age: 76 years Women: 77%  Setting: Community	I: Exercise as a single intervention for preventing falls  C: Care as usual or an intervention not thought to effect fall rates	<b>Fracture rate</b> Number of fall related fractures sustained per person <b>Fracture risk</b> People experiencing one or more fall-related fracture at any site  Follow-up 4 to 42 months N=4047 (10 RCTs) RR=0.73 (95% CI, 0.56 to 0.95)		HR-QoL Total scores only (a higher score indicates a better quality of life) Follow-up 3 to 24 months Measured with SF-12 (3 RCTs), EQ-5D (4 RCTs), SF-36 (5 RCTs), QUALEFFO-41 (1 study), WHOQOL-BREF N=3172 (15 RCTs)  SMD=0.02 (-0.14 to 0.18)  (1 study)	Low risk of bias (Robis) as above.	See above
			<b>Subgroup analysis: type of exercise</b>					
			I: Balance and functional exercise	N=2139 (7 RCTs) RR=0.44 (0.25 to 0.76)				

<sup>b</sup>Injurious falls refers to falls that result in injury, and usually refers to severe injuries, or those requiring medical attention, but can be minor injuries.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population, miljö	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Frakturfrekvens (incidens, antal som har fått fraktur)	Skadligfall <sup>b</sup>	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			C: No exercise					
			I: Resistance exercise C: No exercise	N=73 (1 RCT) RR=0.97 (0.14 to 6.49)				
			I: Tai Chi C: No exercise					
			I: Dance C: No exercise					
			I: Motion (i.e. walking) C: No exercise	N=97 (1 RCT) RR=0.66 (0.11 to 3.76)				
			I: Multimodal exercise C: No exercise	N=1810 (3 RCTs) RR=0.85 (0.62 to 1.16)				
			Test for subgroup differences:	Chi <sup>2</sup> =4.22, df=3 (p=0.24), I <sup>2</sup> =28.9%				
Cameron, 2018 [6]	SR including 95 RCTs (42 cluster randomised studies)	N=40374 (71 RCTs)  Mean age: 84 years Women: 75%  Setting: Care facilities	I: Any intervention designed to reduce falls Interventions included: exercise as a single intervention (25 RCTs), medication review (12 RCTs), environment/assistive technology (0 RCTs)  C: Usual care or placebo  Follow-up 3 to 24 months				Low risk of bias  See above for details	See above for general comments
		N=2406 (17 RCTs, 4 cluster randomised) Setting: Care facilities	I: Exercise as a single intervention (functional training)	Follow-up 6 months N=183 (1 RCT) RR=0.88 (0.25 to 3.14)				

## Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning (alla kategorier), jämfört med kontroll

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt (referens)	Effekt M (SD)	Beräknad mellanskillnad	SMD (95 % KI)*	Evidensstyrka**	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
<b>Mobilitet</b> , mätt med stoltest, TUG eller gånghastighet	834 (12) [2]			SMD -0,53 (-0,70 till -0,37)			
	Illustrativa värden <sup>3</sup> (30s STS):	M 15,5 (3,5) gånger	MD 1,85 (2,45 till 1,29) gånger (personen kan i snitt resa och sätta sig 2,5 till 1,3 gånger mer i 30 sekunder)	Studier med hög risk för snedvridning är borttagna  Lägre tal gynnar träning	Ökad mobilitet ⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup> Heterogenitet (-) <sup>2</sup>	Subgruppsanalysen visar ingen statistisk skillnad mellan typ av träning (balansträning och funktionell träning, Tai Chi, och multimodal träning).  Studielängd 10 till 52 veckor
<b>Balans</b> , mätt med tandemgång, FR, FSST eller enbenstående	1 006 (17) [2]			SMD 0,64 (0,44 till 0,85)			
	Illustrativa värden <sup>3</sup> (FSST):	M -7,58 (1,54) sekunder	MD -0,99 (-0,68 till -1,31) sekunder (FSST görs i snitt 0,7 till 1,3 sekunder snabbare)	Högre tal gynnar träning	Förbättrad balans ⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup>	Subgruppsanalysen visar ingen statistisk skillnad mellan typ av träning (balansträning och funktionell träning, Tai Chi, och multimodal träning).  Studielängd 10 till 52 veckor
<b>Benmuskstyrka</b> mätt med 1-10 RM, TUG, TLS, stoltest eller	349 (6) [2]			SMD 2,02 (0,71 till 3,33)			
	Illustrativa värden <sup>3</sup> (3 RM):	M 58,2 (18,1) kg	MD 36,56 (12,85 till 59,91) kg (personen kan pressa i	Högre tal gynnar träning	Ökad muskelstyrka ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>5</sup>	Studielängd 12 till 52 veckor

\* SMD, inklusive sensitivitetsanalyserna, är beräknad av översiktsförfattarna. Det är inte alltid tydligt vilka resultat översiktsförfattarna använde i metaanalysen när en studie rapporterade resultat för flera tester för ett utfall, eller när den rapporterade resultat vid flera tidpunkter.

\*\* Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av översiktsförfattarnas bedömning av studiernas risk för snedvridning.

<sup>1</sup> Avdrag för risk för snedvridning: Resultaten baseras endast på studierna med låg till måttlig risk för snedvridning eftersom resultatet påverkades avsevärt när studierna med hög risk för snedvridning i en eller fler domäner räknades med (-0,72 (95% KI, -1,00 till -0,44)), dock var varken deltagare eller behandlare blindade i någon av studierna (omöjligt).

<sup>2</sup> Avdrag för heterogenitet: Resultaten har en statistisk heterogenitet I<sup>2</sup>=56 procent där några av studiernas konfidensintervall inte överlappar de andra och p-värdet indikerar att estimatet kan ha påverkats av slump, p=0,009, men samtliga punktestimat visar en ökad mobilitet i interventionsgruppen, varav 8 var statistiskt säkerställda. Heterogeniteten minskar tillförlitligheten på punktestimatet och konfidensintervallet.

<sup>3</sup> Illustrativa värden beräknade av SBU från SD av medelvärdet i kontrollgruppen i den studie med lägst risk för snedvridning, alternativt den största studien med låg risk för snedvridning, i analysen (SMD x SD)

<sup>4</sup> Avdrag för risk för snedvridning: Analys utan fem studier med hög risk för snedvridning i en eller flera domäner (till exempel på grund av brister i randomiseringsförfarande, blindad utvärdering) ändrade inte slutsatsen i större omfattning (SMD 0,65 (95 % KI 0,41 till 0,89)), dock var varken deltagare eller behandlare blindade i någon av studierna (omöjligt).

<sup>5</sup> Avdrag för risk för snedvridning: Deltagare och behandlare var inte blindade (omöjligt) och 2 av 6 studier har en hög risk för snedvridning inom nyckelområdena (randomiseringsförfarande och blindad utvärdering av utfall), och 2 har bristande rapportering i nyckelområdena.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt (referens)	Effekt M (SD)	Beräknad mellanskillnad	SMD (95 % KI)*	Evidensstyrka**	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
maximal statisk styrka			snitt 13 till 60 kg mer med benen)			Heterogenitet (-1) <sup>6</sup>	
<b>Bålstyrka</b>	48 (2) [2]			SMD 0,60 (95 % KI, 0,01 till 1,18)	⊕○○○ Låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>7</sup> Precision (-3) <sup>8</sup>	Studielängd 10 till 12 veckor
	Illustrativa värden <sup>3</sup> (TLS):	M 46 (50) sek	MD 30 (0,5 till 59) sek (personen kan hålla vikterna 0,5 till 59 sekunder längre)	Högre tal gynnar träning			
<b>Greppstyrka</b>	380 (4) [2]			SMD 0,43 (95 % KI, 0,18 till 0,67)	Förbättring ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-2) <sup>9</sup>	Studielängd 16 till 52 veckor
	Illustrativa värden <sup>3</sup> (styrka) <sup>10</sup> :	M 25 (5,5) kg	MD 2,37 (0,99 till 3,69) kg	Högre tal gynnar träning			

(-) = Ett halvt avdrag, rundas ner; FR = Functional reach: hur långt man kan sträcka sig framåt med bibehållen balans; FSST = Four square step test: funktionellt balanstest där personen förflyttar sig mellan fyra rutor på golvet på tid; KI = Konfidensintervall; M = Mellanvärde; MD = Medelvärdeskillnad; RM = Maximal koncentrisk styrka efter antalet repetitioner; SD = Standardavvikelse; SMD = Standardiserade medelvärdeskillnad; Stolttest = Chair-stand test, alt. 30 sek chair-rise test, alt. sit-to-stand test (STS): antal uppresningar från stol utan att använda armar under 30 sekunder; Tandemgång = Gång med fötterna på linje med ena fotens häl mot andra fotens tår; TLS = Time loaded standing: ett test av statisk styrka i bål och övre extremitet där personen står med rakt utsträckta armar och håller i 1 kg vikt i varje hand; TUG = Timed up and go: tiden det tar att resa sig från stol, gå tre meter, vända, gå tillbaka och sätta sig.

<sup>6</sup> Avdrag för heterogenitet: Det sammanvägda resultatet är baserat på flera små studier där interventioner och mått är olika; olikheten visar sig med en hög statistisk heterogenitet ( $I^2=95\%$ ), ett p-värde som indicerar att estimaten kan vara slumpmässiga ( $p<0,00001$ ), och där konfidensintervallen av studieresultaten har en begränsad överlappning. Dock visar alla punktestimaten på en ökning i benmuskelstyrka, som är statistiskt signifikant i alla studier utom en.

<sup>7</sup> Avdrag för risk för snedvridning: Deltagare och behandlare var inte blindade (omöjligt) och en av studierna har bristande rapportering i randomiseringsförfarande, men studierna bedöms ha låg risk för snedvridning i övriga domäner.

<sup>8</sup> Avdrag för precision: Det sammanvägda resultatet är baserat på två mycket små studier vilket leder till ett mycket brett konfidensintervall med spann på signifikant nytta till ingen effekt.

<sup>9</sup> Avdrag för risk för snedvridning: Deltagare och behandlare var inte blindade (omöjligt) och en studie har hög risk för snedvridning inom nyckelområdena (randomiseringsförfarande och blindad utvärdering av utfall), och de 3 andra har bristande rapportering i randomiseringsförfarande.

<sup>10</sup> Styrka mätt med Jamar dynamometer (kg).

## Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning som enkel fallförebyggande insats (alla kategorier), jämfört med kontro ll\*\*\*

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år)	<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, 3 till 30 månader</b>						
	N=12 981 (59) Sherrington, Fairhall [1]			IRR=0,77 (0,71 till 0,83)	Färre fall per person och år ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup>	Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av fysisk träning på fallincidens om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall rekryterades eller inte, om deltagarna var under 75 år eller inte eller om träningen skedde i grupper eller individuellt. Däremot det kan vara möjligt att träning är mer effektiv på fallincidens om den levereras av vårdpersonal (IRR=0,69 (0,61 till 0,79)) jämfört med andra träningsinstruktörer (IRR=0,82 (0,75 till 0,90)).  Analyser visar att olika träningsformer har olika påverkan på fallincidens.
	Risk i hela studiepopulation <sup>2</sup> :	850 per 1 000 personer och år	655 (604 till 706) per 1 000 personer och år				
	Risk över studier som rekryterade personer oavsett fallrisk <sup>3</sup> :	605 per 1 000 personer och år	466 (430 till 503) per 1 000 personer och år				
Risk över studier som rekryterade personer med hög fallrisk <sup>4</sup> :	1 200 per 1 000 personer och år	924 (852 till 996) per 1 000 personer och år					
	<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad mot äldre som bor i särskilt boende, uppföljning 3 till 12 månader</b>						
	N=2 002 (10) [6]			IRR=0,93 (0,72 till 1,20)	⊕○○○ Mycket låg	Risk för snedvridning (-) <sup>5</sup> Precision (-) <sup>6</sup>	Ytterligare 4 studier (n=130) angav data på ett sätt som inte kunde användas i metaanalysen som visade en minskad fallfrekvens.

<sup>1</sup>Översiktsförfattarna har inte dragit av även för risk för snedvridning eftersom resultaten inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller flera områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och att flera studier bedömdes vara oklara i ett eller flera områden.

<sup>2</sup>Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

<sup>3</sup>Fallrisk över studier som rekryterade personer utan restriktion på deras fallrisk beräknades av studieförfattarna som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de 30 inkluderade studier där hög risk för fall inte var bland rekryteringskriterier (n=6 858).

<sup>4</sup>Fallrisk över studier som bara rekryterade personer med hög risk för fall beräknades av studieförfattarna som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de 29 inkluderade studier där hög risk för fall var ett rekryteringskriterium (n=6123).

<sup>5</sup>Avdrag för allvarlig risk för snedvridning på grund av att alla studier utom en hade hög risk för snedvridning i minst en domän, oftast blindning av utvärderare, och personal och deltagare var inte blindade i någon studie (omöjligt).

<sup>6</sup>Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som ligger utanför noll effekten till både fördel och nackdel för interventionen.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
	Låg fallrisk <sup>9</sup> :	1 000 per 1 000 personer och år	930 (720 till 1 200) per 1 000 personer och år			Heterogenitet (-) <sup>7</sup> Publikationsbias (-) <sup>8</sup>	En subgruppsanalys ger inget stöd för att olika typer av fysisk träning skiljer sig åt.
	Hög fallrisk <sup>10</sup> :	3 500 per 1 000 personer och år	3 255 (2 520 till 4 200) per 1 000 personer och år				
<b>Fysisk träning och sedvanlig fysioterapi som fallpreventionsinsats (alla kategorier) riktad mot äldre i sjukhusmiljö (jämfört med sedvanlig fysioterapi), 14 till 29 dagar</b>							
	N=215 (2) [6]						
	Låg fallrisk <sup>12</sup> :	1 300 per 1 000 personer och år	767 (338 till 1 742) per 1 000 personer och år	IRR=0,59 (0,26 till 1,34)	⊕○○○ Mycket låg	Risk för snedvridning (-) <sup>5</sup> Precision (-) <sup>11</sup>	
	Måttlig fallrisk <sup>13</sup> :	3 500 per 1 000 personer och år	2 065 (910 till 4 690) per 1 000 personer och år				
	Hög fallrisk <sup>14</sup> :	6 000 per 1 000 personer och år	3 540 (1 560 till 8 040) per 1 000 personer och år				
	<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 4 till 12 månader</b>						
Fallrisk (antal personer som	N=13 518 (63) [1]			RR=0,85 (0,81 till 0,89)	Minskning i antalet	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup>	

<sup>9</sup>Låg fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade lägst fallfrekvens (17 studier; 1,07 avrundat till 1 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>7</sup>Avdrag för heterogenitet: Översiktsförfattarna anser att heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I<sup>2</sup>- och Chi<sup>2</sup>-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna.

<sup>8</sup>Översiktsförfattarna anser att det finns en hög risk för publikationsbias baserat på ett betydande asymmetri i trattploten (funnelplot).

<sup>10</sup>Hög fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade högst fallfrekvens (18 studier; 3,69 avrundat till 3,5 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>11</sup>Avdrag för precision: Population för liten för att kunna säkerställa en förändring i utfallet, konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

<sup>12</sup>Låg fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade lägst fallfrekvens (7 studier; 1,27 avrundat till 1,3 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>13</sup>Måttlig fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade fallfrekvenser som ligger i mitten (7 studier; 3,23 avrundat till 3,5 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>14</sup>Hög fallrisk baseras på medelfallfrekvensen i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade högst fallfrekvens (7 studier; 6,33 avrundat till 6 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
faller minst en gång)	Risk i hela studiepopulation <sup>15</sup> :	480 per 1 000 personer	408 (389 till 428) per 1 000 personer	RR=1,02 (0,88 to 1,18)	personer som ramlar ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet		Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av fysisk träning på fallincidens om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om deltagarna var under 75 år eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om träningen leddes av vårdpersonal eller inte.  Analyser visar att den påvisade skillnaden i effekten mellan olika träningsformer är inte statistiskt säkerställd för fallrisk.
	Risk över studier som rekryterade personer oavsett fallrisk <sup>16</sup> :	380 per 1 000 personer	323 (308 till 339) per 1 000 personer				
	Risk över studier som rekryterade personer med hög fallrisk <sup>17</sup> :	500 per 1 000 personer	425 (405 till 445) per 1 000 personer				
<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i särskilt boende, 3 till 12 månader uppföljning</b>							
	N=2 090 (10) ref [6]						
	Låg fallrisk <sup>20</sup> :	250 per 1 000 personer	255 (220 till 295) per 1 000 personer	RR=1,02 (0,88 to 1,18)	Ingen effekt ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>18</sup> Precision (-1) <sup>19</sup> Publikationsbias (-) <sup>7</sup>	Ytterligare 1 studie med 2 interventionsgrupper (n=110) som angav data på ett sätt som inte kunde användas i metaanalysen visade ingen signifikant effekt på fallfrekvens.  Subgruppsanalys på vårdnivå visade inga stora skillnader i effekten.
	Måttlig fallrisk <sup>21</sup> :	500 per 1 000 personer	510 (440 till 590) per 1 000 personer				
	Hög fallrisk <sup>22</sup> :	700 per 1 000 personer	714 (616 till 826) per				

<sup>15</sup>Risk över alla inkluderade studier beräknades av studieförfattarna genom att ta antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollgrupperna i de samtliga studier som rapporterar utfallet.

<sup>16</sup>Fallrisk över studier som rekryterade personer utan restriktion på deras fallrisk beräknades av studieförfattarna med medianandel som föll i kontrollgrupperna i de 28 inkluderade studier där hög risk för fall inte var bland rekryteringskriterierna (n=6 347).

<sup>17</sup>Fallrisk över studier som bara rekryterade personer med hög risk för fall beräknades av studieförfattarna med medianandel som föll i kontrollgrupperna i de 35 inkluderade studier där hög risk för fall var ett rekryteringskriterium (n=7 171).

<sup>18</sup>Avdrag för risk för snedvridning: Personal och deltagare inte var blindade in någon studie (omöjligt) och bara 1 av studierna har blindat utvärderare tillräckligt (2 oklar och 7 hög risk för snedvridning i denna domän).

<sup>19</sup>Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som ligger utanför nolleffekten till både fördel och nackdel för interventionen.

<sup>20</sup>Låg fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade lägst fallfrekvens (20 studier; 0,268 avrundat till 0,25 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>21</sup>Måttlig fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i 20 studier som anger att deltagarna har en måttlig risk för fall, eller inte beskriver populationen som hög risk för fall (20 studier; 0,539 avrundat till 0,5 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>22</sup>Hög fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna i de 13 inkluderade studier med högst fallfrekvens eller som anger att deltagarna har en hög risk för fall (0,68 avrundat till 0,7 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.



Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
			1 000 personer				
<b>Fysisk träning och sedvanlig fysioterapi som fallpreventionsinsats (alla kategorier) riktad mot äldre i en sjukhusmiljö (jämfört med sedvanlig fysioterapi), 14 till 29 dagar</b>							
	N=83 (2) [6]						
Låg fallrisk <sup>25</sup> :		30 per 1 000 personer	11 (4 till 28) per 1 000 personer	RR=0,36 (0,14 till 0,93)	Minskning i antalet som ramlar ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Snedvridning (-1) <sup>23</sup> Precision (-2) <sup>24</sup>	
Måttlig fallrisk <sup>26</sup> :		150 per 1 000 personer	54 (21 till 140) per 1 000 personer				
Hög fallrisk <sup>27</sup> :		340 per 1 000 personer	122 (48 till 316) per 1 000 personer				
<b>Frakturincidens (antal fallrelaterade frakturer per person år)</b>							
	<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 12 till 60 månader</b>						
	N=2 047 (3) [5]				⊕○○○		
	Incidens i studiepopulation <sup>32</sup> :	870 per 1 000 personer och år	670 (418 till 1079) per 1 000 personer och år	IRR=0,77 (0,48 till 1,24) <sup>28</sup>	Mycket låg tillförlitlighet <sup>29</sup>	Risk för snedvridning (-1) <sup>30</sup> Precision (-2) <sup>31</sup>	
<b>Frakturrisik (personer som fick)</b>							
	<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 4 till 42 månader</b>						
	N=4 047 (10) [1]			RR=0,73 (0,56 till 0,95)	Minskning	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup>	

<sup>23</sup> Avdrag för risk för snedvridning: Resultaten baseras på 2 studier där gruppindelning av deltagarna var otillräckligt blindad i båda, och den största (vikta med 69%) hade ett stort bortfall, personal och deltagare inte var blindad in någon studie (omöjligt).

<sup>24</sup> Avdrag för precision: Resultaten baseras på två mycket små studier med få deltagare som orsakar ett mycket brett konfidensintervall.

<sup>25</sup> Låg fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna i 10 av de inkluderade studierna som hade lägst fallrisk (0,034 avrundat till 0,03 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>26</sup> Måttlig fallrisk baseras på medelfallrisken över kontrollgrupperna i de 7 studier som rapporterar en fallrisk som ligger närmast mitten, eller inte beskriver populationen som hög risk för fall (0,156 avrundat till 0,15 fall per person); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>27</sup> Hög fallrisk baseras på medelfallrisken i kontrollgrupperna i en tredjedel av de inkluderade studierna som hade den högsta fallrisken (6 studier; 0,340 fall per person och år); värdet beräknades av studieförfattarna.

<sup>28</sup> Beräknad av SBU utifrån data angiven i Guirguis-Blake, 2018.

<sup>29</sup> Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av data angiven i utvärderingsrapporten, och bedömning av risk för snedvridning enligt Sherrington, 2019, eftersom AHRQ-utvärderingsrapportförfattarna bedömer studiekvalitet och evidensstyrka med ett systemsomskiljer sig avsevärt från SBU:s metoder.

<sup>30</sup> Avdrag för risk för snedvridning: 2 av de 3 inkluderade studierna redovisade resultaten ofullständigt och ingen studie var blindad (omöjligt).

<sup>31</sup> Avdrag för precision: Konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

<sup>32</sup> Incidens i studiepopulationen beräknades av SBU som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de inkluderade studierna (median 0,87 fall per person och år, från 0,26 till 0,92). Median kommer från den största studien.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar	
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen					
ett fallrelaterade fraktur minst en gång)	Risk i hela studiepopulation <sup>2</sup> :	64 per 1 000 personer	47 (36 till 61) per 1 000 personer		⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	Precision (-1) <sup>33</sup> Publikationsbias (-) <sup>7</sup>	Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av fysisk träning på antal äldre som faller och bryter ett ben om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om träningen leddes av vårdpersonal eller inte.	
	<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i särskilt boende, uppföljning 6 månader</b>							
	N=183 (1 RCT) [6]				RR=0,88 (0,25 till 3,14)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>34</sup> Precision (-2) <sup>35</sup> Publikationsbias (-) <sup>7</sup>	
Risk i hela studiepopulation <sup>36</sup> :	42 per 1 000 personer	37 (11 till 132) per 1 000 personer						
<b>Incidens av skadliga fall</b>	<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 12 till 60 månader (vid längst uppföljningstiden)</b>							
	N=4 622 (10) [5]			IRR=0,81 (0,73 till 0,90)	Minskning ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet <sup>28</sup>	Risk för snedvridning (-) <sup>37</sup>		
Incidens i studiepopulation <sup>38</sup> :	360 per 1 000 personer och år	292 (263 till 324) per 1 000 personer och år						
<b>Risk för skadliga fall (antal personer som skadar sig i samband med ett fall)</b>	<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 12 till 60 månader</b>							
	N=2 776 (5) [5]			RR 0,86 (0,76 till 0,96)	Minskning ⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet <sup>28</sup>	Risk för snedvridning (-1) <sup>39</sup>		
Risk i studiepopulation <sup>40</sup> :	260 per 1 000 personer	224 (198 till 250) per						

<sup>33</sup> Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och antalet händelser är för få för att man ska kunna vara säker på effekten.

<sup>34</sup> Avdrag för snedvridning: Utvärderingen av utfall inte var blindad och varken personal eller deltagare var blindade (omöjligt), låg risk för snedvridning i de övriga domänerna.

<sup>35</sup> Avdrag för precision: Resultatet baseras på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och antalet händelser är för få för att man ska kunna vara säker på effekten.

<sup>36</sup> Risk i studiepopulation beräknades av studieförfattarna som medianfrakturrisik för kontrollgrupperna i alla inkluderade studier som rapporterar utfallet.

<sup>37</sup> Risk för snedvridning: 4 studier hade hög risk för snedvridning i en eller flera domäner (2 använde retrospektiv bedömning av fall, och utvärderare var otillräckligt blindade i 1), flera studier har oklar risk för snedvridning i ett eller fler områden inklusive blindning av deltagare och personal (omöjligt), men resultaten påverkades inte avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller fler områden.

<sup>38</sup> Incidens i studiepopulationen beräknades av SBU som medianantal fall per person och år i kontrollgrupperna i de inkluderade studier (median 0,36 fall per person och år, från 0,122 till 0,654).

<sup>39</sup> Avdrag för risk för snedvridning: Deltagare och personal var inte blindade i någon av studierna (omöjligt), 3 av de inkluderade studierna hade låg eller oklar risk för snedvridning i samtliga domäner, 2 har hög risk för snedvridning på grund av ofullständig rapportering av utfallen men resultaten påverkas inte avsevärt av att ta bort dessa studier, 0,85 (0,72 till 1,00).

<sup>40</sup> Risk i studiepopulationen beräknades av SBU genom att ta antalet händelser (361) genom antalet deltagare i kontrollgrupperna (1390) i de studierna som rapporterar utfallet.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
			1 000 personer				
<b>Fysisk träning som fallpreventionsinsats (alla kategorier), riktad till äldre i eget boende, uppföljning 3 till 24 månader</b>							
HR-QoL (mätt med den övergripande resultat av samtliga domäner (total summary scores), högre poäng betyder bättre livskvalitet)	N=3 172 (16) [1]	Mellanskillnad beräknad i använda skalor <sup>41</sup> : EQ-5D (skala 0 till 1 där 0 är sämst, 4 jämförelser): MD -0,0026 (95 % KI -0,0086 till 0,0034); MID=0,074  SF-36 (skala 0 till 100 där 0 är sämst, 5 studier): MD -0,36 (95 % KI -1,20 till 0,48); MID=3 till 5		SMD -0,03 (-0,10 till 0,04) <sup>42</sup>	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet <sup>43</sup>	Risk för snedvridning (-2) <sup>44</sup> Heterogenitet (-1) <sup>45</sup>	Baseras på övergripande resultat från flera skalor som mäter olika komponenter av livskvalitet.
Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden.							
<p>Fotnoter:</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömdes Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen.</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p>							

<sup>41</sup>Författarna räknade illustrativa värden i de två mest använda skalorna: sammanslagen standardmedianavvikelse multiplicerat med standardavvikelsen i baslinjevärden av hela populationen i den största studien som använde den illustrerade skalan (0,086 för EQ-5D och 12,04 för SF-36).

<sup>42</sup>Författarna angav resultaten från fast-effekt-modellen istället för randomiserad-effekt-modellen. Det ändrar inte slutsatsen men punktestimatet ändras till fördel för interventionen (SMD 0,02 (-0,14 till 0,18)).

<sup>43</sup>Evidensgraderingen har ändrats av SBU med stöd av information från sammanställningen.

<sup>44</sup>Avdrag för risk för snedvridning: Utfallet var självrapporterat och ingen studie rapporterade adekvat blindning för utvärdering av utfall livskvalitet (1 oklar risk och 14 hög risk); resultaten påverkades avsevärt när alla studier med hög risk för bias i något område togs bort.

<sup>45</sup>Avdrag för heterogenitet: Heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I<sup>2</sup>- och Chi<sup>2</sup>-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna men kan vara orsakad av skillnader i mätinstrumenten.

## Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning, specifikt balans och funktionellträning som enkel fallförebyggandeinsats jämfört med kontroll\*\*\*

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år)	<b>Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 3 till 30 månader:</b>						
	N=7 920 (39) [1]						
	Risk i hela studiepopulation <sup>2</sup> :	850 per 1 000 personer och år	646 (595 till 689) per 1 000 personer och år	IRR=0,76 (0,70 till 0,81)	Minskning i fallfrekvens ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup>	Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av balansträning och funktionell träning på fallincidens om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, eller om träningen skedde i grupper eller individuellt. Däremot det kan vara möjligt att träning är mer effektiv på fallincidens om den levereras av vårdpersonal (IRR=0,67 (0,581 till 0,65)) jämfört med andra träningsinstruktörer (IRR=0,82 (0,75 till 0,90)).
	Risk i tränings-specifik studiepopulation <sup>3</sup> :	930 per 1 000 personer och år	707 (651 till 754) per 1 000 personer och år				
<b>Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i särskilt boende</b>							
N=1 347 (4 RCT:er) [6]			IRR=0,96 (0,69 till 1,33)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet <sup>4</sup>	Risk för snedvridning (-) <sup>5</sup> Precision (-) <sup>6</sup> Heterogenitet (-) <sup>7</sup>		
Fallrisk (antal personer som faller minst en gång)	<b>Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, uppföljning 3 till 24 månader</b>						
	N=8 288 (37) [1]						
	Risk i hela studiepopulation <sup>2</sup> :	418 per 1 000 personer och år	418 (394 to 437) per 1 000 personer och år	RR=0,87 (0,82 till 0,91)	Färre faller ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup>	Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av balansträning och funktionell träning på fallrisk om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om den leddes av vårdpersonal eller inte.
	Risk i tränings-specifik studiepopulation <sup>3</sup> :	549 per 1 000 personer och år	478 (451 to 500) per 1 000 personer och år				
<b>Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i särskilt boende</b>							

<sup>1</sup>Översiktsförfattarna har inte dragit av för risk för snedvridning eftersom resultatet inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i en eller fler områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och flera studier bedömdes ha en oklar risk för snedvridning i ett eller flera områden.

<sup>2</sup>Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergruppsstudier i samtliga studier som rapporterar utfallet.

<sup>3</sup>Risk i tränings-specifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier om balansträning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

<sup>4</sup>Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av information från sammanställningen.

<sup>5</sup>Risk för snedvridning: Varken deltagare, behandlare (omöjligt) eller utvärderare var blindade i någon av studierna och retrospektiv datainsamling orsakar en hög risk för snedvridning i 1 av de mindre studier (recall bias), och oklar risk i de andra 3.

<sup>6</sup>Avdrag för precision: Konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som ligger utanför nolleffekten till både fördel och nackdel för interventionen.

<sup>7</sup>Avdrag för heterogenitet: Översiktsförfattarna anser att heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I<sup>2</sup>- och Chi<sup>2</sup>-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna.

Effektått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/risk-reduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
	N=1 452 (5 RCT:er) ref [6]			RR=1,02 (0,80 till 1,31)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet <sup>4</sup>	Risk för snedvridning (-2) <sup>8</sup> Precision (-1) <sup>6</sup> Heterogenitet (-) <sup>7</sup>	
Frakturrisik (personer som fick ett fallrelaterade fraktur minst en gång)	<b>Fysisk träning: Subgrupp balansträning och funktionell träning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, uppföljning 6 till 30 månader</b>						
	N=2 139 (7) [1]			RR=0,44 (0,25 till 0,76)	Minskning ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>9</sup> Precision (-1) <sup>10</sup>	
	Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden.						
	<p>Fotnoter:</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen.</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boenden.</p>						

<sup>8</sup>Risk för snedvridning: Varken deltagare, behandlare (omöjligt) eller utvärderare var blindade 4 av studierna (blindning av utvärderare i den 5:e bedömdes vara oklar), metod för att räkna fall bedömdes av översiktsförfattarna vara tillräckligt i 1 av de mindre studier, och oklar i de andra 4.

<sup>9</sup>Risk för snedvridning: 4 studier bedömdes av översiktsförfattarna ha en hög risk av snedvridning i någon domän (varav 2 för otillräcklig utvärdering av frakturfrekvens), men om de tas bort ändras inte slutsatsen påtagligt (RR 0,25 (0,07 till 0,91); n=403, 3 studier), alla studier har en oklar risk för snedvridning i minst en domän eftersom det var omöjligt att blinda deltagarna och personal.

<sup>10</sup>Avdrag för precision: Små studier med få deltagare orsakar ett brett konfidensintervall och antalet händelser är för få för att man ska kunna vara säker på effekten.

## Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning: specifikt styrketräning som enkel fallförebyggande insats jämfört kontroll\*\*\*

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/-riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år)	<b>Fysisk träning: Subgrupp styrketräning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 4 till 12 månader:</b>						
	N=327(5) [1]						
	Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	850 per 1 000 personer och år	969 (570 till 1675) per 1 000 personer och år	IRR=1,14 (0,67 till 1,97)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-2) <sup>2</sup>	
Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	630 per 1 000 personer och år	719 (423 till 1242) per 1 000 personer och år					
Fallrisk (antal personer som faller minst en gång)	<b>Fysisk träning: Subgrupp styrketräning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 4 till 12 månader</b>						
	N=163 (2) [1]						
	Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	480 per 1 000 personer	389 (394 till 437) per 1 000 personer	RR=0,81 (0,57 till 1,15)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>5</sup> Precision (-2) <sup>6</sup>	
Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	864 per 1 000 personer	700 (493 till 994) per 1 000 personer					
Frakturrisk (personer som fick ett fallrelaterade fraktur minst en gång)	<b>Fysisk träning: Subgrupp styrketräning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende</b>						
	N=73 (1) [1]			RR=0,97 (0,14 till 6,49)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>7</sup> Precision (-3) <sup>8</sup>	Underlaget anses inte vara informativt på grund av de extremt få händelser (3 frakturer).
Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	64 per 1 000 personer	63 (9 till 416) per 1 000 personer					

<sup>1</sup>Risk för snedvridning: Samtliga studier har bedömts ha en hög risk för snedvridning i minst en domän (inklusive ofullständig rapportering i 4 och retrospektiv rapportering av fall i 2), alla studier har en oklar risk för snedvridning i minst en domän eftersom det var omöjligt att blinda deltagarna och personal.

<sup>2</sup>Avdrag för precision: Resultatet baseras på få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära förminsning eller ökning i antalet fall.

<sup>3</sup>Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

<sup>4</sup>Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier om styrketräning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

<sup>5</sup>Risk för snedvridning: Båda studierna har bedömts ha en hög risk för snedvridning i minst en domän (ofullständig rapportering i en och att fall rapportering var beroende av deltagarnas minne (recall bias) i 2), båda har en oklar risk för snedvridning i minst en domän eftersom det var omöjligt att blinda deltagare och personal.

<sup>6</sup>Avdrag för precision: Resultatet baseras på 2 studier med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

<sup>7</sup>Översiktsförfattarna har inte dragit av för risk för snedvridning eftersom resultatet inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller flera områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och flera studier bedömdes ha en oklar risk för snedvridning i ett eller flera områden.

<sup>8</sup>Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/-riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
	Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	28 per 1 000 personer	27 (4 till 182) per 1 000 personer				
Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden.							
<p>Fotnoter:</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basal fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p>							

## Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning, specifikt tai chi som enkel fallförebyggande insats jämfört med kontroll\*\*\*\*

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE <sup>1</sup>	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år)	<b>Fysisk träning: Subgrupp tai chi (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 6 till 17 månader</b>						
	N=2 655 (7, 8 jämförelser) [1]			IRR=0,81 (0,67 till 0,99)	Minskning ⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Heterogenitet (-1) <sup>2</sup>	
	Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	850 per 1 000 personer och år	689 (570 till 842) per 1 000 personer och år				
	Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	1020 per 1 000 personer och år	827 (684 till 1010) per 1 000 personer och år				
Fallrisk (antal personer som faller minst en gång)	<b>Fysisk träning: Subgrupp tai chi (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 5 till 17 månader</b>						
	N=2 677 (8 RCT:er) [1]			RR=0,80 (0,70 till 0,91)	Minskning ⊕⊕⊕⊕ Hög tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>5</sup>	
	Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	480 per 1 000 personer	384 (336 till 437) per 1 000 personer				
	Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	437 per 1 000 personer	350 (3306 till 398) per 1 000 personer				
	<b>Fysisk träning: Subgrupp tai chi (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget särskilt boende</b>						
N=59 (1 RCT) [6]			RR=0,60 (0,19 till 1,87)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet <sup>6</sup>	Risk för snedvridning (-2) <sup>7</sup> Precision (-3) <sup>8</sup>		

<sup>1</sup>Risk för snedvridning: Resultatet påverkas när studier med hög risk för snedvridning tas bort (n=2331, 6 jämförelser, IRR=0,92 (0,78 till 1,09).

<sup>2</sup>Avdrag för heterogenitet: Punktestimaten i studierna inkluderar värden som kan innebära förminskning (6 studier) och ökning (2 studier) i fallincidens som reflekteras i det statistiska testet för heterogenitet (I<sup>2</sup>=74%) som inte kunde förklaras med a priori subgruppsanalyser

<sup>3</sup>Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

<sup>4</sup>Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier om balanstövning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

<sup>5</sup>Översiktsförfattarna har inte dragit av för risk för snedvridning eftersom resultaten inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller flera områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och att flera studier bedömdes vara oklara i ett eller flera områden.

<sup>6</sup>Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av information från sammanställningen.

<sup>7</sup>Risk för snedvridning: Studien har en hög risk för snedvridning i 4 domäner (indelning av deltagare, utvärdering av utfallet, retrospektiv rapportering av fall, och baslinjevärden är obalanserade).

<sup>8</sup>Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.



Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/risk-reduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden.							
<p>Fotnoter:</p> <p>‡ Träningsformen är klassificerad som 3D träning av ProFaNE</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p>							

## Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning: Dans<sup>‡</sup> som enkel fallförebyggande insats jämfört med kontroll<sup>\*\*\*</sup>

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/risk-reduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen				
Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år)	<b>Fysisk träning: Subgrupp Dans (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 months</b>						
	N=522 (1) [1]			IRR=1,34 (0,98 till 1,83)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup> Precision (-3) <sup>2</sup>	
	Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	850 per 1 000 personer och år	1 139 (833 to 1 556) per 1 000 personer och år				
Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	800 per 1 000 personer och år	1 072 (784 to 1 464) per 1 000 personer och år					
Fallrisk (antal personer som faller minst en gång)	<b>Fysisk träning: Subgrupp Dans (3D) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 månader</b>						
	N=522 (1 RCT) [1]			RR=1,35 (0,83 till 2,20)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup> Precision (-3) <sup>2</sup>	
	Risk över alla inkluderade studier <sup>3</sup> :	480 per 1 000 personer	648 (399 to 1 056) per 1 000 personer				
Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	583 per 1 000	787 (484 till 1 283) per 1 000 personer					
Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden.							
<p>Fotnoter:</p> <p><sup>‡</sup> Träningformen är klassificerad som 3D träning av ProFaNE.</p> <p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p>							

<sup>1</sup>Risk för snedvridning: Studien har en oklar risk för snedvridning i flera områden inklusive blindning av deltagare och personal eftersom det inte är möjligt med fysisk träning.

<sup>2</sup>Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

<sup>3</sup>Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergruperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

<sup>4</sup>Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollergruperna i samtliga studier om balansträning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

## Summering av effekt och evidensstyrka: Regelbunden fysisk motion som enkel fallförebyggande insats jämfört med kontroll\*\*\*

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/- riskreduktion (95 % KI)	Evidens- styrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för intervent- ionen				
Fallincidens (antal fall som har hänt per per- son och år)	<b>Fysisk träning: Subgrupp Regelbunden fysiskmotion (t.ex. promenad) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 till 24 månader</b>						
	N=441 (2) [1]			IRR=1,14 (0,66 till 1,97)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-2) <sup>2</sup> Heterogenitet (-) <sup>3</sup>	Båda studierna utvärderar promenader.
	Risk i hela studiepo- pulation <sup>4</sup> :	850 per 1 000 personer och år	969 (561 till 1 675) per 1 000 personer och år				
Risk i träningspecifk studiepopulation <sup>5</sup> :	670 per 1 000 personer och år	764 (443 till 1 320) per 1 000 personer och år					
Fallrisk (antal personer som faller minst en gång)	<b>Fysisk träning: Subgrupp Regelbunden fysiskmotion som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 till 24 månader</b>						
	N=441 (2) [1]			RR=1,05 (0,71 till 1,54)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-2) <sup>2</sup> Heterogenitet (-) <sup>3</sup>	Båda studierna utvärderar promenader.
	Risk i hela studiepo- pulation <sup>4</sup> :	480 per 1 000 personer	504 (341 till 740) per 1 000 perso- ner				
Risk i träningspecifk studiepopulation <sup>5</sup> :	374 per 1 000 personer	393 (266 till 576) per 1 000 perso- ner					
Frakturrisks (personer som fick ett fallrelate- rade fraktur minst en gång)	<b>Fysisk träning: Subgrupp regelbunden fysiskmotion (t.ex. promenad) som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 12 till 24 månader</b>						
	N=97 (1) [1]			RR=0,66 (0,11 till 3,76)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>6</sup> Precision (-3) <sup>7</sup>	Studien utvärderar promenader.
	Risk i hela studiepo- pulation <sup>4</sup> :	64 per 1 000 personer	3 (7 till 241) per 1 000 personer				
Risk i träningspecifk studiepopulation <sup>5</sup> :	84 per 1 000 personer	55 (9 till 316) per 1 000 personer					
	Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden.						
	Fotnoter:						

<sup>1</sup>Risk för snedvridning: Resultaten baseras på 2 studier varav 1 har en hög risk för snedvridning i flera domäner; resultaten påverkas när studien med hög risk för snedvridning tas bort (IRR=0,88 (0,59 till 1,30) n=339, 1 studie).

<sup>2</sup>Avdrag för precision: Resultatet baseras på 2 studier med få deltagare som orsakar ett mycket brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

<sup>3</sup>Avdrag för heterogenitet: Översiktsförfattarna anser att heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I<sup>2</sup>- och Chi<sup>2</sup>-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna (1 studie visar en förebyggande effekt och 1 studie visar en skadlig effekt).

<sup>4</sup>Risk i hela population beräknades av studie författarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergruperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

<sup>5</sup>Risk i träningspecifk studiepopulation beräknades av studie författarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier om balanssträning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

<sup>6</sup>Risk för snedvridning: Studien har en hög risk för snedvridning i flera domäner (blindning av deltagare, personal och utvärderare av utfallet, och ofullständig rapportering av utfallen).

<sup>7</sup>Avdrag för precision: Resultatet är baserat på en liten studie med få deltagare som orsakar ett brett konfidensintervall, och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära både nytta och skada.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/ riskreduktion (95 % KI)	Evidens- styrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för intervent- ionen				
	<p>* Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedö mde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar.</p> <p>** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen.</p> <p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p>						

## Summering av effekt och evidensstyrka: Fysisk träning: subgrupp fysisk träning med inslag av flera typer av träning som fallförebyggande insats jämfört med kontroll\*\*\*

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen**				
Fallincidens (antal fall som har hänt per person och år)	<b>Fysisk träning: subgrupp kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 3 till 25 månader</b>						
	N=1 374 (11) [1]			IRR=0,66 (0,50 till 0,88)	Minskning i fallfrekvens ⊕⊕⊕⊖ Måttlig tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-) <sup>1</sup> Heterogenitet (-) <sup>2</sup>	Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av kombinationsträning på fallincidens om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om den leddes av vårdpersonal eller inte.
	Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	850 per 1 000 personer och år	561 (425 till 748) per 1 000 personer och år				
Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	1 180 per 1 000 personer och år	779 (590 till 1039) per 1 000 personer och år					
	<b>Fysisk träning: subgrupp kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i särskilt boende, 3 till 25 månader</b>						
	N=683 (6 RCT:er) [6]			IRR=0,94 (0,60 till 1,47)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet <sup>5</sup>	Risk för snedvridning (-) <sup>6</sup> Precision (-) <sup>7</sup> Heterogenitet (-) <sup>8</sup>	Faber 2006 functional walking + 3D Irez 2011 pilates + stretching + resistance Kovacs 2013 strength bal resistance walking plus OP exercise program Mulrow 1994 gait, balance and co-ordination + strength/resistance + flexibility Rosendahl 2008 leg strength, postural stability, and gait ability. Schoenfelder ankle strength and walking.
	<b>Fysisk träning: subgrupp kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 3 till 25 månader</b>						
	N=1 623 (17) [1]			RR=0,78 (0,64 till 0,96)			

<sup>1</sup>Översiktsförfattarna har inte dragit av även för risk för snedvridning eftersom resultaten inte påverkades avsevärt av att ta bort studier med hög risk för snedvridning i ett eller fler områden. SBU vill däremot påpeka att ingen studie var blindad eftersom det inte är möjligt med fysisk träning, och att flera studier bedömdes ha en oklar risk för snedvridning i ett eller flera områden.

<sup>2</sup>Avdrag för heterogenitet: Översiktsförfattarna anser att heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I<sup>2</sup>- och Chi<sup>2</sup>-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna.

<sup>3</sup>Risk i hela population beräknades av studieförfattarna som antalet händelser genom antalet deltagare i kontrollergrupperna i samtliga studier som rapporterar utfallet.

<sup>4</sup>Risk i träningspecifik studiepopulation beräknades av studieförfattarna som antal händelser och antal deltagare i kontrollgrupperna i samtliga studier om balansträning och funktionell träning för att förebygga fall som rapporterar utfallet.

<sup>5</sup>Evidensgradering har gjorts av SBU med stöd av information från sammanställningen.

<sup>6</sup>Risk för snedvridning: Samtliga studier bedömdes av översiktsförfattarna ha en hög risk av snedvridning i minst en domän (3 blindning av utfalls utvärdering, 2 obalans vid baslinjen, 2 har använt retrospektiv datainsamling baserat på deltagarnas minne).

<sup>7</sup>Avdrag för precision: Populationen är liten och konfidensintervallet är mycket brett och inkluderar värden som ligger utanför nolleffekten till både fördel och nackdel för interventionen.

<sup>8</sup>Avdrag för heterogenitet: Heterogeniteten är hög baserat på statistiska värden (I<sup>2</sup>- och Chi<sup>2</sup>-test för heterogenitet) samt visuell bedömning av överlappningsgrad för studiernas KI, som inte kan förklaras med förutbestämda subgruppsanalyserna.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskreduktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgruppen	Beräknad risk för interventionen**				
Fallrisk (antal personer som faller minst en gång)	Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	480 per 1 000 personer	375 (308 till 461) per 1 000 personer	RR=1,07 (0,88 till 1,29)	Minskning i antal som faller ⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>9</sup>	Subgruppsanalyser visar ingen statistisk skillnad i effekten av kombinationsträning på fallrisk om studiedeltagare hade en tydligt hög risk för fall eller inte, om träningen skedde i grupper eller individuellt eller om den leddes av vårdpersonal eller inte.
	Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	374 per 1 000 personer	296 (243 till 364) per 1 000 personer				
	<b>Fysisk träning: subgrupp kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i särskilt boende</b>						
	N=607 (4 RCT:er) [6]				Ingen effekt ⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet <sup>5</sup>	Risk för snedvridning (-1) <sup>10</sup> Precision (-2) <sup>7</sup>	
Frakturrisk (personer som fick ett fallrelaterade fraktur minst en gång)	<b>Fysisk träning: kombinationsträning som fallpreventionsinsats, riktad till äldre i eget boende, 3 till 25 månader</b>						
	N=1 810 (3) [1]			RR=0,85 (0,62 till 1,16)	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet	Risk för snedvridning (-1) <sup>11</sup> Precision (-2) <sup>12</sup>	
	Risk i hela studiepopulation <sup>3</sup> :	64 per 1 000 personer	55 (40 till 75) per 1 000 personer				
Risk i träningspecifik studiepopulation <sup>4</sup> :	17 per 1 000 personer	9 (1 till 92) per 1 000 personer					
Förkortningar: (-) = Avdrag 0,5 poäng, avrundas ner; IG = Interventionsgruppen; IRR = Incidenskvot; KG = Kontrollgruppen; KI = Konfidensintervall, MD = Mellanskillnad; MID = Minimal important difference; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvot; SMD = Standardmellanskillnaden.							
Fotnoter: * Evidensgradering är gjord av översiktsförfattarna. Studierna ansågs ha låg risk för snedvridning för bedömning av utfallet fall om rapportering av händelserna gjordes omgående, hög om rapportering var retrospektivt efter mer än en månad, och oklart om rapporteringen var inte tillräckligt beskriven eller om rapportering skedde retrospektivt men inom en månad (Sherrington, 2019 and Cameron, 2018). När blindning av deltagarna och behandlare ansågs vara omöjligt bedömde Sherrington och medförfattarna risk för snedvridningen som oklar. ** Beräknad risk för interventionen beräknades av översiktsförfattarna och baseras på beräknade risken i kontrollgruppen och relativa effekten av interventionen.							

<sup>9</sup>Risk för snedvridning: De flesta studier (13) har ett eller flera områden som bedöms av översiktsförfattarna ha hög risk för bias. Resultatet påverkas när studier med hög risk för snedvridning tas bort (n=518, 4 studier, IRR=0,84 (0,69 till 1,02)), och alla studier har en oklar risk för snedvridning i minst en domän eftersom det var omöjligt att blinda deltagare och personal.

<sup>10</sup>Risk för snedvridning: Samtliga studier bedömdes av översiktsförfattarna ha en hög risk av snedvridning i en domän (2 blindning av utfalls utvärdering, 1 obalans vid baslinjen, 1 retrospektiv datainsamling).

<sup>11</sup>Risk för snedvridning: Alla 3 studier har bedömts av översiktsförfattarna ha en hög risk för snedvridning i minst en domän (o fullständig rapportering i alla 3 studier, och blindning i utvärdering av fraktur i 1 studie); den största studien (viktad med 97,2 %) har en låg risk för snedvridning från deras sätt att rapportera frakturer, men hög risk på grund av ofullständig rapportering av resultaten och en oklar risk för blindning för att varken deltagare eller personal var blindade (omöjligt).

<sup>12</sup>Avdrag för precision: Konfidensintervallet är brett och inkluderar värden som kan innebära både förminskning och ökning i antal som får ett fallrelaterade fraktur; resultatet domineras av endast en studie (viktad med 97,2 %).

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Komparativa risker (för illustration)**		Relativ effekt/riskre- duktion (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE*	Kommentar
	[referens]	Beräknad risk i kontrollgrup- pen	Beräknad risk för intervent- ionen**				
<p>*** Kontroll avser ingen träning eller andra intervention som skulle kunna påverka deltagarnas fallbenägenhet för studierna där deltagarna bodde i eget boende, och sedvanlig vård i studierna där deltagarna både i särskilt boende eller var inlagda i sjukhus. Sedvanlig vård innefattar basala fallpreventionsåtgärder i både särskilt boende och sjukhusmiljöer och sedvanlig fysioterapi i sjukhusmiljöer och möjligtvis även i särskilt boende.</p>							

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"(Mesh) or "Osteoporotic Fractures"(Mesh) or "Bone Density"(Mesh) or "Hip Fractures"(Mesh) or "Spinal Fractures"(Mesh) or "Accidental Falls"(Mesh)	125278
bone densit*(Title) or bone densit*(Other Term) or bone mineral densit*(Title) or bone mineral densit*(Other Term) or bone loss*(Title) or bone loss*(Other Term) or decalcification(Title) or decalcification(Other Term) or fall(Title) or fall(Other Term) or falls(Title) or falls(Other Term) or falling(Title) or falling (Other Term) or "accidental fall*(Title) or "accidental fall*(Other Term) or "fragility fracture*(Title) or "fragility fracture*(Other Term) or "hip fracture*(Title) or "hip fracture*(Other Term) or "femoral neck fracture*(Title) or "femoral neck fracture*(Other Term) "trochanteric fracture*(Title) or "trochanteric fracture*(Other Term) or "intertrochanteric fracture*(Title) or "intertrochanteric fracture*(Other Term) or "subtrochanteric fracture*(Title) or "subtrochanteric fracture*(Other Term) or "osseous densit*(Title) or "osseous densit*(Other Term) or osteoporo*(Title) or osteoporo*(Other term) or osteopenia*(Title) or osteopenia*(Other Term) or spine fracture*(Title) or spine fracture*(Other Term) or spinal fracture*(Title) or spinal fracture*(Other Term) or "slip and fall"(Other Term) or "slip and fall"(Title) or "fall and slip"(Title) or "fall and slip"(Other Term) or vertebra fracture*(Title) or vertebral fracture*(Title) or vertebra fracture*(Other Term) or vertebral fracture*(Other Term)	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*(Title/Abstract) or bone mineral densit*(Title/Abstract) or bone loss*(Title/Abstract) or decalcification(Title/Abstract) or fall(Title/Abstract) or falls(Title/Abstract) or falling(Title/Abstract) or "accidental fall*(Title/Abstract) or "fragility fracture*(Title/Abstract) or "hip fracture*(Title/Abstract) or "femoral neck fracture*(Title/Abstract) or "trochanteric fracture*(Title/Abstract) or "intertrochanteric fracture*(Title/Abstract) or "subtrochanteric fracture*(Title/Abstract) or "osseous densit*(Title/Abstract) or osteoporo*(Title/Abstract) or osteopenia*(Title/Abstract) or spine fracture*(Title/Abstract) or spinal fracture*(Title/Abstract) or "slip and fall"(Title/Abstract) or "fall and slip"(Title/Abstract) or vertebra fracture*(Title/Abstract) or vertebral fracture*(Title/Abstract))) NOT medline(sb))	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic(sb)	353687
Limits	
((animals (MeSH) NOT humans (MeSH)) OR (rat(Title/Abstract) OR rats(Title/Abstract) OR mouse (Title/Abstract) OR mice (Title/Abstract) OR murine (Title/Abstract) OR rodent (Title/Abstract) OR rodents (Title/Abstract) OR hamster (Title/Abstract) OR hamsters (Title/Abstract) OR pig (Title/Abstract) OR pigs (Title/Abstract) OR porcine (Title/Abstract) OR rabbit (Title/Abstract) OR rabbits (Title/Abstract) OR animal (Title/Abstract) OR animals (Title/Abstract) OR canine (Title/Abstract) OR canines (Title/Abstract) OR dog (Title/Abstract) OR dogs (Title/Abstract) OR cats (Title/Abstract) OR cow (Title/Abstract) OR bovine (Title/Abstract) OR sheep(Title/Abstract) OR ovine(Title/Abstract) OR monkey(Title/Abstract) OR monkeys(Title/Abstract)))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756



**PubMed via NLM 10 April 2019**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	132731
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or accidental fall*[Title] or accidental fall*[Other Term] or fragility fracture*[Title] or fragility fracture*[Other Term] or hip fracture*[Title] or hip fracture*[Other Term] or femoral neck fracture*[Title] or femoral neck fracture*[Other Term] OR trochanteric fracture*[Title] or trochanteric fracture*[Other Term] or intertrochanteric fracture*[Title] or intertrochanteric fracture*[Other Term] or subtrochanteric fracture*[Title] or subtrochanteric fracture*[Other Term] or osseous densit*[Title] or osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	92318
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or accidental fall*[Title/Abstract] or fragility fracture*[Title/Abstract] or hip fracture*[Title/Abstract] or femoral neck fracture*[Title/Abstract] or trochanteric fracture*[Title/Abstract] or intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	36999
1 OR 2 OR 3	183039
Combined sets, limited to systematic reviews, humans, languages	
4 AND systematic[SB]	2181
5 NOT ((animals[MeSH] NOT humans[MeSH]))	2171
6 AND (english[la] OR swedish[la] OR danish[la] OR norweigan[la])	2131
7 AND Filters activated: Publication date from 2018/02/01	483

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoporosis		
	'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
	('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
	1 OR 2	159136
Systematic review		
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits		
	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
	(danish)/lim OR (english)/lim OR (norwegian)/lim OR (swedish)/lim	27541421
Combined sets		
	3 AND 4	3873
	7 NOT 5	3849
	8 AND 6	3568

**Embase via Elsevier 10 April 2019**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoporosis		
	'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	127,089
	('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	134,720
	1 OR 2	171,362
Combined sets: limited to systematic review , humans, languages		
	3 AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab)	4,527
	4 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	4,499
	5 AND [(danish)/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	4,119
	5 AND [1-2-2018]/sd	837

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis– Systematic Reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoporosis		
	(mh "Osteoporosis") or (mh "Osteoporotic Fractures") or (mh "Bone Density") or (mh "Hip Fractures") or (mh "Spinal Fractures") or (mh "Accidental Falls")	8740
	("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*");ti,kw	17233
	1 OR 2	17490
Combined sets		
		CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297

**Cochrane Library via Wiley 10 April 2019 (CDSR)**  
**Title: osteoporosis- systematic reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoporosis		
	[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8795
	("bone density" or "bone mineral density" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall" or "accidental falls" OR "accidental falling" or "fragility fracture" or "fragility fractures" or "hip fracture" or "hip fractures" or "femoral neck fracture" or "femoral neck fractures" or "trochanteric fracture" OR "trochanteric fractures" or "intertrochanteric fracture" or "intertrochanteric fractures" or "subtrochanteric fracture" or "subtrochanteric fractures" or "osseous density" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture" or "spine fractures" or "spinal fracture" or "spinal fractures" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture" or "vertebral fractures");ti,kw	21226
	1 OR 2	21230
Combined sets		
	3	CDSR/101
	Limits: with Cochrane Library publication date from Feb 2018 to Apr 2019	CDSR/8

**Medline via OvidSP 10 April 2019**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/	132668
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporos* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"),ti,kw.	90585
1 OR 2	157898
Combined sets, limited to systematic reviews, languages	
3 AND systematic review [SB]	5150
3 AND meta-analysis/	1457
4 OR 5	5154
6 limited to (danish or english or norwegian or swedish)	4739
7 limited to (yr="2018 -Current")	429

**Cinahl via EBSCO 10 April 2019**  
**Title: osteoporosis -systematic reviews**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
(MH "Osteoporosis") OR (MH "Osteoporotic Fractures") OR (MH "Bone Density") OR (MH "Hip Fractures+") OR (MH "Spinal Fractures+") OR (MH "Accidental Falls")	56,822
TI ("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss" or decalcification or fall or falls or falling or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporos* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*")	36,907
1 OR 2	65,739
Study type: systematic review	
MH "Systematic Review" OR ZT "systematic review" OR MH "Meta Analysis" OR ZT "meta analysis"	108,478
(TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (TI (integrative n3 review)) or (AB (integrative n3 review)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI (information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psycit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psycit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*))	
4 OR 5	
Combined sets & limits	
3 AND 6	2,743
7 AND Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	2,670
8 AND Limiters - Published Date: 20180101-20191231	351

## Referenser

1. Sherrington, C, Fairhall, NJ, Wallbank, GK, Tiedemann, A, Michaleff, ZA, Howard, K, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; (1).
2. Varahra, A, Rodrigues, IB, MacDermid, JC, Bryant, D, Birmingham, T. Exercise to improve functional outcomes in persons with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018; 29(2):265-86.
3. FYSS, A-C, Grahn Kronhed, Eva L. Ribom. Fysisk aktivitet vid osteoporos Detta FYSS-kapitel är skrivet på uppdrag av Yrkesföreningar för Fysisk Aktivitet (YFA)
4. Lamb, SE, Jørstad-Stein, EC, Hauer, K, Becker, C. Development of a Common Outcome Data Set for Fall Injury Prevention Trials: The Prevention of Falls Network Europe Consensus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53(9):1618-22.
5. Guirguis-Blake, JM, Michael, YL, Perdue, LA, Coppola, EL, Beil, TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 319(16):1705-16.
6. Cameron, ID, Dyer, SM, Panagoda, CE, Murray, GR, Hill, KD, Cumming, RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (9).
7. Gillespie, LD, Robertson, MC, Gillespie, WJ, Sherrington, C, Gates, S, Clemson, LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (9):CD007146.
8. Lamb, SE, Becker, C, Gillespie, LD, Smith, JL, Finnegan, S, Potter, R, et al. Reporting of complex interventions in clinical trials: development of a taxonomy to classify and describe fall-prevention interventions. *Trials*. 2011; 12:125-.
9. Cameron, ID, Gillespie, LD, Robertson, MC, Murray, GR, Hill, KD, Cumming, RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; (12).
10. Verheyden, G, Weerdesteyn, V, Pickering, RM, Kunkel, D, Lennon, S, Geurts, ACH, et al. Interventions for preventing falls in people after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (5).
11. Hopewell, S, Adedire, O, Copsey, BJ, Boniface, GJ, Sherrington, C, Clemson, L, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (7).
12. Naseri, C, Haines, TP, Etherton-Beer, C, McPhail, S, Morris, ME, Flicker, L, et al. Reducing falls in older adults recently discharged from hospital: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018.

# Osteoporos – Läkemedelsbehandling och övriga åtgärder

Rad: O3:0

Tillstånd: Låg bentäthet, förhöjd frakturrisik på grund av andra riskfaktorer än tidigare benskörhetsfrakturer eller systemisk kortisonbehandling

Åtgärd: Benspecifika läkemedel: antiresorptiva

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden minskar risken för benskörhetsfrakturer och ökar patientens bentäthet. Frakturrisken varierar dock i patientgruppen.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Vid osteopeni är tillståndet mindre uttalat men mängden benmassa har minskat. Vid bentäthetsmätning definierar man osteopeni och osteoporos i jämförelse med bentätheten hos en frisk, ung individ. Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

Åtgärden avser antiresorptiva läkemedel såsom bisfosfonater (alendronat, risedronat, zoledronsyra) och denosumab. Bisfosfonater och denosumab hämmar osteoklasterna och minskar därmed nedbrytningen av skelettet (antiresorptiv effekt). Bisfosfonater ges antingen som peroral behandling, oftast

som veckotablett, eller som intravenös infusion. Denosumab är en antikropp som ges som injektion under huden var sjätte månad.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

Vid förhöjd frakturrisik (utan tidigare fraktur) (postmenopausala kvinnor) och utan behandling med kortison ger **zoledronsyra jämfört med placebo**

- möjligen en minskad risk för frakturer (förutom kotfrakturer) hazardkvot, HR, 0,66 (95 % KI, 0,51 till 0,85) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för kotfrakturer, HR 0,41 (95 % KI, 0,22 till 0,75) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för frakturer i underarm, HR 0,56 (95 % KI, 0,37 till 0,85) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i ländrygg med en procentuell skillnad på 5,7 procent (95 % KI, 3,7 till 7,6) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i höft med en procentuell skillnad på 4,7 procent (95 % KI, 3,4 till 5,9) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om zoledronsyra minskar risken för höftfrakturer jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Vid förhöjd frakturrisik (utan tidigare fraktur) (män) och utan behandling med kortison ger **zoledronsyra jämfört med placebo**

- möjligen en minskad risk för kotfrakturer, riskkvot, RR, 0,33 (95 % KI, 0,16 till 0,70) (låg tillförlitlighet).

Vid förhöjd frakturrisik (utan tidigare fraktur) (postmenopausala kvinnor och män) och utan behandling med kortison ger **alendronat jämfört med placebo**

- troligen en minskad risk för kotfraktur, RR 0,55 (95 % KI, 0,41 till 0,75) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en ökad bentäthet i lårbenshals, med en procentuell skillnad på 4,4 procent (95 % KI, 2,8 till 6,0) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i ländrygg, med en procentuell skillnad på 5,3 procent (95 % KI 4,3 till 6,3) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökad bentäthet i höft med en procentuell skillnad på 2,6 procent (95 % KI 1,5 till 3,7) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om alendronat minskar risken för fraktur (förutom kotfraktur), någon typ av klinisk fraktur, höftfraktur eller fraktur i handled jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Vid förhöjd frakturrisik (utan tidigare fraktur) (postmenopausala kvinnor och män) och utan behandling med kortison ger **risedronat jämfört med placebo**

- troligen en minskad risk för höftfraktur, RR 0,70 (95% KI, 0,60 till 0,90) (måttlig tillförlitlighet)

- möjligen en ökad bentäthet i ländrygg med en procentuell skillnad på 4,5 procent (95 % KI, 3,5 till 5,6) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om risedronat minskar risken för kotfraktur, fraktur (förutom kotfraktur) eller ökar bentätheten i lårbenshals jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier för att bedöma effekten av denosumab hos personer som inte har haft benskörhetsfrakturer och som inte behandlas med systemiskt kortison men som på grund av andra riskfaktorer har en förhöjd frakturrisk kombinerat med låg bentäthet.

#### Kommentar

Studier som endast redovisar bentäthet har exkluderats från underlaget då bentäthet anses vara ett surrogatmått. Resultaten av interventionerna inom olika populationer är inte konsekvent redovisade i studierna med hänsyn till olika grad av låg bentäthet.

En studie med zoledronsyra administrerade läkemedlet var 18:e månad medan nuvarande praxis är var 12:e månad [1]. I en studie med zoledronsyra gavs endast en singeldos vid baslinjen [2]. I en alendronatstudie gavs en daglig dos av alendronat på 5 mg/dag under de första två studieåren och 10 mg/dag under studieår tre, medan nuvarande praxis är en veckotablett på 70 mg [3]. I en studie med risedronat ges daglig dos 5 mg/dag medan nuvarande praxis är en veckotablett på 35 mg [4].

Primärstudierna är uppdelade i populationerna män och kvinnor men vi har inte gjort en särredovisning då det skulle ge ett otillräckligt underlag.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I den systematiska översikten rapporteras inte biverkningar. I de inkluderade primärstudierna rapporteras följande biverkningar:

I Reids studie av zoledronsyra inträffade 68 dödsfall utan angiven orsak från studiens randomisering till sjätte året. Av dessa orsakades 41 dödsfall av elakartade tumörer (25 i placebogrupper och 16 i gruppen som fick zoledronsyra), 8 av stroke (7 i placebogrupper och 1 som fått zoledronsyra) och 7 av hjärtsjukdom (3 i placebogrupper och 4 i gruppen som fick zoledronsyra). Inga atypiska lårbensfrakturer eller käkbensnekroser rapporterades i någon av grupperna [1].

I studierna med alendronat noterades ingen ökad risk för gastrointestinala besvär eller andra biverkningar [3, 5]

I studierna med risedronat var allvarliga biverkningar lika vanliga i båda grupperna [4, 6]. Bortfall på grund av gastrointestinala besvär var vanligare i placebogrupper i studien av Boonen och medförfattare [6]. För mer kunskap om kända risker vid användning av bensspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis Läkemedelsverkets och FASS webbplats och specifika produktmonografier.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Det finns många studier inom detta område men få studier har enbart inkluderat personer utan tidigare benskörhetsfrakturer och utan behandling med



systemiskt kortison. Få studier har identifierats där man inte haft några frakturer, och därför har vi tagit med studier där populationen haft mindre än 50 procent frakturer vid baslinjen.

En systematisk översikt identifierades som stämde in med frågeställningen [7]. I den systematiska översikten studerade man primär osteoporos vilket kan tolkas som att populationen inte behandlats med kortison. Den systematiska översikten inkluderar studier med olika andel frakturer i populationerna. Vi plockade ut de studier där populationen hade mindre än eller lika med 50 procent frakturer vid baslinjen. Via referenslistor identifierades ytterligare två relevanta studier [1, 2]

Totalt ingår i granskningen tre studier med zoledronsyra, tre studier med alendronat och två studier med risedronat.

Initialt var frågeställningen bredare och åtgärden var då benspecifika läkemedel. Inga studier på teriparatid identifierades.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Inga studier har identifierats på denosumab jämfört med placebo hos personer som inte haft bensjukfrakturer och inte behandlas med systemiskt kortison men som på grund av andra riskfaktorer har en förhöjd frakturrisik kombinerat med låg bentäthet och behandlats med denosumab. En studie har identifierats där patienterna delats upp i subgrupper med de som inte haft kotfrakturer och de som inte haft frakturer (förutom kotfraktur). Då vi i denna studie inte vet om patienterna haft andra frakturer i samband med detta har vi inte inkluderat studien i underlaget [8].

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal systematiska översikter	Studier identifierade i systematiska översikten Zhou, 2016 [7]	Handsökta studier
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 172		
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	49		
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	6	
Handsökta systematiska översikter/RCT-studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0		2

## Tabellering av inkluderade studier

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment-made by SBU	Notes
Reid, 2018 [1]	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	2,000 women the mean ( $\pm$ SD) age was 71 $\pm$ 5 years with osteopenia (defined by a T-score of -1.0 to -2.5 at either the total hip or the femoral neck on either side) who were 65 years of age or older. 163 (8%) participants had a T-score less than -2.5  Fracturedata at year 6.	Participants were randomly assigned to receive 4 infusions of either zoledronate at a dose of 5 mg (zoledronate group) or normal saline (placebo group) at 18-month intervals	<b>History of non-vertebral fracture after 45 years of age – no (%)</b> Placebo: 238 (23.8) Zoledronate: 237 (23.7)  <b>Prevalent vertebral fracture – no (%)</b> Placebo: 126 (12.6) Zoledronate: 137 (13.7)  163 women had a baseline T-score <-2.5	<b>Any fragility fracture</b> Placebo: 190/1,000 Treatment: 122/1,000  <b>Hip fractures</b> Placebo: 12/1,000 Treatment: 8/1,000  <b>Vertebral fracture (symptomatic)</b> Placebo: 34/1,000 Treatment: 14/1,000  <b>Non-vertebral fragility fracture</b> Placebo: 148/1,000 Treatment: 101/1,000	<b>Hip fractures</b> Hazard ratio (HR) 0.66 (0.27 to 1.16)  <b>Vertebral fracture (symptomatic)</b> Hazard ratio (HR) 0.41 (0.22 to 0.75)  <b>Non-vertebral fragility fracture</b> Hazard ratio (HR) 0.66 (0.51 to 0.85)  <b>Forearm or wrist</b> Hazard ratio (HR) 0.56 (0.37 to 0.85)	Some concern <sup>1</sup>	

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment-made by SBU	Notes
					<b>Forearm or wrist</b> Placebo: 63/1,000 Treatment: 36/1,000			
Boonen, 2012 [9]	Randomised, placebo-controlled, double blind trial	Men 50–85 years with primary osteoporosis or osteoporosis associated with low testosterone	Iv infusion 5 mg zoledronic acid or placebo at baseline and 12 month, followed until 24 month	33% with vertebral fracture at baseline in placebo group, 31% with vertebral fracture in treatment group	<b>Radiological vertebral fracture</b> Relative risk: 0.33 CI 95%, 0.16 to 0.70 P=0.002  <b>Non-vertebral fractures</b> Hazard ratio: 0.6 (0.2 to 2.0)		Some Concern <sup>2</sup>	
Grey, 2017 [2]	3-year open-label extension of a 2-	Late postmenopausal women with osteopenia	A single baseline dose of 1 mg, 2.5 mg or 5 mg of	Fracture during adulthood 24–29%	8/75	Risk ratio (MH, random) 0.83 (0.22 to 3.07)	Some concern <sup>3</sup>	

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at base-line	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment-made by SBU	Notes
	year randomised, placebo-controlled, doubleblind study		zoledronate or placebo					
Orwoll, 2000 [5]	Two-year double-blind trial in 241 men	Men 31–87 years (mean 63) with osteoporosis	10 mg of alendronate or placebo, given daily	Vertebral fractures in placebo group 52%, in alendronate group 49%	<p><b>Alendronate group BMD</b> Mean (<math>\pm</math>SE) increase in BMD of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7.1<math>\pm</math>0.3% at the lumbar spine</li> <li>- 2.5<math>\pm</math>0.4 % at the femoral neck</li> <li>- 2.0<math>\pm</math>0.2% for the total body</li> </ul> <p>P&lt;0.001 for all comparisons with base line</p> <p><b>Placebo group BMD</b> Mean (<math>\pm</math>SE) increase in lumbar-spine</p>	The men who received alendronate had a mean ( $\pm$ SE) increase in BMD of 7.1 $\pm$ 0.3% at the lumbar spine, 2.5 $\pm$ 0.4% at the femoral neck, and 2.0 $\pm$ 0.2% for the total body (p<0.001 for all comparisons with base line). In contrast, men who received placebo had an increase in lumbar-spine BMD of 1.8 $\pm$ 0.5% (p<0.001 for the comparison with base line) and no significant changes in femoral-neck or total body BMD. The increase in BMD in the alendronate group was greater than that in the placebo group at all measurement sites (p<0.001). The incidence of vertebral	Some concern <sup>4</sup>	

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment-made by SBU	Notes
					<p>BMD of 1.8±0.5%</p> <p>P&lt;0.001 for the comparison with base line</p> <p>No significant changes in femoral-neck or total body BMD. The incidence of vertebral fractures was lower in the alendronate group than in the placebo group (0.8% vs. 7.1%, p=0.02). Men in the placebo group had a 2.4-mm decrease in height, as compared</p>	<p>fractures was lower in the alendronate group than in the placebo group (0.8% vs. 7.1%, p=0.02).</p>		

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment-made by SBU	Notes
					with a decrease of 0.6 mm in the alendronate group (p=0.02).			
Liberman, 1995 [10]	Multicenter study with women (postmenopausal 45–80 years) randomly assigned to receive placebo or 5, 10, or 20 mg of alendronate per day for 2 years	165 patients with prior osteoporotic fractures at the baseline measurements	Alendronate or placebo (5 mg or 10 mg daily for 3 years, or 20 mg for 2 years followed by 5 mg for 1 year)	20% of the population had vertebral fractures at baseline		0.70 (0.62 to 0.79)	Some concern <sup>5</sup>	
Cummings, 1998 [3]	Randomised, blinded placebo-controlled trial	4,432 women 54–81 years with a femoral neck BMD of 0.68g/cm <sup>2</sup> (corresponds to T-score -1.6) or less but no vertebral fracture	Patients were randomly assigned to either placebo or 5 mg/day of alendronate sodium for 2 years followed by 10 mg/day for the remainder of the 3-year trial	In the population 35% (placebo) and 36% (treatment) had a history of non-vertebral fractures since age 45 years	<b>Any fracture</b> Placebo: 312/2,218 Treatment: 272/2,218  <b>Any non-vertebral fracture</b> Placebo: 294/2,218 Treatment: 261/2,218	Alendronate reduced clinical fractures RH  Any clinical fracture RH: 0.86 (0.73 to 1.01)  Non-vertebral fractures RH: 0.88 (0.74 to 1.04)  Hip fractures RH: 0.79 (0.43 to 1.44)	Some concern <sup>6</sup>	Statistically significant decrease of clinical vertebral fractures was only observed in patients with femoral neck BMD T-score <-2.5 not in patients with BMD -2.5 to -1.6

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment-made by SBU	Notes
					<p><b>Hip</b>            Placebo: 24/2,218            Treatment: 19/2,218</p> <p><b>Wrist</b>            Placebo: 70/2,218            Treatment: 83/2,218</p> <p><b>Other clinical fractures</b>            Placebo: 227/2,218            Treatment: 182/2,218</p> <p><b>More than 1 vertebral fractures</b>            Placebo: 78/2,218            Treatment: 43/2,218</p> <p><b>More than 2 vertebral fractures</b>            Placebo: 10/2,218</p>	<p>Wrist fractures RH: 1.19 (0.87 to 1.64)</p> <p>Vertebral fractures <math>\geq 1</math> vertebral fractures) RH: 0.56 (0.39 to 0.80)</p> <p>Vertebral fractures (<math>\geq 2</math> vertebral fractures) RH: 0.40 (0.13 to 1.24)</p> <p>Femoral neck BMD: 4.6% (4.0% to 5.1%) with those with femoral neck T-score of -2.5 or less</p> <p>Alendronate increased femoral neck BMD: 4.8 (4.2% to 5.3%) in patients with T-score -2.0 to -2.5</p> <p>Alendronate increased femoral neck BMD: 4.8 (4.2% to 5.4%) in patients with T-score -1.6 to -2.0</p>		



Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment-made by SBU	Notes
					Treatment: 4/2,218			
Boonen, 2009 [6]	2-year, double-blind, randomised, placebo-controlled multicenter study	Men at least 30 years, ambulatory, and had osteoporosis by clinically accepted criteria	Risedronate 35 mg or a matching placebo) once a week at least	35% had prevalent vertebral fracture at baseline	2/250	Treatment with risedronate resulted in a significant increase from baseline to endpoint in lumbar spine BMD compared with placebo (4.5%, 95% CI, 3.5% to 5.6%, p<0.001). Few new vertebral and non-vertebral fractures were reported, with no differences in fracture rates between the two groups. There was a significant (p<0.01) reduction from baseline in BTM's for the risedronate group compared with placebo at all time points.	Some concern <sup>4</sup>	
McClung, 2001 [4]	Randomised, placebo-controlled multicenter study	5,445 women 70–79 years who had osteoporosis (indicated by a T-score for BMD at the femoral neck	The women were randomly assigned to receive treatment with oral risedronate (2.5	41% prevalent vertebral fractures at baseline	232/9,331	The incidence of hip fracture among all the women assigned to risedronate was 2.8%, as compared with 3.9% among those assigned to placebo (relative risk	Low	

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment-made by SBU	Notes
			or 5.0 mg daily) or placebo for 3 years			0.7, 95% CI, 0.6 to 0.9, p=0.02). In the group of women with osteoporosis (those 70–79 years old), the incidence of hip fracture among those assigned to risedronate was 1.9%, as compared with 3.2% among those assigned to placebo (relative risk 0.6, 95% CI, 0.4 to 0.9, p=0.009). In the group of women selected primarily on the basis of non-skeletal risk factors (those at least 80 years), the incidence of hip fracture was 4.2% among those assigned to risedronate and 5.1% among those assigned to placebo (p=0.35).		

BMD = Bone mineral density; CI = Confidence interval; RH = Relative hazard.

<sup>1</sup>No information if outcome assessors were aware of the intervention received by study participants. Women with osteopeni, the population consist of 24% with non-vertebral fracture and 13% that had vertebral fractures at baseline.

<sup>2</sup> Unclear randomisation process. The population consist of men with primary or hypogonadism as sociated osteoporosis. 35% of the population had prevalent fractures.

<sup>3</sup> A 3-year open label extension and subgroups analyse of a double-blind placebo-controlled trial. Risk of bias was assessed on the original study and had low risk of bias [11].

<sup>4</sup> Unclear randomisation process.

<sup>5</sup> No information if the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions. The women were treated with placebo or alendronate (5 or 10 mg daily for 3 years, or 20 mg for 2 years followed by 5 mg for 1 year).

<sup>6</sup> Unclear randomisation. The population consisted of patients with no vertebral fractures and 35–36% with a history of non-vertebral fractures since age 45 at baseline. The dose of alendronate has changed over time. After 2 years a double dose was given. The population consist of 37% women with ostoporosis and 67% with osteopenia.

## Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått	Intervention	Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt (KI 95 %)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
Höftfraktur	Zoledronsyra	20/2 000 (1) [1]	Hazardkvot 0,66 (0,27 till 1,16)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Kotfraktur	Zoledronsyra	48/2 000 (1) [1]	Hazardkvot 0,41 (0,22 till 0,75)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskad risk	Precision (-1) <sup>3</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Fraktur (förutom kotfraktur)	Zoledronsyra	249/2 000 (1) [1]	Hazardkvot 0,66 (0,51 till 0,85)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskad risk	Precision (-1) <sup>3</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Fraktur av underarm eller handled	Zoledronsyra	99/2 000 (1) [1]	Hazardkvot 0,56 (0,37 till 0,85)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskad risk	Precision (-1) <sup>3</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Fraktur (förutom kotfraktur)	Zoledronsyra	8/75 (1) [2]	Riskkvot (random effekt) 0,83 (0,22 till 3,07)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>8</sup>
Kotfraktur	Zoledronsyra	37/1 127 [9]	Riskkvot (random effekt) 0,33 (0,16 till 0,70)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskad risk	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup> Precision (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Kotfraktur	Alendronat	166/4 525 (3) [3, 5, 10]	Riskkvot 0,55 (0,41 till 0,75)	Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Minskar kotfraktur	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>
Fraktur (förutom kotfraktur)	Alendronat	649/5 354 (3) [3, 5, 10]	Riskkvot 0,88 (0,76 till 1,02)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>

Effektmått	Intervention	Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt (KI 95 %)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
					Precision (-2) <sup>6</sup>
Någon typ av klinisk fraktur (totala populationen)	Alendronat	584/4 432 (1) [3]	Hazardkvot 0,86 (0,73 till 1,01)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridning (-1) <sup>4</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup> Precision (-1) <sup>6</sup>
Höftfraktur	Alendronat	34/4 432 (1) [3]	Hazardkvot 0,79 (0,43 till 1,44)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridning (-1) <sup>4</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup> Precision (-1) <sup>1</sup>
Fraktur handled	Alendronat	153/4 432 (1) [3]	Hazardkvot 1,19 (0,87 till 1,64)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup> Precision (-2) <sup>1</sup>
Kotfraktur	Risedronat	2/250 (1)[6]	Riskkvot 2,27 (0,11 till 47,77)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Fraktur (förutom kotfraktur)	Risedronat	15/250 [6]	Riskkvot 0,70 (0,31 till 1,54)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Höftfraktur	Risedronat	232/9 331 (1) [4]	Riskkvot 0,7 (0,6 till 0,9)	Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Minskar fraktur	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Bentäthet lårbenshals	Alendronate	4 525 (3) [3, 5, 10]	Procentuell skillnad 4,38 % (2,76 % till 6,00 %)	Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Ökad bentäthet	Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>
Bentäthet i ländrygg	Alendronate	192 (1) [5]	Procentuell skillnad 5,3 % (4,3 % till 6,3 %)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Precision (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Bentäthet i höft	Alendronate	209 (1) [5]	Procentuell skillnad 2,6 % (1,5 % till 3,7 %)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○)	Precision (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>

Effektmått	Intervention	Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt (KI 95 %)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
Bentäthet lårbenshals (yngre med osteoporos)	Risedronat	1 236 (1) [4]	Procentuell skillnad 3,4 % (KI NA, p-värde NA)	Ökad bentäthet Mycket låg tillförlitlighet (⊕⊕○○)	Precision (-2) <sup>8</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Bentäthet ländrygg	Risedronat	275 (1) [6]	Procentuell skillnad 4,5 % (3,5 % till 5,6 %)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup> Precision (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Bentäthet ländrygg	Zoledronsyra	75 (1) [2]	Procentuell skillnad 5,7 % (3,7 % till 7,6 %)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup> Precision (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>8</sup>
Bentäthet i höft	Zoledronsyra	75 (1) [2]	Procentuell skillnad 4,7 % (3,4 % till 5,9 %)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Risk för snedvridning (-) <sup>4</sup> Precision (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>8</sup>

<sup>1</sup> Få antal händelser samt brett konfidensintervall som inkluderar ingen riskskillnad.

<sup>2</sup> Populationen i studien innehåller upp till 50 % frakturer.

<sup>3</sup> Få observationer/händelser.

<sup>4</sup> Oklar randomisering.

<sup>5</sup> Studien var sponsrad av ett läkemedelsföretag och det finns risk för intressekonflikter eftersom sponsorn varit involverad i samtliga steg i utvärderingen.

<sup>6</sup> Brett konfidensintervall som inkluderar ingen riskskillnad.

<sup>7</sup> Olika doser av läkemedlet har använts som inte helt motsvarar behandlingsrekommendationen i Sverige. Studierna täcker sig från 24–48 månader. Populationen i studierna innehåller upp till 50 % frakturer.

<sup>8</sup> Inget presenterat konfidensintervall.

<sup>9</sup> Populationen i studien innehåller upp till 50 % frakturer. Behandlingsregim avviker från nuvarande praxis då man enbart givit en infusion vid baslinjen.

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "femoral neck fracture*[Title] or "femoral neck fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "femoral neck fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
1 'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
2 ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
3 1 OR 2	159136
Systematic review	
4 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
5 (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
6 [danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
7 3 AND 4	3873
8 7 NOT 5	3849
9 8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297



**Medline via OvidSP 27 September 2018**  
**Title: benspecifika läkemedel (rad O3:0)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/	29515
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf.	269041
1 OR 2	306123
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
"Alendronate"/ OR "Denosumab"/ OR "Teriparatide"/ OR "zoledronic acid".nm OR "Risedronate Sodium"/	9600
(alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate).ti,ab limited to "pubmed not medline"	803
("zoledronic acid").ti,ab OR (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adrovanse OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo).ti,ab	3365
4 OR 5 OR 6	11454
Combined sets & limits (RCTs)	
3 AND 7	6110
8 limited to "therapy (maximizes specificity)"	1039
9 NOT (animals/ not humans/)	1037

**Embase via Elsevier 27 October 2018**  
**Title: benspecifika läkemedel (rad O3:0)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
1 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de	246,659
2 ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw	384,039
3 1 OR 2	462,981
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
4 'alendronic acid'/exp OR 'denosumab'/de OR 'parathyroid hormone[1-34]'/de OR 'zoledronic acid'/de OR 'risedronic acid'/de	35,354
5 (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti	9,556
6 (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adrovanse OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti	172
7 4 OR 5 OR 6	
Combined sets & Limits (Filter):	
3 AND 7	20,308
8 #3 AND #7 AND [randomized controlled trial]/lim	1,667
9 9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1,655
10 #9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ((danish)/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	1,566

### Complimentary narrow search (“major topic”, outcome)

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
'osteoporosis'/mj OR 'postmenopause osteoporosis'/mj OR 'posttraumatic osteoporosis'/mj OR 'primary osteoporosis'/mj OR 'secondary osteoporosis'/mj OR 'senile osteoporosis'/mj	57,610
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia*):ti	68,781
1 OR 2	86,768
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
'alendronic acid'/mj OR 'denosumab'/mj OR 'parathyroid hormone[1-34]'/mj OR 'zoledronic acid'/mj OR 'risedronic acid'/mj	13,527
(alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti	9,562
4 OR 5	14,155
Outcome: fractures, bone density quality of life	
'fragility fracture'/mj or 'hip fracture'/mj or 'spine fracture'/mj or 'falling'/mj or 'bone density'/mj or 'quality of life'/exp	488,224
(fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' OR 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab	240,080
7 OR 8	692,621
Combined sets & Limits	
3 AND 6 AND 9	2,090
10 AND ('randomized controlled trial'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti)159	1024
11 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1012
<b>11 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)</b>	<b>955</b>

### Cochrane Library via Wiley 27 October 2018 (CENTRAL) Title: bisphosphonates (O3:0)

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
1 ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw	34324
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
2 (alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti,ab,kw	3308
3 (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adrovanace OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti,ab,kw	74
4 2 OR 3	3308
Combined sets	
5 1 AND 4	2585
6 5 NOT (pubmed:an OR Embase:an)	Central/445

<sup>159</sup> Based on Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Jan;94(1):41-7

## Referenser

1. Reid, IR, Horne, AM, Mihov, B, Stewart, A, Garratt, E, Wong, S, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*. 0(0):null.
2. Grey, A, Bolland, MJ, Horne, A, Mihov, B, Gamble, G, Reid, IR. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017; 189(36):E1130-e6.
3. Cummings, SR, Black, DM, Thompson, DE, Applegate, WB, Barrett-Connor, E, Musliner, TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*. 1998; 280(24):2077-82.
4. McClung, MR, Geusens, P, Miller, PD, Zippel, H, Bensen, WG, Roux, C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *The New England journal of medicine*. 2001; 344(5):333-40.
5. Orwoll, E, Ettinger, M, Weiss, S, Miller, P, Kendler, D, Graham, J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(9):604-10.
6. Boonen, S, Orwoll, ES, Wenderoth, D, Stoner, KJ, Eusebio, R, Delmas, PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009; 24(4):719-25.
7. Zhou, J, Ma, X, Wang, T, Zhai, S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016; 27(11):3289-300.
8. McClung, M, Lewiecki, EM, Bolognese, MA, Peacock, M, Weinstein, R, Ding, B, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011; 26.
9. Boonen, S, Reginster, JY, Kaufman, JM, Lippuner, K, Zanchetta, J, Langdahl, B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(18):1714-23.
10. Liberman, UA, Weiss, SR, Broll, J, Minne, HW, Quan, H, Bell, NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1995; 333(22):1437-43.
11. Grey, A, Bolland, M, Wong, S, Horne, A, Gamble, G, Reid, IR. Low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a

randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97(1):286-92.

Rad: O3:1

Tillstånd: Benskörhetsfraktur i rygg eller höft

Åtgärd: Benspecifika läkemedel: antiresorptiva

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Biverkningarna är dessutom få i förhållande till nyttan.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisk.

Åtgärden avser antiresorptiva läkemedel såsom bisfosfonater (alendronat, risedronat, zoledronsyra) och denosumab. Dessa substanser hämmar osteoklasterna och minskar därmed nedbrytningen av skelettet (antiresorptiv effekt). Bisfosfonater ges antingen som peroral behandling, oftast som veckotablett, eller som intravenös infusion. Denosumab är en antikropp som ges som injektion under huden var sjätte månad.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid benskörhetsfraktur i rygg eller höft ger **alendronat** jämfört med placebo

- möjligen en minskning av antalet kotfrakturer hos kvinnor som genomgått klimakteriet, riskkvot, RR, 0,52 (95 % KI, 0,39 till 0,71) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskning av antalet frakturer (förutom kotfraktur) hos kvinnor som genomgått klimakteriet, RR 0,81 (95 % KI, 0,67 till 0,98) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökning av bentäthet i ländrygg hos män, absolut skillnad 5,3 procentenheter (95 % KI, 4,3 till 6,3) (låg tillförlitlighet)

- möjligen en ökning av bentäthet i lårbenshals hos män, absolut skillnad 2,6 procentenheter (95 % KI, 1,6 till 3,7) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en ökning av bentäthet i höft hos män, absolut skillnad 2,6 procentenheter (95 % KI, 1,5 till 3,7) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av alendronat på kotfraktur eller andra frakturer hos män med benskörhetsfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

Vid benskörhetsfraktur i rygg eller höft ger **risedronat** jämfört med placebo

- troligen en minskning av antalet kotfrakturer hos kvinnor som genomgått klimakteriet, RR 0,51 (95 % KI, 0,32 till 0,79) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en minskning av antalet frakturer (förutom kotfraktur) hos kvinnor som genomgått klimakteriet, RR 0,67 (95 % KI, 0,50 till 0,90) (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av risedronat på kotfraktur eller bentäthet i ländrygg hos män med benskörhetsfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

Vid benskörhetsfraktur i rygg eller höft hos män och kvinnor ger **zoledronsyra** jämfört med placebo

- troligen en minskning av antalet kotfrakturer, RR 0,35 (95 % KI, 0,15 till 0,81) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en minskning av antalet frakturer (förutom kotfraktur), RR 0,76 (95% KI, 0,67 till 0,86) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en minskning av antalet höftfrakturer, RR 0,62 (95 % KI, 0,47 till 0,83) (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av zoledronsyra på kotfraktur eller bentäthet i ländrygg hos män med benskörhetsfraktur i rygg eller höft (mycket låg tillförlitlighet).

Vid benskörhetsfraktur i rygg eller höft ger **denosumab** jämfört med placebo

- möjligen en minskning av antalet kotfrakturer hos kvinnor med tidigare kotfraktur som genomgått klimakteriet, RR 0,34 (95 % KI, 0,24 till 0,48) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskning av antalet kotfrakturer hos kvinnor med tidigare fraktur (förutom kotfraktur) som genomgått klimakteriet, RR 0,38 (95 % KI, 0,26 till 0,54) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av denosumab på fraktur (förutom kotfraktur) hos kvinnor med tidigare prevalent kotfraktur eller fraktur (förutom kotfraktur) (mycket låg tillförlitlighet).

Kommentar

Lyles och medförfattare 2007 är den enda studien som rekryterat patienter med nyligen genomgången höftfraktur. I övriga studier har de inkluderade patienterna haft kotfraktur samt låg bentäthet.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I de inkluderade primärstudierna är den vanligaste biverkan med läkemedlet alendronate magsmärtor (6,6 % hos kvinnorna som fick 10 mg/dag alendronate jämfört med 4,8 % i placebogruppen). Smärta från muskler och skelett förekom i 4,1 respektive 2,5 procent av fallen, illamående i 3,6 respektive 4,0 procent, dyspepsi i 3,6 respektive 3,5 procent, förstoppning i 3,1 respektive 1,8 procent och diarréer i 3,1 respektive 1,8 procent [1].

Händelser som resulterade i sjukhusvistelse var signifikant högre i placebogruppen än i den grupp som fick alendronate (300, 29,9 %, jämfört med 250, 24,5 %,  $p=0,009$ ) i studien från Black och medförfattare, däremot sågs ingen skillnad vad gäller magsmärtor då man höjde dosen från 5mg/dag till 10 mg/dag. [2]. När man exkluderade kvinnor som besökt sjukhus på grund av frakturer var skillnaden mindre (208, 20,7 %, jämfört med 186, 18,2 %,  $p=0,17$ ). 402 kvinnor (40 %) i placebogruppen rapporterades ha gastrointestinala problem jämfört med 422 (41,3 %) i alendronatgruppen.

Biverkningsprofilen i Reginsters studie med risedronat visar inte på någon skillnad i biverkningar mellan placebo och behandling vid behandling med 5mg/dag. [3]. Inte heller Harris och medförfattare visar på skillnader mellan biverkningar i placebo jämfört med risedronat 2.5mg/dag respektive 5mg/dag. Den största anledningen till att man hoppade av studien var relaterat till gastrointestinala problem[4].

De mest frekventa biverkningarna i Lyles studie med zoledronsyra som gavs 5mg var 12 månad, var pyrexia, muskelsmärta (myalgia)[5]. I Blacks studie från 2007 var antalet patienter som dog, fick allvarliga biverkningar eller avbröt studien på grund av biverkningar inte signifikant olika mellan placebogruppen och gruppen som fick zoledronsyra 5mg var 12 månad [6]. Det kan däremot inte uteslutas att det kan finnas skillnader mellan grupperna. För mer kunskap om kända risker med benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis Läkemedelsverkets och FASS webbplatser [7-9].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

En relevant systematisk översikt hittades men författarna till den hade inte gjort någon bedömning av risk för snedvridning hos de inkluderade studierna [10]. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) gjorde därför en egen bedömning och kom fram till att några studier hade hög risk för snedvridning. SBU utförde därefter en metaanalys av de studier som bedömdes ha måttlig eller låg risk för snedvridning [1-3, 5, 11-13]. En systematisk översikt om alendronat från 2008 [14] och en om risedronat från 2008 [15] kontrollerades även för inkluderade studier mot den systematiska översikt som ingår i underlaget för att inte missa eventuella studier. Där identifierades en studie som inte tagits upp i den inkluderade systematiska översikten [4].

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Vi gjorde en sökning där vi sökte efter studier på män eftersom inga sådana studier framkommit. Tre studier hittades. Dessa inkluderade män med både fraktur och icke-fraktur vid baslinjen. Större studier på män saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon systematisk litteraturoversikt eller hälsoekonomisk bedömning av kostnadseffektiviteten för behandling av patienter med benskörhetsfraktur i rygg eller höft med antiresorptiva läkemedel. Utifrån Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslut om subvention för läkemedel i denna grupp har dock en generell klassificering av kostnadseffektiviteten hos ingående läkemedel gjorts.

Behandlingskostnaden för denosumab är högre än för bisfosfonater. Läkemedelskostnaden för en årsbehandling med generisk alendronat är cirka 200-300 kronor och för denosumab cirka 4 500 kronor. Läkemedelskostnaden för zoledronsyra för infusion är cirka 3 300 kronor<sup>160</sup> (kostnader för administrering på sjukhus kan tillkomma).

TLV har beslutat att inkludera Prolia (denosumab) i den svenska läkemedelsförmånen med begränsad subvention. Begränsningen innebär att Prolia endast subventioneras vid behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor och hos män som löper ökad risk för frakturer och där behandling med alendronsyra inte är lämplig, samt behandling av benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer då annan benskörhetsbehandling inte är lämplig. TLV har bedömt att kostnadseffektiviteten för den grupp där alendronsyra inte är lämplig uppgår till cirka 175 000 kronor per QALY (jämfört med ingen behandling).

Sammanfattningsvis bedömer Socialstyrelsen att denosumab har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med ingen behandling, det vill säga för patienter där annan behandling inte är lämplig. För patienter som tolererar och får effekt av annan antiresorptiv benskörhetsbehandling, exempelvis alendronat eller zoledronsyra, bedöms att behandlingen har en högre (men fortfarande måttlig) kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med sådan behandling.

---

<sup>160</sup> Angivet pris är försäljningspris på apotek inom högkostnadsskyddet. Dock ges denna behandling ofta som rekvisitionsläkemedel på sjukhus, och priset kan då vara ett annat än det angivna.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal systematiska översikter	Antal primärstudier identifierade i systematisk översikt (Saito, 2017) [10]	Handsökta primärstudier	Extra sökning på studier på män (se tabell inkluderade studier på män)	Totalt antal inkluderade studier
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 172			1 952	
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	54			21	
Systematiska översikter/RCT-studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 systematisk översikt (hög risk för systematiska fel). I den systematiska översikten ingår 6 studier (med frakturer vid studiens början) dessa har plockats ur den systematiska översikten och analyserats av SBU.	6	3	3	11

## Tabellering av inkluderade studier

Author, year reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Outcome/Results	Risk of bias (SBU)	Notes
Lieberman, 1995 [1]	Multicenter study with women (postmenopausal 45–80 years) randomly assigned to receive placebo or 5, 10, or 20 mg of alendronate per day for 2 years	165 patients with prior osteoporotic fractures at the baseline measurements	I: Alendronate C: Placebo	20% of the population had vertebral fractures	Risk ratio: 0.70 (0.62 to 0.79)	Some concerns <sup>161</sup>	
Black, 1996 [2]	Women 55–81 years with at least one vertebral fracture at baseline  2,027 women were randomly assigned placebo (1,005) or alendronate (1,022) and followed up for 36 months. The dose of alendronate (initially 5 mg daily) was increased (to 10 mg daily) at 24 months, with maintenance of the double blind.	2,027 patients with prior osteoporotic fractures at the baseline measurements	I: Alendronate C: Placebo	All participants in the study had primary vertebral fracture, 58% of the population also had other types of fractures	Relative hazard: 0.45 (0.45 to 0.46) weight 35.2%	Some concerns <sup>162</sup>	No information if outcome assessors were aware of the intervention received by study participants
Quandt, 2005 [11]	Doubleblind, multicenter study	940 postmenopausal women, 55 to 80 years, with prior	I: Alendronate C: Placebo	A subgroup of patients with an existing	Relative risk: 0.34 (0.12 to 0.84)	Low	

<sup>161</sup> No information if the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions. During the first 2 years women were randomised to either placebo or 5, 10 or 20 mg of alendronate per day. The dose was decreased from 20 mg/day to 5 mg/day for the 3rd year.

<sup>162</sup> The dose was increased from 5 mg/day to 10 mg/day at 24 months and continued up to final follow up at 36 months which is not recommended dose in Sweden.

		osteoporotic fractures at the baseline measurements		vertebral fracture (FIT I study), 50% of the population has other fractures (no details on what kind of fractures)			
Reginster, 2000 [3]		690 patients with prior osteoporotic fractures at the baseline measurements	I: Risedronat C: Placebo	2 or more vertebral fractures at baseline	Relative risk: 0.60 (0.56 to 0.64) weight 23.1%	Some concerns <sup>163</sup>	No information whether the allocation sequence was concealed until participants were recruited and assigned to interventions.  No information whether outcome assessors were aware of the intervention received by study participants.
Harris, 1999 [4]	Randomised, double-blind placebo-controlled trial	2,458 postmenopausal women younger than 85 years with at least one vertebral fracture	Oral treatment for 3 years with risedronate 2.5 or 5 mg per day or placebo	Subject with prevalent fractures was 79–85%	<b>New vertebral fractures (radiological)</b> Relative risk: 0.59 (0.43 to 0.82) p=0.003	Low	Year 1 the population was given either placebo, risedronat 2.5 mg/d or 5 mg/d. The remaining year 2-3 the risedronate dose was

<sup>163</sup> Randomisation process unclear.

					<p><b>Nonvertebral fractures</b> Relative risk: 0.6 (0.39-0.94) p=0.02</p> <p><b>Bone mineral density (BMD) compared with placebo</b> Lumbar spine: (5.4% vs. 1.1%) Femoral neck: (1.6% vs. -1.2%)</p>		5 mg/day in one treatment group, and the 2.5 mg/d group was discontinued after 1 year. Fracture data in this analysis was taken at year 3.
Lyles, 2007 [5]	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Of a total of 2,127 patients, 1,065 were randomly assigned to receive zoledronic acid and 1,062 patients were assigned to receive placebo. All patients who were enrolled in the trial had a recent hip fracture and were unable or unwilling to take an oral bisphosphonate	I: Zoledronsyra C: Placebo	Recent hip fractures	<p><b>Any fractures</b> Hazard ratio: 0.65 (0.50 to 0.84) p=0.001</p> <p><b>Nonvertebral fractures</b> Hazard ratio: 0.74 (0.56 to 0.98)</p> <p><b>Vertebral fractures</b> Hazard ratio: 0.53 (0.32 to 0.91)</p>	Low	Includes both men and women
Black, 2007 [6]	Double-blind placebo-controlled trial	7,765 women, placebo 3,876, treatment 3,889	Intervention: Zoledronic acid iv 5 mg yearly or placebo, infused at month 0, 12 and 24, followed until 36 month	62-65% had vertebral fracture at baseline	Radiologic vertebral fracture: 0.30; 95% confidence interval (0.24 to 0.38) and reduced the	Low	

risk of hip fracture by 41% (1.4% in the zoledronic-acid group vs. 2.5% in the placebo group; hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.42 to 0.83).

Nonvertebral fractures, clinical fractures, and clinical vertebral fractures were reduced by 25%, 33%, and 77%, respectively (p<0.001 for all comparisons).

Zoledronic acid was also associated with a significant improvement in bone mineral density and bone metabolism markers.

McClung, 2011 [13]	Pre-defined subgroup analysis from the FREEDOM study [16]	In the FREEDOM study, 7,808 women aged 60 to 90 years with osteoporosis were randomly assigned to receive subcutaneous injections of denosumab (60 mg) or placebo every 6 months for 3 years. New vertebral and nonvertebral fractures were radiologically confirmed. Subgroup analyses described in this article were prospectively planned before study unblinding to evaluate the effect of denosumab on new vertebral and nonvertebral fractures across various subgroups.	I: Denosumab 60 mg C: Placebo every 6 months for 36 months	Subgroup with prevalent vertebral fractures and subgroup with prior nonvertebral fractures at baseline	<p><b>Vertebral fractures in patients with prevalent vertebral fractures</b> Risk ratio: 0.34 (0.24 to 0.48)</p> <p><b>Vertebral fractures in patients with prior non-vertebral fractures</b> Risk ratio: 0.38 (0.26 to 0.54)</p>	Low <sup>164</sup>	The original study (FREEDOM study) where data is taken from has a low risk of bias
--------------------	---	--	---	--	---	--------------------	--

<sup>164</sup> A pre-define subgroup analysis, the quality assessment is made on the original study where the subgroups is taken from. The original study has low risk of bias [16].

## Tabellering av inkluderade studier på män

Author, year reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Outcome/Results	Risk of bias (SBU:s)	Notes
Orwoll, 2000 [17]	Two-year double-blind trial in 241 men	Men 31 to 87 years (mean 63) with osteoporosis	10 mg of alendronate or placebo, given daily	Vertebral fractures in placebo group 52%, in alendronate group 49%	Absolut difference between alendronate and placebo group (BMD):  5.3 (4.3 to 6.3) at the lumbar spine  2.6 (1.6 to 3.7) at the femoral neck  1.6 (1.0 to 2.1) for the total body  2.6 (1.5 to 3.7) at hip	Some concerns <sup>1</sup>	
Boonen, 2009 [18]	Multinational, 2-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study	Men 30 years or older with osteoporosis	Risedronate 35 mg (n=191) or a matching placebo (n=93) once a week	Prevalent vertebral fractures placebo group 35%, risedronat group 34%	Treatment with risedronate resulted in a significant increase from baseline to endpoint in lumbar spine BMD compared with placebo (4.5%; 95% CI, 3.5% to 5.6%, p<0.001).  Few new vertebral and non-vertebral fractures were reported, with no differences in fracture rates	Some concern <sup>3</sup>	

					between the two groups.		
Boonen, 2012 [19]	Randomised, placebo-controlled, double-blind trial	Men 50–85 years with primary osteoporosis or osteoporosis associated with low testosterone	Iv infusion 5 mg zoledronic acid or placebo at baseline and 12 months, followed until 24 months	33% with vertebral fracture at baseline in placebo group, 31% with vertebral fracture in treatment group	<b>Radiological vertebral fracture</b> Relative risk: 0.33; 95% confidence interval, 0.16 to 0.70; p=0.002  <b>Nonvertebral fractures</b> Hazard ratio: 0.6 (0.2 to 2.0)	Some concerns <sup>1</sup>	The population consist of men with primary or hypogonadism-associated osteoporosis.

1. Oklar randomiseringsprocess. 49–50 % har kotfraktur.

2. Ingen information om studieleddaren var blindad vid utvärdering av resultat. Oklar randomiseringsprocess. Endast 34–35 % har kotfraktur.

3. Oklar randomiseringsprocess. Endast 31 % har kotfraktur.



## Summering av effekt och evidensstyrka

Intervention	Kön	Effektmått	Antal event/deltagare (antal studier) [referens]	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Alendronate	Kvinnor	Kotfraktur	174/3 132 (3) [1, 2, 11]	Risikkvot: 0,52 (0,39 till 0,71)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>	
Alendronate	Kvinnor	Fraktur (förutom kotfraktur)	353/2 489 (2) [1, 2]	Risikkvot: 0,81 (0,67 till 0,98)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>	
Alendronate	Män	Kotfraktur	7/226 (1) [17]	Incident av kotfraktur Placebo: 7,1 % Alendronate: 0,8 % (p=0,02)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-1) <sup>3</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>	
Alendronate	Män	Fraktur (förutom kotfraktur)	11/226 (1) [17]	Incident av Fraktur (förutom kotfraktur) Placebo: 5,3 % Alendronate: 4,1 % (p=0,8)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>	
Alendronate	Män	Bentäthet ländrygg	202 (1) [17]	Absolut skillnad 5,3 % (4,3 till 6,3)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Ökning av bentäthet	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>	
Alendronate	Män	Bentäthet lårbenshals	209 (1) [17]	Absolut skillnad 2,6 % (1,6 till 3,7)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ ökning av bentäthet	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>	
Alendronate	Män	Bentäthet höft	209 (1) [17]	Absolut skillnad 2,6 % (1,5 till 3,7)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ ökning av bentäthet	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>	

Intervention	Kön	Effektmått	Antal event/deltagare (antal studier) [referens]	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Risedronat	Kvinnor	Kotfraktur	200/2 019 (2) [3, 4]	Riskkvot: 0,51 (0,32 till 0,79)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ minskning av antal kotfrakturer	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup>	
Risedronat	Kvinnor	Fraktur (förutom kotfraktur)	172/2 439 (2) [3, 4]	Risk kvot: 0,67 (0,50 till 0,90)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ minskning av antal frakturer	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup>	
Risedronat	Män	Kotfraktur	2/284 (1) [18]	Absolut skillnad 1 %	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-1) <sup>3</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>	Det går ej att göra ett signifikantest
Risedronat	Män	Bentäthet i ländrygg	250 (1) [18]	Skillnad behandling mot placebo från baslinjen till studiens slut 4,5 % (3,5 till 5,6)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Precision (-1) <sup>3</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>	
Zoledronsyra	Män och kvinnor	Kotfraktur	163/7 802 (2), [5, 6]	Riskkvot: 0,35 (0,15 till 0,81)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Minskning av kotfraktur	Överförbarhet (-1) <sup>9</sup>	I Lyles studie inkluderades män och kvinnor med höftfraktur. Black studie innehåller endast kvinnor. Black, 2007 har radiologisk kotfraktur som primärt utfall men vi har använt klinisk kotfraktur för

Intervention	Kön	Effektmått	Antal event/deltagare (antal studier) [referens]	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							metaanalys då Lyles har redovisat klinisk fraktur.
Zoledronsyra	Män och kvinnor	Fraktur (förutom kotfraktur)	866/7 802 (2) [5, 6]	Riskkvot: 0,76 (0,67 till 0,86)	Måttligtillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Minskning av fraktur	Överförbarhet (-1) <sup>9</sup>	Se kommentar ovan
Zoledronsyra	Män och kvinnor	Höftfraktur	196/7 802 (2) [5, 6]	Riskkvot: 0,62 (0,47 till 0,83)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○ Minskning av höftfraktur	Överförbarhet (-1) <sup>9</sup>	Se kommentar ovan
Zoledronsyra	Män	Kotfraktur	70/1 127 (1) [19]	Relative risk 0,33 (0,16 till 0,70), p=0,002	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-2) <sup>8</sup>	
Zoledronsyra	Män	Bentäthet ländrygg	119 (1) [19]	Skillnad mellan behandlingsgruppen och placebo 6,1 %, p<0,001	Låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-2) <sup>8</sup>	
Denosumab	Kvinnor	Kotfraktur	157/1 736 (1) [13]	Riskkvot 0,34 (0,24 till 0,48)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning av kotfraktur	Risk för snedvridning (-2) <sup>11</sup>	Endast patienter med tidigare prevalent kotfraktur
Denosumab	Kvinnor	Kotfraktur	144/2 219 (1) [13]	Riskkvot 0,38 (0,26, 0,54)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning av kotfraktur	Risk för snedvridning (-2) <sup>11</sup>	Endast patienter med tidigare frakturer (förutom kotfraktur)
Denosumab	Kvinnor	Fraktur (förutom kotfraktur)	161/1 844 (1) [13]	Riskkvot 1,06 (0,78 till 1,44)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-2) <sup>11</sup> Precision (-1) <sup>10</sup>	Endast patienter med tidigare prevalent kotfraktur

Intervention	Kön	Effektmått	Antal event/deltagare (antal studier) [referens]	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Denosumab	Kvinnor	Fraktur (förutom kotfraktur)	224/2 340 (1) [13]	Riskkvot 0,84 (0,65 till 1,09)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-2) <sup>11</sup> Precision (-1) <sup>10</sup>	Endast patienter med tidigare frakturer (förutom kotfraktur)

<sup>1</sup>Oklar randomisering.

<sup>2</sup>Olika behandlingsregimer av alendronate i de olika studierna. I en studie har endast 20 % fraktur vid baslinjen.

<sup>3</sup>Få observationer/händelser.

<sup>4</sup>49–52 % har kotfraktur.

<sup>5</sup>Få observationer/händelser.

<sup>6</sup>49–50 % har kotfraktur.

<sup>7</sup>34–35 % har kotfraktur.

<sup>8</sup>31–33 % har kotfraktur.

<sup>9</sup>62–65 % har kotfraktur i en av de inkluderade studierna.

<sup>10</sup>Brett konfidenceintervall som inkluderar ingen riskskillnad.

<sup>11</sup>Studien var sponsrad av ett läkemedelsföretag, risk för intressekonflikter med stor inverkan i alla led.

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoporosis		
	'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
	('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or 'decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
	1 OR 2	159136
Systematic review		
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits		
	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets		
	3 AND 4	3873
	7 NOT 5	3849
	8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoporosis		
	[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
	("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or "decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
	1 OR 2	17490
Combined sets		
		CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297

**Medline via OvidSP 27 September 2018**

**Title: benspecifika läkemedel.**

Manuell granskning för studier på män

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/	29515
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf.	269041
1 OR 2	306123
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
"Alendronate"/ OR "Denosumab"/ OR "Teriparatide"/ OR "zoledronic acid".nm OR "Risedronate Sodium"/	9600
(alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate),ti,ab limited to "pubmed not medline"	803
("zoledronic acid").ti,ab OR (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adrovanse OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo).ti,ab	3365
4 OR 5 OR 6	11454
Combined sets & limits (RCTs)	
3 AND 7	6110
8 limited to "therapy (maximizes specificity)"	1039
9 NOT (animals/ not humans/)	1037

**Embase via Elsevier 27 October 2018**

**Title: benspecifika läkemedel**

Manuell granskning för studier på män

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de	246,659
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw	384,039
1 OR 2	462,981
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
'alendronic acid'/exp OR 'denosumab'/de OR 'parathyroid hormone[1-34]'/de OR 'zoledronic acid'/de OR 'risedronic acid'/de	35,354
(alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti	9,556
(Fosamax OR alenat OR fosavance OR adrovanse OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti	172
4 OR 5 OR 6	
Combined sets & Limits (Filter:	
3 AND 7	20,308
#3 AND #7 AND [randomized controlled trial]/lim	1,667

Search terms	Items found
9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1,655
#9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ([[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	1,566

**Cochrane Library via Wiley 27 October 2018 (CENTRAL)**

**Title: bisphosphonates**

**Manuell granskning för studier på män**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw	34324
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
(alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti,ab,kw	3308
(Fosamax OR alenat OR fosavance OR adrovanse OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti,ab,kw	74
2 OR 3	3308
Combined sets	
1 AND 4	2585
5 NOT (pubmed:an OR Embase:an)	Central/445



## Referenser

1. Liberman, UA, Weiss, SR, Broll, J, Minne, HW, Quan, H, Bell, NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1995; 333(22):1437-43.
2. Black, DM, Cummings, SR, Thompson, D. The effect of alendronate on rates of vertebral and non-vertebral fractures in women with vertebral fractures: preliminary results of the fracture intervention trial. *Osteoporos-int*. 1996; 6 Suppl 1:94.
3. Reginster, J, Minne, HW, Sorensen, OH, Hooper, M, Roux, C, Brandi, ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int*. 2000; 11(1):83-91.
4. Harris, ST, Watts, NB, Genant, HK, McKeever, CD, Hangartner, T, Keller, M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Jama*. 1999; 282(14):1344-52.
5. Lyles, KW, Colon-Emeric, CS, Magaziner, JS, Adachi, JD, Pieper, CF, Mautalen, C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(18):1799-809.
6. Black, DM, Delmas, PD, Eastell, R, Reid, IR, Boonen, S, Cauley, JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007; 356(18):1809-22.
7. FASS Vårdpersonal Risedronat.  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIld=20091105000037>
8. FASS Vårdpersonal Alendronat.  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIld=20131204000047>.
9. FASS Vårdpersonal Denosumab  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIld=20090114000052>.
10. Saito, T, Sterbenz, JM, Malay, S, Zhong, L, MacEachern, MP, Chung, KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017; 28(12):3289-300.
11. Quandt, SA, Thompson, DE, Schneider, DL, Nevitt, MC, Black, DM. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clinic proceedings*. 2005; 80(3):343-9.
12. Kanis, JA, Barton, IP, Johnell, O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporosis International*. 2005; 16(5):475-82.

13. McClung, MR, Boonen, S, Torring, O, Roux, C, Rizzoli, R, Bone, HG, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012; 27(1):211-8.
14. Wells, GA, Cranney, A, Peterson, J, Boucher, M, Shea, B, Robinson, V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):Cd001155.
15. Wells, G, Cranney, A, Peterson, J, Boucher, M, Shea, B, Robinson, V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):Cd004523.
16. Cummings, SR, San Martin, J, McClung, MR, Siris, ES, Eastell, R, Reid, IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(8):756-65.
17. Orwoll, E, Ettinger, M, Weiss, S, Miller, P, Kendler, D, Graham, J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(9):604-10.
18. Boonen, S, Orwoll, ES, Wenderoth, D, Stoner, KJ, Eusebio, R, Delmas, PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009; 24(4):719-25.
19. Boonen, S, Reginster, JY, Kaufman, JM, Lippuner, K, Zanchetta, J, Langdahl, B, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(18):1714-23.

Rad: O3:2

Tillstånd: Multipla kotfrakturer, uttalat låg bentäthet

Åtgärd: Benspecifika läkemedel: teriparatid

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Biverkningarna är dessutom få i förhållande till nyttan.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisk.

Teriparatid stimulerar benformationen och är identiskt med den biologiskt aktiva delen av bisköldkörtelhomon (PTH). Teriparatid ges som daglig injektion under huden. Preparatet är subventionerat i Sverige för behandling i 18 månader.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Hos kvinnor som genomgått klimakteriet med benskörhetsfraktur i rygg (en eller flera frakturer) ger teriparatid jämfört med placebo

- möjligen en minskning av antalet kotfrakturer (patienter med en eller flera nya kotfrakturer), riskkvot 0,35 (95 % KI, 0,22 till 0,55) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av teriparatid på antalet kotfrakturer (patienter med 2 eller flera nya kotfrakturer), (mycket låg tillförlitlighet).

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I primärstudierna som ingår i den systematiska översikten rapporterar Neer och medförfattare att 18 procent av kvinnorna som fick 40 µg teriparatid led

av illamående och huvudvärk (13 %). I placebogruppen rapporterades 8 procent av respektive biverkning ( $p < 0,001$  och  $p = 0,01$ ). Liknande resultat sågs i gruppen som fick 20 µg teriparatid. 9 procent av kvinnorna som fick 20 µg teriparatid kände yrsel, 3 procent rapporterade kramp i benen (6 % i behandlingsgruppen och 1 % i placebogruppen). Liknande resultat sågs i gruppen som fick 40 µg teriparatid. För mer kunskap om kända risker med benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis Läkemedelsverkets och FASS webbplatser[2].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

En relevant studie på teriparatid ingår i underlaget [3].

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Vi gjorde en sökning där vi sökte efter studier på män eftersom inga sådana studier framkommit. Tre studier hittades. Dessa inkluderade män med både fraktur och icke-fraktur vid baslinjen. Större studier på män saknas.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon systematisk litteraturoversikt eller hälsoekonomisk bedömning av kostnadseffektiviteten för behandling av patienter med multipla benskörhetsfrakturer i rygg med teriparatid. Utifrån Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslut om subvention för Forsteo (teriparatid) har dock en generell klassificering av kostnadseffektiviteten gjorts, samt ett resonemang om förväntad utveckling gällande kostnaden för behandling med teriparatid.

Behandlingskostnaden för teriparatid är betydligt högre än för bisfosfonater och denosumab. Läkemedelskostnaden för en årsbehandling med teriparatid är cirka 20 000 - 45 000 kronor<sup>165</sup>, för generisk alendronat cirka 300-400 kronor, och för zoledronsyra för infusion cirka 3300 kronor<sup>166</sup> (kostnader för administrering på sjukhus kan tillkomma), och för denosumab cirka 4 500 kronor.

Två biosimilarer till Forsteo ingår i högkostnadsskyddet sedan hösten 2019, och syntetiskt teriparatid sedan hösten 2020, och kostnaden för teriparatid kan därmed förväntas sjunka i och med att konkurrens mellan dessa läkemedel uppstår. För ett läkemedel som konkurrensutsätts sjunker priset i allmänhet med knappt 50 procent efter 6 månader, och med cirka 65% efter två år med konkurrens (se TLV.se<sup>167</sup>).

TLV har bedömt att Forsteo (teriparatid) är kostnadseffektivt för en begränsad population<sup>168</sup>. Begränsningen innebär att Forsteo subventioneras som

<sup>165</sup> Försäljningspris på apotek för olika teriparatid-läkemedel enligt TLV:s fastställda priser hösten 2020.

<sup>166</sup> Angivet pris är försäljningspris på apotek inom högkostnadsskyddet. Dock ges denna behandling ofta som rekvisitionsläkemedel på sjukhus, och priset kan då vara ett annat än det angivna.

<sup>167</sup> Det svenska periodens vara-systemet – En analys av prisdynamiken på marknaden för utbytbara läkemedel. [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac34e18/1520414175582/Rapport\\_det\\_svenska\\_periodens\\_vara\\_systemet.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac34e18/1520414175582/Rapport_det_svenska_periodens_vara_systemet.pdf)

<sup>168</sup> Subventioneras endast för som mest 18 månaders behandling och enbart vid behandling av begränsade grupper av patienter. Grupperna begränsas på följande sätt: 1) Som förstahandbehandling endast för: a) patienter som har T-score mindre än -3 och har haft minst två kliniska kotfrakturer samt efter utredning bedöms ha en mycket hög risk för ny kotfraktur. b) patienter med T-score mindre än -2,5 och har haft minst en klinisk kotfraktur och som kommer att behandlas med glukokortikoider i minst 6 månader med en dos motsvarande minst 5 mg prednisolon per dygn. 2) Som andra- eller tredjehandsbehandling vid T-score mindre än -2,5 och då: a) patienten haft minst en klinisk kotfraktur och

längst för 18 månaders behandling, och enbart vid behandling av patienter med ett T-score på -2,5 eller lägre. För patienter där annan behandling inte är lämplig eller har gett otillräckligt resultat (andra- eller tredjehandsbehandling), bedöms kostnadseffektiviteten till cirka 220 000 - 550 000 kr per QALY (jämfört med ingen behandling). För patienter där alendronsyra är ett reellt behandlingsalternativ ligger kostanden per QALY på omkring 1 miljon kronor för behandling med Forsteo i jämförelse (förstahandsbehandling).

Sammanfattningsvis bedömer Socialstyrelsen att teriparatid har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med ingen behandling, det vill säga för patienter där annan benskörhetsbehandling inte är lämplig. För patienter som tolererar och får effekt av annan benskörhetsbehandling, såsom exempelvis alendronat, zoledronsyra eller denosumab, bedöms däremot att behandling med teriparatid har en hög eller mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

---

det dokumenterats att patienten på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar annan benskörhetsbehandling, eller b) patienten under pågående behandling med annat benskörhetsläkemedel drabbats av minst två kliniska kotfrakturer.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal systematiska översikter	Totalt antal inkluderade studier
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 172	
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	54	
Systematiska översikter/RCT-studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 systematisk översikt (hög risk för systematiska fel) [1]. I den systematiska översikten ingår 1 studie med teripatide [3].	1

## Tabellering av inkluderade studier

Author, year reference	Methods	Participants	Interventions	Fractures at baseline	Outcome/Results	Risk of bias (SBU)	Notes
Neer, 2001 [3]	Randomised controlled study	<p>1,637 postmenopausal women at 99 centers in 17 countries (mean age, 69–71) with a period of at least 5 years since menopause, and with at least 1 moderate or 2 mild atraumatic vertebral fractures on radiographs of the thoracic and lumbar spine, and an ambulatory status</p> <p>For women with fewer than 2 moderate fractures, a value for bone mineral density of the hip or lumbar spine that was at least 1 SD below the mean value in normal premenopausal white women</p>	<p>I: Teriparatide C: Placebo</p> <p>The women gave themselves daily injections of placebo for 2 weeks and were then randomly assigned to receive placebo or 20 or 40 µg of recombinant human parathyroid hormone (1–34) in a regimen of daily, self-administered injections</p>	<p>At least 1 moderate or 2 mild atraumatic vertebral fractures on radiographs of the thoracic and lumbar spine, and an ambulatory status</p> <p>For women with fewer than 2 moderate fractures, an additional criterion for enrollment was a value for bone mineral density of the hip or lumbar</p>	<p>New vertebral fractures occurred in 14 percent of the women in the placebo group and in 5 percent and 4 percent, respectively, of the women in the 20 µg and 40 µg parathyroid hormone groups; the respective relative risks of fracture in the 20 µg and 40 µg groups, as compared with the placebo group, were 0.35 and 0.31 (95% CI, 0.22 to 0.55 and 0.19 to 0.50).</p> <p>New non-vertebral fra-</p>	Some concerns <sup>169</sup>	

<sup>169</sup> Unclear randomisation procedure. Missing data.

			spine that was at least 1 SD below the mean value in normal premenopausal white women (age range, 20–35)	gility fractures occurred in 6 percent of the women in the placebo group and in 3 percent of those in each parathyroid hormone group (relative risk, 0.47 and 0.46, respectively (95% CI, 0.25 to 0.88 and 0.25 to 0.86).	
--	--	--	--	---	--



## Summering av effekt och evidensstyrka

Intervention	Kön	Effektmått	Antal event/deltagare (antal studier) [referens]	Effekt (95 % KI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Teriparatide	Kvinnor	≥1 kotfraktur	86/892 (1)[3]	Relativ risk 0,35 (0,22 till 0,55)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○ Minskning av kotfraktur	Risk för snedvridning (-2) <sup>1</sup>	
Teriparatide	Kvinnor	>1 kotfraktur	27/892 (1)[3]	Relative risk 0,23 (0,09 till 0,60)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Risk för snedvridning (-2) <sup>1</sup> Precision (-1) <sup>5</sup>	

<sup>1</sup>Oklar randomisering och ej fullständigt rapporterad data.

<sup>5</sup>Få observationer/händelser.

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoporosis		
	'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
	('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or 'decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
	1 OR 2	159136
Systematic review		
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits		
	(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets		
	3 AND 4	3873
	7 NOT 5	3849
	8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms		Items found
Population: Osteoporosis		
	[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
	("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or "decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
	1 OR 2	17490
Combined sets		
		CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297

Medline via OvidSP 27 September 2018

Title: benspecifika läkemedel.

### Manuell granskning för studier på män

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/	29515
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf.	269041
1 OR 2	306123
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
"Alendronate"/ OR "Denosumab"/ OR "Teriparatide"/ OR "zoledronic acid".nm OR "Risedronate Sodium"/	9600
(alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate),ti,ab limited to "pubmed not medline"	803
("zoledronic acid").ti,ab OR (Fosamax OR alenat OR fosavance OR adrovanse OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo).ti,ab	3365
4 OR 5 OR 6	11454
Combined sets & limits (RCTs)	
3 AND 7	6110
8 limited to "therapy (maximizes specificity)"	1039
9 NOT (animals/ not humans/)	1037

Embase via Elsevier 27 October 2018

Title: benspecifika läkemedel

### Manuell granskning för studier på män

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de	246,659
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw	384,039
1 OR 2	462,981
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
'alendronic acid'/exp OR 'denosumab'/de OR 'parathyroid hormone[1-34]'/de OR 'zoledronic acid'/de OR 'risedronic acid'/de	35,354
(alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti	9,556
(Fosamax OR alenat OR fosavance OR adrovanse OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti	172
4 OR 5 OR 6	
Combined sets & Limits (Filter:	
3 AND 7	20,308
#3 AND #7 AND [randomized controlled trial]/lim	1,667
9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1,655

Search terms	Items found
#9 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	1,566

Cochrane Library via Wiley 27 October 2018 (CENTRAL)

Title: bisphosphonates

### Manuell granskning för studier på män

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporos* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw	34324
Intervention: alendronate, denosumab, teriparatide, zoledronic acid, risedronate	
(alendronate OR denosumab OR teriparatide OR risedronate OR "zoledronic acid"):ti,ab,kw	3308
(Fosamax OR alenat OR fosavance OR adroavance OR tridepos OR "optinate septimum" OR aclasta OR prolia OR forsteo):ti,ab,kw	74
2 OR 3	3308
Combined sets	
1 AND 4	2585
5 NOT (pubmed:an OR Embase:an)	Central/445

### Referenser

1. Saito, T, Sterbenz, JM, Malay, S, Zhong, L, MacEachern, MP, Chung, KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017; 28(12):3289-300.
2. FASS Vårdpersonal Teriparatide  
<https://www.fass.se/LIF/result?query=Teriparatide&userType=0>.
3. Neer, RM, Arnaud, CD, Zanchetta, JR, Prince, R, Gaich, GA, Reginster, JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2001; 344(19):1434-41.

Rad: O3:3

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning utan dokumenterad brist på kalcium eller D-vitamin hos personer som inte behandlas med systemiskt kortison eller benspecifika läkemedel mot osteoporos

Åtgärd: Kalcium och D-vitamin

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden har ingen effekt och ger dessutom biverkningar.  
Kommentar: Effekten har framför allt studerats på kvinnor.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

För att benmetabolismen ska fungera bra behövs adekvata nivåer av kalcium och vitamin D i kroppen. Vitamin D är nödvändigt för att bibehålla kalciumbalansen och ett friskt skelett. I den åldrande populationen ökar risken för brist på vitamin D och sekundär hyperparathyroidism, särskilt för dem som inte vistas utomhus (vitamin D bildas huvudsakligen via UV-bestrålning av huden) samt vid otillräcklig nutrition. Efter 80-års ålder ökar förekomsten av brist på vitamin D.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Hos personer (83–93 % kvinnor) med förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning utan dokumenterad brist på kalcium eller D-vitamin och som inte behandlas med systemiskt kortison eller benspecifika läkemedel mot

osteoporos ger behandling med kalcium och D-vitamin jämfört med placebo eller ingen behandling

- troligen ingen effekt på totala antal frakturer, riskkvot, RR, 95 % KI 0,90(0,78-1,04) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen ingen effekt på frakturer (förutom kotfrakturer), RR 95 % KI 0,88(0,75-1,03) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen ingen effekt på höftfraktur, RR 95 % KI 1,09(0,85-1,39) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen ingen effekt på kotfrakturer, RR 95 % KI 0,63(0,29-1,40) (låg tillförlitlighet).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I en av de inkluderade studierna rapporterades biverkningarna förstoppning, obehag i övre delen av buken (epigastric distress) och hyperkalcemi [1]. I en av studierna var den största orsaken till att patienter avbröt studien gastrointestinala symtom. Illamående och hudutslag var andra biverkningar som rapporterades [2]. I en studie rapporterades en liten men signifikant ökning av njursten [3]. I två av studierna skriver man att biverkningarna var få och de skiljde sig inte mellan dem som fick behandling och dem som fick placebo [4, 5]. Doserna för kalcium varierade mellan 500 och 1 200 mg/dag och vitamin D-doserna varierade mellan 400 och 4000 IE/dag. I en studie gavs 300 000 IE som engångsdos.

Vi har kännedom om en systematisk översikt där man studerat biverkningar av kalcium och vitamin D. I den systematiska översikten ses inga skillnader vad gäller dödlighet i de olika grupperna. Däremot ses en statistiskt signifikant ökning av njursten i gruppen som behandlats med kalcium och vitamin D [6]. Samtliga studier som ingår i den systematiska översikten som beskriver biverkningar [6] ingår även i den systematiska översikt som ligger till grund för underlaget om effekt [7]. Biverkningar finns även beskrivna i en produktresumé (SPC)[8].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt som innehåller åtta randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 17 927 personer för effektmått höftfraktur, 6 764 personer för effektmått frakturer (förutom kotfraktur), 6 140 personer för effektmått kotfrakturer och 10 064 personer för effektmått totala antal frakturer. Patienterna är 50 år eller äldre. De inkluderade studier som mätt kalcium och vitamin D vid baslinjen har angett nivåer mellan 27,5 till 75 nmol/l och ett kalciumintag på 730 till 1 500 mg/dag.

Den systematiska översikten som ligger till grund för underlaget har inte redovisat några biverkningar därför har biverkningar som tas upp i de inkluderade primärstudierna redovisats. Dessa resultat har inte evidensgraderats.

I studierna är majoriteten av deltagarna kvinnor vilket gör att det inte går att uttala sig om evidensen för män.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 172
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	80
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Utfallsmått	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Zhao, 2017 [7]	Systematic review including 33 RCT's (8 RCT's on calcium and vitamin D)	Community-dwelling adults older than 50 years	I: Calcium 500–1 500 mg/day, vitamin D 400–1 000 IE/day (except in Harwood et al, 2004 (300 000 IE once)  C: Placebo or no treatment	Hip fracture was defined as the primary outcome. Secondary outcomes were non-vertebral fracture, vertebral fracture, and total fracture.	Some concerns	In the included studies, the majority of participants are women.

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Risk ratio (M-H, Fixed 95% CI) <sup>170</sup>	Evidensstyrka <sup>171</sup>	Avdrag enligt GRADE <sup>1</sup>	Kommentar
Höftfraktur	I: Kalcium 0,5 – 1,0 g plus vitamin D 400 - 800 IE/dag. Förutom i Harwood et al, 2004 300 000 IE engångsdos  C: Dubbel placebo	17 927 varav 17 062 <sup>172</sup> kvinnor (7)(1) Antal frakturer: 254	1,09 (0,85–1,39)	Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○)	Överförbarhet (-) <sup>173</sup> Studiekvalitet (-) <sup>172</sup>	I studierna är majoriteten av deltagarna kvinnor vilket gör det att det inte går att uttala sig om evidensen för män.  Den systematiska översikten har inte tittat på tillförlitligheten i sammanvägda resultatet med GRADE eller liknande metod.  Inkluderade studier enligt Zhao: I några studier mättes inte koncentrationer av serum 25-hydroxyvitamin D vid studiestart för alla patienter <sup>174</sup> . Resultatet skulle kunna ändras om alla deltagares nivåer hade mätts. Några RCT-studier hade låg kvalitet då de t.ex. inte gav information om allokering.  Zhao bedömer att resultatet i metaanalysen visar att kalcium plus vitamin D inte var signifikant associerade med lägre incident av höftfraktur hos äldre hemmaboende personer.
Frakturer (förutom kotfrakturer)	I: Kalcium 0,5 – 1,0 g plus vitamin D 400 - 800 IE/dag	6764 varav 6 112 kvinnor (6)(1) Antal frakturer: 553	0,88 (0,75–1,03)	Det sammanvägda resultatet har	Överförbarhet (-) <sup>174</sup> Studiekvalitet (-) <sup>174</sup>	Zhao kommer fram till att resultatet i metaanalysen visar att kalcium plus vitamin D inte var signifikant associerade med lägre incident av frakturer (förutom kotfrakturer) hos äldre hemmaboende personer.

<sup>170</sup>SBU skulle använt randomeffect model p.g.a. olikheter inom och mellan studier men den systematiska översikten använder fixed model vilket påverkar konfidensintervallets bredd.

<sup>171</sup>SBU:s evidensgradering av evidensstyrkan baseras på Zhaos et al kvalitetsbedömning av de inkluderade primärstudierna.

<sup>172</sup>I en inkluderad studie (Avenell, 2004) i metaanalysen framgår inte hur många som var män respektive kvinnor (totalt antal 35).

<sup>173</sup>Populationen består övervägande av kvinnor som kanske inte helt representerar den svenska populationen. Det fanns ett bortfall i några studier vilket Zhao bedömde gav hög risk för snedvridning. Tillsammans blev detta ett avdrag på -1.

<sup>174</sup>SBU:s kommentar: I de studier där man inte mäter koncentrationer av serum 25-hydroxyvitamin D vid studiestart skulle populationen kunna ha haft låga vitamin D-värden vilket skulle kunna resultera i mer sannolik fraktur-reduktion. Om fler med vitamin D-brist ingår i studien hade det snarare stärkt resultatet att kalcium och vitamin D inte ger någon effekt för denna population.

Effektmått	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Risk ratio (M-H, Fixed 95% CI) <sup>170</sup>	Evidensstyrka <sup>171</sup>	Avdrag enligt GRADE <sup>1</sup>	Kommentar
	Förutom i Harwood et al, 2004 300 000 IE engångsdos  C: Dubbel placebo			måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○)		
Kotfraktur	I: Kalcium 1 g/dag plus vitamin D 800 IE/dag	6 140 varav 5 664 kvinnor (3)(1) Antal frakturer: 24	0,63 (0,29–1,40)	Det sammanvägda resultatet har lågtillförlitlighet (⊕⊕○○)	Överförbarhet (-) <sup>5</sup> Studiekvalitet (-) <sup>5</sup> Precision (-) <sup>175</sup>	Zhao kommer fram till att resultatet i metaanalysen visar att kalcium plus vitamin D inte var signifikant associerade med lägre incident av kotfrakturer hos äldre hemmaboende personer.
Totala frakturer	I: Kalcium 0,6 - 1,5 g/dag plus vitamin D 600 – 1000 IE/dag Förutom i Harwood et al, 2004 300 000 IE engångsdos  C: Dubbel placebo	10 064 varav 9 569 kvinnor (8)(1) Antal frakturer: 693	0,90(0,78–1,04)	Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○)	Överförbarhet (-) <sup>5</sup> Studiekvalitet (-) <sup>5</sup>	Zhao kommer fram till att resultatet i metaanalysen visar att kalcium plus vitamin D inte var signifikant associerade med lägre incident av totala antalet frakturer hos äldre hemmaboende personer.

<sup>175</sup>Brett konfidensintervall.

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "femoral neck fracture*[Title] or "femoral neck fracture*[Other Term] "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "femoral neck fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
1 OR 2	159136
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297

## Referenser

1. Dawson-Hughes, B, Harris, SS, Krall, EA, Dallal, GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 1997; 337(10):670-6.
2. Salovaara, K, Tuppurainen, M, Karkkainen, M, Rikkonen, T, Sandini, L, Sirola, J, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(7):1487-95.
3. Jackson, RD, LaCroix, AZ, Gass, M, Wallace, RB, Robbins, J, Lewis, CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(7):669-83.
4. Grant, AM, Avenell, A, Campbell, MK, McDonald, AM, MacLennan, GS, McPherson, GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005; 365(9471):1621-8.
5. Harwood, RH, Sahota, O, Gaynor, K, Masud, T, Hosking, DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age and ageing*. 2004; 33(1):45-51.
6. Kahwati, LC, Weber, RP, Pan, H, Gourlay, M, LeBlanc, E, Coker-Schwimmer, M, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018; 319(15):1600-12.
7. Zhao, JG, Zeng, XT, Wang, J, Liu, L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2017; 318(24):2466-82.
8. <https://www.fass.se/LIF/startpage?userType=0>.

Rad: O3:4

Tillstånd: Förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning hos personer som sällan vistas utomhus

Åtgärd: Kalcium och D-vitamin

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden har en liten effekt på att minska antalet benskörhetsfrakturer.											
Kommentar: Riskgrupper identifieras med provtagning.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

För att benmetabolismen ska fungera bra behövs adekvata nivåer av kalcium och vitamin D i kroppen. Vitamin D är nödvändigt för bibehållande av kalciumbalansen och ett friskt skelett. I den åldrande populationen ökar risken för brist på vitamin D och sekundär hyperparatyreodism, särskilt för dem som inte vistas utomhus (vitamin D bildas huvudsakligen via UV-bestrålning av huden) samt vid otillräcklig nutrition. Efter 80-års ålder ökar förekomsten av brist på vitamin D.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Hos personer med förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning med en medelålder på över 80 som sällan vistas utomhus ger behandling med kalcium och D-vitamin jämfört med placebo

- möjligen liten minskning av frakturer (förutom kotfrakturer), riskkvot, RR, 0,85 (0,74–0,98) (låg tillförlitlighet)
- möjligen liten minskning av höftfrakturer, RR 0,75 (0,62–0,92) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om bentätheten (BMD) i lårbenshalsen ökade jämfört med placebo förändring av BMD från behandlingsstart (mycket låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Studierna är utförda av samma forskargrupp. I dessa studier är endast franska kvinnor inkluderade vilket gör att överförbarheten till svenska män och kvinnor kan vara begränsad då det kan finnas olikhet i genetik, frakturincidens (Sverige har högre incidens av höftfrakturer), franska kvinnor har något högre livslängd vilket talar för att kanske både gener och levnadsvanor är lite olika. Kvinnor i södra Europa har i flera studier något lägre nivåer av serum 25-hydroxyvitamin D koncentrationer, kosten ser inte lika ut för kvinnor i Frankrike jämfört med Sverige.

Boendeformen i studierna kan skilja sig från varandra då populationen i den ena studien uppges bo på sjukhem och i den andra på serviceboende.

I studierna är samtliga deltagare kvinnor vilket gör det att det inte går att uttala sig om evidensen hos populationen män.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I studierna nämns illamående, diarré, buksmärta samt hyperkalcemi (förhöjt kalcium i serum) som biverkningar på kalcium och vitamin D. I studierna sågs ingen ökad förekomst av njursten, det har dock inte redovisats hur detta har undersökts.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 2 studier, varav 0 är systematiska översikter och 2 är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 3 853 personer för effektmåttet höftfraktur, 3 853 personer för effektmåttet frakturer (förutom kotfraktur) och 170 personer för bentäthet i höft.

Inga pågående studier har identifierats.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Det nämns inte i studierna om de som hade lägsta vitamin D nivåer hade störst nytta av interventionen.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I oktober 2018 gjordes en kompletterande sökning efter primärstudier.

Beskrivning	Antal systematiska översikter	Antal primärstudier
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4172	1471
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	39	2
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	2

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal händelser	Utfall/Resultat	Risk för systematiska fel (bias)
Chapuy, 1992 [1]	Random allocation. Allocation concealment details following clarification from author Blinding of assessors unclear 2303 of 3270 completed, 3 years	France 3270 women aged 69 to 106 years (mean 84, SD6) living in nursing homes or apartment houses for the elderly Inclusion criteria: ambulant, life expectancy of at least 18 months. Previous fracture and thiazide usage not excluded Disease exclusions: "serious medical	1. Calcium 1.2 g plus vitamin D3 800 IU orally daily Randomized 1634 women, 877 completed 18 months  2. Double placebo Randomized 1636 women, 888 completed 18 months Treatment period 18 months.	Hip fracture (n/N) Vitamin D + calcium: 137/1634 Control: 178/1636  Non-vertebral fracture (n/N) Vitamin D + calcium: 255/1634 Control: 308/1636	Hip fractures 0,77[0.62,0.95] MH Fixed, 95% CI  Non-vertebral fractures 0.83[0.71, 0.96] MH Fixed, 95% CI  Femoral BMD changes n=27 active treatment (+2.9 ± 6.4%) and n=29 placebo (+1.8 ± 9.4%) P value 0.036	Random sequence generation (selection bias)  Allocation concealment (selection bias)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal händelser	Uffall/Resultat	Risk för systematiska fel (bias)
Chapuy, 2002 [2]	Random allocation. No further details provided Double-masked, placebo-controlled study, blinding of outcome assessors not confirmed	Residents of 55 apartment houses for elderly people, in France 610 women, mean age 85 years Inclusion criteria: ambulatory (able to walk indoors with cane or walker), life expectancy of at least 24 months Disease exclusions: intestinal malabsorption, hypercalcaemia (serum calcium > 2.63 mmol/L), chronic renal failure (serum creatinine > 150 µmol/L) Drug exclusions: received drugs known to alter bonemetabolism, such as corticosteroids, anticonvulsants or a high dose of thyroxine, in the past year. Fluoride salts (> 3 months)	I: Calcium 1200 mg and vitamin D3 800 IU daily  C: placebo	Hip fracture (n/N) Vitamin D + calcium: 27/389 Control: 21/194  Non-vertebral fracture (n/N) Vitamin D + calcium: 69/389 Control: 34/194	Number of persons sustaining new hip fracture 137/1634 0.64[0,37,1.10] MH Fixed, 95% CI  Number of persons sustaining new non-vertebral fracture 1.01 [0.70,1.47] MH Fixed, 95% CI  Changes BMD of femoral neck BMD after 24 months in 79 treatment (mean -1,2% SD=7.4 and 35 placebo (-4.5% SD=7.1)	Random sequence generation (selection bias)  Allocation concealment (selection bias)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal händelser	Ufall/Resultat	Risk för systematiska fel (bias)
		, bisphosphonates, calcitonin (> 1 month), cal				

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Risk ratio (M-H, Random 95% CI)	Procent förändring av BMD från behandlingsstart (Random 95% CI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Höftfraktur	I: Kalcium 1,2 g plus vitamin D3 800 IU oral daglig dos C: placebo	3 853 (2) [1,2]	0.75 (0.62–0.92)		Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕○○)	Överförbarhet (-1) <sup>176</sup> Studiekvalitet (-1) <sup>177</sup>	Endast kvinnor är studerade.
Frakturer (förutom kotfraktur)	I: Kalcium 1,2 g plus vitamin D3 800 IU oral daglig dos C: placebo	3853 (2) [1,2]	0.85 (0.74.0.98)		Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet (⊕⊕○○)	Överförbarhet (-1) <sup>176</sup> Studiekvalitet (-1) <sup>177</sup>	Endast kvinnor är studerade.
Bentätheten i lårbenshalsen	I: Kalcium 1,2 g plus vitamin D3 800 IU	170 (2) [1,2]		2.60 (0.24, 4.96)	Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Överförbarhet (-1) <sup>176</sup> Studiekvalitet (-1) <sup>177</sup> Precision (-1) <sup>178</sup>	Endast kvinnor är studerade.

<sup>176</sup> Studierna endast utförda i Frankrike med en och samma forskargrupp på endast kvinnor. Studierna är från 1992 respektive 2002 och populationen kan ha ändrats

<sup>177</sup> Oklar randomisering

<sup>178</sup> Subgruppen har få patienter (få observationer)

Effektmått	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Risk ratio (M-H, Random 95% CI)	Procent förändring av BMD från behandlingsstart (Random 95% CI)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
	oral daglig dos C: placebo						

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "femoral neck fracture*[Title] or "femoral neck fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "femoral neck fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756

**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
1 OR 2	159136
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297

**Cochrane Library via Wiley 20 August 2018 (CDSR, DARE & CENTRAL)**

**Title: Personer >80 år som sällan vistas utomhus – behandling med kalcium samt vitamin D**

Search terms	Items found
Population: personer >80 år (som sällan vistas utomhus) [mh "AGED, 80 AND OVER"] or [Mh "Frail Elderly"] (oldest old or nonagenarian* or octogenarian* or centenarian* or elderly):ti,ab,kw 1 OR 2	883 28186 28420
Intervention: behandling med både kalcium och vitamin D ([mh "Vitamin D"] or [mh "Vitamin D Deficiency"/TH]) AND [mh "Calcium, Dietary"] ((vitamin D* OR cholecalciferol) AND calcium):ti,ab,kw 4 OR 5	399 4683 4709
Combined sets 3 AND 6 7 NOT (pubmed:an OR Embase:an)	CDSR/5 Trials/42

**Embase via Elsevier 16 August 2018**

**Title: Personer >80 år som sällan vistas utomhus – behandling med kalcium samt vitamin D**

Search terms	Items found
Population: personer >80 år (som sällan vistas utomhus) 'very elderly'/de or 'frail elderly'/de (oldest old OR nonagenarian* OR octogenarian* OR centenarian* OR elderly):ti,ab,kw 1 OR 2	89,788 266,978 340,658
Intervention: behandling med både kalcium och vitamin D ('vitamin D'/exp or 'vitamin d deficiency'/exp/dm_dt,dm_th ) AND ('calcium'/de or 'calcium intake'/de) (('vitamin D' or 'vitamin D2' or 'vitamin D3' or cholecalciferol) AND calcium):ti,ab,kw 4 OR 5	38,073 27,430 47,607
Outcome: incidens osteoporosfrakturer 'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de ((bone NEXT/1 densit*) or ("bone loss*") OR decalcification or fall or falls or falling or ("accidental fall*") or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw 7 OR 8	204,667 299,637 375,780
Combined sets 3 AND 6 AND 9	1,971
Combined sets, limited to systematic reviews 10 AND ('systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR [cochrane review]/lim OR ((systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or meta-analy*):ti,ab,kw)) 11 NOT ('editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	124 123
Combined sets, limited to randomised controlled trials and other trials 10 AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR RCT OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR	689

Search terms	Items found
"randomly allocated" OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR "case report" OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	

### Medline via OvidSP August 15, 2018

#### Title: Personer >80 år som sällan vistas utomhus – behandling med kalcium samt vitamin D

Search terms	Items found
Population: personer >80 år (som sällan vistas utomhus)	
"AGED, 80 AND OVER"/ or "Frail Elderly"/	814507
(oldest old or nonagenarian* or octogenarian* or centenarian* or elderly).ti,ab,kf.	228620
1 or 2	963188
Intervention: behandling med både kalcium och vitamin D	
(exp Vitamin D/ or Vitamin D Deficiency/th) AND Calcium, Dietary/	2831
((vitamin D* OR cholecalciferol) AND calcium).ti,ab,kf.	20069
8 or 9	21023
Outcome: incidens osteoporosfrakturer	
exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/	128995
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti,ab,kf.	267866
11 or 12	304830
Combined sets and limits	
7 AND 10 AND 13	140
3 AND 10 AND 13	1487
15 AND limited to (danish or english or norwegian or swedish)	1336
16 AND systematic SB	92
16 AND limited to "therapy (maximizes sensitivity)"	939

### Referenser

1. Chapuy, MC, Arlot, ME, Duboeuf, F, Brun, J, Crouzet, B, Arnaud, S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New England Journal of Medicine*. 327(23):1637-42.
2. Chapuy, MC, Pamphile, R, Paris, E, Kempf, C, Schlichting, M, Arnaud, S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporosis International*. 13(3):257-64.



Rad: O3:5

Tillstånd: Kvinnor i postmenopausal ålder med systemisk kortisonbehandling eller äldre män med systemisk kortisonbehandling

Åtgärd: Benspecifika läkemedel

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden ökar bentätheten. Biverkningarna är dessutom få i förhållande till nyttan.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Vid osteopeni är tillståndet mindre uttalat men mängden benmassa har minskat. Vid bentäthetsmätning definierar man osteopeni och osteoporos i jämförelse med bentätheten hos en frisk, ung individ. Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

Åtgärden avser benspecifika läkemedel såsom bisfosfonater (alendronat, risedronat, zoledronsyra), denosumab och teriparatid. Bisfosfonater och denosumab hämmar osteoklasterna och därmed minskar nedbrytningen av skelettet (antiresorptiv effekt). Bisfosfonater ges antingen som peroral behandling, oftast som veckotablett, eller som intravenös infusion. Denosumab är en antikropp som ges som injektion under huden var sjätte månad. Teriparatid är en parathormonanalogue som ges som daglig injektion under huden.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid behandling av kvinnor i postmenopausal ålder med systemisk kortisonbehandling, eller av äldre män med systemisk kortisonbehandling, ger **bisfosfonater (alendronat och risedronat)** jämfört med placebo

- troligen en ökning av bentäthet i ländryggen, standardiserat medelvärde (SMD) 3,50 % (95 % KI, 2,90 till 4,10) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en ökning av bentäthet i lårbenshals, SMD 2,06 % (95 % KI, 1,45 till 2,68) (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om bisfosfonater minskar risken för kotfraktur eller frakturer (förutom kotfraktur) hos äldre män och postmenopausala kvinnor med systemisk kortisonbehandling (mycket låg tillförlitlighet).

Inga studier har identifierats för äldre män och postmenopausala kvinnor med systemisk kortisonbehandling och som behandlats med teriparatid och denosumab som studerar utfallsmåttet fraktur.

#### Kommentar

De inkluderade studiernas deltagare består både av män och pre- och postmenopausala kvinnor, antalet patienter för varje utfall är inte stort (1 245–2 045 personer) och behandlingstiden är relativt kortvarig (24 månader) vilket kan ha betydelse för utfallet.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter. Biverkningar rapporterades mestadels som något som gav upphov till sjukhusvård (det är inte specificerat vad som orsakade detta) och var livshotande eller dödligt. I en studie definierades biverkningar som något som ledde till att patienten inte kunde utföra normala aktiviteter. Få studier gav detaljer om vilken typ av biverkningar som uppstod. För mer kunskap om kända risker vid användning av benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis läkemedelsverkets och FASS webbplatser [1, 2].

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt som studerar bisfosfonater. Slutsatserna baseras på 1 343 personer för kotfraktur, 1 245 personer för fraktur (förutom kotfraktur), 2 042 personer för bentäthet i ländrygg och 1 665 personer för bentäthet i lårbenshals.

Inga pågående studier har identifierats.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Inga studier har identifierats som studerat teriparatid eller denosumab jämfört med kontroll. Vi har kännedom om en studie som studerat teriparatid jämfört med alendronat [3] och en studie som har jämfört denosumab med risedronat [4], men dessa ingår inte i underlaget eftersom de inte har jämfört med placebo.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning av kostnadseffektiviteten för behandling med benspecifika läkemedel. Utifrån Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) beslut om subvention för läkemedel i denna grupp har dock en generell klassificering av kostnadseffektiviteten hos ingående läkemedel gjorts, samt ett resonemang om förväntad utveckling gällande kostnaden för behandling med teriparatid.

Behandlingskostnaden för teriparatid är betydligt högre än för bisfosfonater och denosumab. Läkemedelskostnaden för en årsbehandling med teriparatid är cirka 20 000 – 45 000 kronor<sup>179</sup>, för generisk alendronat cirka 300-400 kronor, för zoledronsyra för infusion cirka 3300 kronor<sup>180</sup> (kostnader för administrering på sjukhus kan tillkomma), och för denosumab cirka 4 500 kronor.

Två biosimilarer till Forsteo ingår i högkostnadsskyddet sedan hösten 2019, och syntetiskt teriparatid sedan hösten 2020, och kostnaden för teriparatid kan därmed förväntas sjunka i och med att konkurrens mellan dessa läkemedel uppstår. För ett läkemedel som konkurrensutsätts sjunker priset i allmänhet med knappt 50 procent efter 6 månader, och med cirka 65% efter två år med konkurrens (se TLV.se<sup>181</sup>).

TLV har beslutat att inkludera Prolia (denosumab) och Forsteo (teriparatid) i den svenska läkemedelsförmånen, båda med begränsad subvention. Olika preparat av bisfosfonater, inklusive generika, ingår i läkemedelsförmånen med generell subvention.

Prolia (denosumab) subventioneras endast vid behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor och hos män som löper ökad risk för frakturer och där behandling med alendronsyra inte är lämplig, samt behandling av benförlust på grund av antihormonell behandling hos män med prostatacancer som löper ökad risk för frakturer. TLV har bedömt att kostnadseffektiviteten för den grupp där alendronsyra inte är lämplig uppgår till cirka 175 000 kronor per QALY (jämfört med ingen behandling).

TLV har bedömt att Forsteo (teriparatid) är kostnadseffektivt för en begränsad population<sup>182</sup>. Begränsningen innebär att Forsteo subventioneras som längst för 18 månaders behandling, och enbart vid behandling av patienter med ett T-score på -2,5 eller lägre. För patienter där annan behandling inte är lämplig eller har gett otillräckligt resultat (andra- eller tredjehandsbehandling), bedöms kostnadseffektiviteten till cirka 220 000 - 550 000 kr per QALY (jämfört med ingen behandling). För patienter där alendronsyra är ett reellt behandlingsalternativ ligger kostanden per QALY på omkring 1 miljon kronor för behandling med Forsteo i jämförelse (förstahandsbehandling).

Sammanfattningsvis bedömer Socialstyrelsen att teriparatid och denosumab har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med ingen behandling, det vill säga för patienter där annan behandling inte är

---

<sup>179</sup> Försäljningspris på apotek för olika teriparatid-läkemedel enligt TLV:s fastställda priser hösten 2020.

<sup>180</sup> Angivet pris är försäljningspris på apotek inom högkostnadsskyddet. Dock ges denna behandling ofta som rekvisitionsläkemedel på sjukhus, och priset kan då vara ett annat än det angivna.

<sup>181</sup> Det svenska periodens vara-systemet – En analys av prisdynamiken på marknaden för utbytbara läkemedel. [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac34e18/1520414175582/Rapport\\_det\\_svenska\\_periodens\\_vara\\_systemet.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac34e18/1520414175582/Rapport_det_svenska_periodens_vara_systemet.pdf)

<sup>182</sup> Subventioneras endast för som mest 18 månaders behandling och enbart vid behandling av begränsade grupper av patienter. Grupperna begränsas på följande sätt: 1) Som förstahandsbehandling endast för: a) patienter som har T-score mindre än -3 och har haft minst två kliniska kotfrakturer samt efter utredning bedöms ha en mycket hög risk för ny kotfraktur. b) patienter med T-score mindre än -2,5 och har haft minst en klinisk kotfraktur och som kommer att behandlas med glukokortikoider i minst 6 månader med en dos motsvarande minst 5 mg prednisolon per dygn. 2) Som andra- eller tredjehandsbehandling vid T-score mindre än -2,5 och då: a) patienten haft minst en klinisk kotfraktur och det dokumenterats att patienten på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar annan benskörhetsbehandling, eller b) patienten under pågående behandling med annat benskörhetsläkemedel drabbats av minst två kliniska kotfrakturer.

lämplig. För patienter som tolererar och får effekt av annan benskörhetsbehandling, såsom exempelvis alendronat, zoledronsyra eller denosumab, bedöms däremot att behandling med teriparatid har en hög eller mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal systematiska översikter	Antal primärstudier
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 172	621
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	15	0
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1	0

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kortikosteroidbehandling	Kofraktur	Fraktur (exklusive kofraktur)	BMD (bentätthet) ländrygg	BMD (bentätthet) lårbenshals	Risk för systematiska fel (bias)
Allen, 2016 [8]	Systematic review	Adults with glucocorticosteroid-induced osteoporosis (GIOP).	Control (calcium and/or vitamin D and/or placebo)  Bisphosphonates (alone or with calcium and/or vitamin D)	The study defined prevention studies by bisphosphonate treatment starting within three months of initiating corticosteroids, while treatment (secondary prevention) studies included those that initiated	Vertebral fracture: Risk ratio (RR) 0.57 (0.35 to 0.91) Risk difference (RD) 0.02 (-0.05 to 0.01) Radiographic follow up: 12–24 months	Risk ratio (RR) 0.79 (0.47 to 1.33) Risk difference (RD) 0.01 (-0.04 to 0.01) Radiographic follow up: 12–24 months	Mean percent change in BMD across control groups was 3.19% (-8.08% to 1.70%) from baseline.  Mean percent change in BMD from baseline in bisphosphonate groups was 3.50% higher than control groups (2.90% to 4.10% higher)	Mean percent change in BMD across control groups was 1.59% (-10.49% to 7.31%) from baseline  Mean percent change in BMD from baseline in bisphosphonate groups was 2.06% higher than control groups	Low (assessed by SBU, ROBIS)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kortikosteroidbehandling	Kolfraktur	Fraktur (exklusive kolfraktur)	BMD (bentätthet) ländrygg	BMD (bentätthet) lårbenshals	Risk för systematiska fel (bias)
				bisphosphonate treatment beyond three months of starting corticosteroid therapy. The mean corticosteroid dose was 5 mg/day or higher. Participants had to be continuing corticosteroid treatment throughout the entire course of the study.	Nonvertebral fracture:  Risk ratio (RR) 0.79 (0.47 to 1.33) Risk difference (RD) -0.01 (-0.04 to 0.01)		DEXA follow-up: 12 months	(1.45% to 2.68% higher)  DEXA follow-up: 12 months	

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) [referens]	Antal events	Risikkvot (IV, random 95 % KI)	Absolut skillnad i BMD med behandling 12 månader jämfört med kontroll (random 95 % KI)	Evidensstyrka enligt SBU	Avdrag GRADE enligt SBU
Kotfraktur	1 343 (12 RCT:er) [8]	Kontroll: 46/597 Alendronat/ risedronat: 31/746	Riskskillnad -0,02 (-0,05 till 0,01) Risikkvot 0,57 (0,35 till 0,91)		Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>183</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Fraktur (förutom kotfraktur)	1 245 (9 RCT:er) [8]	Kontroll: 30/546 Alendronat/ risedronat: 29/699	Riskskillnad -0,01 (-0,04 till 0,01) Risikkvot 0,79 (0,47 till 1,33)		Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>183</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
BMD ländrygg	2 042 (23 RCT:er) [8]	-	-	3,5 % (2,90 till 4,10)	Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Ökning	Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
BMD lårbenshals	1 665 (18 RCT:er) [8]	-	-	2,06 % (1,45 till 2,68)	Måttlig tillförlitlighet (⊕⊕⊕○) Ökning	Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>

BMD = Bentäthet; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Risikkvot

<sup>183</sup> Få studiedeltagare/få händelser, svårt att bedöma åt vilket håll resultatet går utifrån riskskillnad därför är både risikkvot och riskskillnad med i tabellen.

<sup>2</sup> Begränsningar vad gäller populationen då även yngre män och kvinnor ingår i studierna. Bisfosfonaterna alendronat och risedronat är redovisade tillsammans och inte var för sig.

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "femoral neck fracture*[Title] or "femoral neck fracture*[Other Term] "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "femoral neck fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756



**Embase via Elsevier February 23, 2018**  
**Title: Osteoporosis – Systematic Reviews**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
1 OR 2	159136
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

**Cochrane Library via Wiley February, 23 2018**  
**Title: Osteoporosis**

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebral fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118
	DARE/762
	Central/16034
	CRM/33
	HTA/246
	EED/297

**Cochrane Library via Wiley 30 November 2018**

**Title: bisfosfonater till personer på systemisk kortisonbehandling**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
[mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"]	6159
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*").ti,ab	18287
1 OR 2	19938
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
[mh "adrenal cortex hormones"] OR [mh "anabolic steroids"] OR [mh "anti-inflammatory agents, steroidal"] OR [mh GLUCOCORTICOIDS] OR [mh "Prednisolone"]	19059
(Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR Prednisone OR prednisolone OR Steroid*).ti,ab	4300
4 OR 5	23195
Intervention: bisfosfonater	
[mh "diphosphonates"] OR [mh "Alendronate"]	2334
(Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate).ti,ab	4283
(Aclasta OR adrovanse OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos).ti,ab	4282
7 OR 8 OR 9	6607
Combined sets	
(3 AND 6 AND 10)	
Limited to Custom Range: 2016-2018	TRIALS/9

**Embase via Elsevier 30 November 2018**

**Title: bisfosfonater till personer på systemisk kortisonbehandling**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de or 'fragility fracture'/de or 'bone density'/exp or 'hip fracture'/exp or 'spine fracture'/exp or 'falling'/de	249,604
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab	383,521
1 OR 2	466,218
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
'corticosteroid'/exp OR 'antirheumatic agent'/exp OR 'antiinflammatory agent'/exp	2,021,936
(Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR Prednisone OR prednisolone OR Steroid*):ti,ab	536,978
4 OR 5	2,225,496
Intervention: bisfosfonater	
'bisphosphonic acid derivative'/exp	61,032
(Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate):ti,ab	26,429
(Aclasta OR adrovanse OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos):ti,ab	354
7 OR 8 OR 9	62,593

Combined sets, limited to clinical trials	
3 AND 6 AND 10	10,501
#11 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2016-2018]/py	1,730
12 AND (AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR RCT OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "randomly allocated" OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR "case report" OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de))	566

### Medline via OvidSP 26 November 2018

#### Title: bisfosfonater till personer på systemisk kortisonbehandling

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/	130524
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"),ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*"),ti,ab	137416
1 OR 2	185336
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
exp "adrenal cortex hormones"/ OR exp "anabolic steroids"/ OR GLUCOCORTICOIDS/ OR "Prednisolone"/	440205
(Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR Prednisone OR prednisolone OR Steroid*).ti,ab	380592
4 OR 5	660999
Intervention: bisfosfonater	
exp "diphosphonates"/ OR "Alendronate"/ OR "zoledronic acid".nm	24449
(Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate).ti,ab	17018
(Aclasta OR adrovanse OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos).ti,ab	202
7 OR 8 OR 9	29859
Combined sets, limits	
3 AND 6 AND 10	1537
11 NOT (animals/ not humans/)	1453
12 limited to (yr="2016 -Current" and (danish or english or norwegian or swedish))	139
13 limited to "therapy (maximizes sensitivity)"	91

### Cochrane Library via Wiley 9 January 2019 (CDSR, DARE & CENTRAL)

#### Title: teriparatid till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
[mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"]	6160
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteoporo* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"),ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*");ti,ab	18335
1 OR 2	18081

Search terms	Items found
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
[mh "adrenal cortex hormones"] OR [Mh "anti-inflammatory agents, steroidal"] OR [mh GLUCOCORTICIDS] OR [mh "Prednisolone"]	16649
(Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR prednisolone OR Steroid*):ti,ab	434605
4 OR 5	43087
Intervention: teriparatide	
[mh "Teriparatide"]	268
(teriparatide OR forsteo OR "Human Parathyroid Hormone (1-34)" OR "hPTH (1-34)":ti,ab	471
7 OR 8	501
Combined sets	
3 AND 6 AND 9	CDSR/0 TRIALS/34

### Embase via Elsevier 9 January 2019

#### Title: teriparatid till personer på systemisk kortisonbehandling (Rad O3:5)

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de OR 'fragility fracture'/de OR 'bone density'/exp OR 'hip fracture'/exp OR 'spine fracture'/exp OR 'falling'/de	250,960
('bone densit*' OR 'bone mineral densit*' OR 'bone loss*' OR decalcification OR fall OR falls OR falling OR 'accidental fall*' OR 'fragility fracture*' OR 'hip fracture*' OR 'femoral neck fracture*' OR 'trochanteric fracture*' OR 'intertrochanteric fracture*' OR 'subtrochanteric fracture*' OR 'osseous densit*' OR osteoporo* OR osteopenia* OR 'spine fracture*' OR 'spinal fracture*' OR 'slip and fall' OR 'fall and slip' OR "vertebra fracture*" OR "vertebral fracture*"):ti,ab	385,596
1 OR 2	468,650
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
'corticosteroid'/exp OR 'antirheumatic agent'/exp OR 'antiinflammatory agent'/exp	2,031,433
(Corticosteroid* OR glucocorticoid* OR prednisolone OR steroid*):ti,ab	510,172
4 OR 5	2,232,943
Intervention: Teriparatid	
'parathyroid hormone[1-34]'/exp	6,741
(teriparatide OR forsteo OR "Human Parathyroid Hormone (1-34)" OR "hPTH (1-34)":ti,ab	3,451
7 OR 8	7,242
Combined sets	
3 AND 6 AND 9	2,385
10 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND (([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	2,176
Study types: systematic review	
11 AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR [cochrane review]/lim OR 'review'/exp OR ((systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab) OR ((systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab) OR ((systematic* NEXT/3 literature):ti,ab) OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*':ti,ab)	901
Study types: randomised controlled trials and other trials	
11 AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR RCT OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "randomly allocated" OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR "case report" OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	963

**Medline via OvidSP 26 November 2018**

**Title: teriparatid till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
exp Osteoporosis/ or Osteoporotic Fractures/ or Bone Density/ or exp Hip Fractures/ or exp Spinal Fractures/ or exp Accidental Falls/	131129
(bone densit* or bone mineral densit* or bone loss* or decalcification or fall or falls or falling or accidental fall* or fragility fracture* or hip fracture* or femoral neck fracture* or trochanteric fracture* or intertrochanteric fracture* or subtrochanteric fracture* or osseous densit* or osteopor* or osteopenia* or spine fracture* or spinal fracture* or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*").ti,ab	138389
1 OR 2	186492
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
exp "adrenal cortex hormones"/ OR exp "anti-inflammatory agents, steroidal"/ OR GLUCOCORTICIDS/ OR "Prednisolone"/	441283
(Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR Prednisone OR prednisolone OR Steroid*).ti,ab,kf	390257
4 OR 5	619753
Intervention: Teriparatid	
"Teriparatide"/	1781
(teriparatide OR forsteo OR "Human Parathyroid Hormone (1-34)" OR "hPTH (1-34)").ti,ab,kf	2078
7 OR 8	2808
Combined sets, limits	
3 AND 6 AND 9	220

**Cochrane Library via Wiley 21 January 2019 (CDSR, DARE & CENTRAL)**

**Title: denosumab till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)**

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
[mh Osteoporosis] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8675
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*").ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" or "bone mineral densit*")	17583
1 OR 2	21743
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
[mh "adrenal cortex hormones"] OR [mh "anti-inflammatory agents, steroidal"] OR [mh GLUCOCORTICIDS] OR [mh "Prednisolone"]	16649
(Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR prednisolone OR Steroid*)	44715
4 OR 5	53288
Intervention: denosumab	
[mh "Denosumab"]	215
(Denosumab OR prolia):ti,ab,kw	629
7 OR 8	629
Outcome: XX	
3 AND 6 AND 9	30
Combined sets	
	CDSR/0 DARE/0

Search terms	Items found
	Central/0 CRM/0 HTA/0 EED/0

### Embase via Elsevier 18 January 2019

#### Title: denosumab till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
'osteoporosis'/de OR 'postmenopause osteoporosis'/de OR 'posttraumatic osteoporosis'/de OR 'primary osteoporosis'/de OR 'secondary osteoporosis'/de OR 'senile osteoporosis'/de OR 'fragility fracture'/de OR 'bone density'/exp OR 'hip fracture'/exp OR 'spine fracture'/exp OR 'falling'/de	251,414
('bone densit*' OR 'bone mineral densit*' OR 'bone loss*' OR 'decalcification' OR 'fall' OR 'falls' OR 'falling' OR 'accidental fall*' OR 'fragility fracture*' OR 'hip fracture*' OR 'femoral neck fracture*' OR 'trochanteric fracture*' OR 'intertrochanteric fracture*' OR 'subtrochanteric fracture*' OR 'osseous densit*' OR 'osteoporo*' OR 'osteopenia*' OR 'spine fracture*' OR 'spinal fracture*' OR 'slip and fall' OR 'fall and slip' OR 'vertebra fracture*' OR 'vertebral fracture*'):ti,ab	386,275
1 OR 2	386,275
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
'corticosteroid'/exp OR 'antirheumatic agent'/exp OR 'antiinflammatory agent'/exp (Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR prednisolone OR Steroid*):ti,ab	2,042,745
4 OR 5	511,035
	2,244,268
Intervention: denosumab	
'denosumab'/de	7,268
(Denosumab OR prolia):ti,ab	4,278
7 OR 8	7,521
Combined sets	
3 AND 6 AND 9	574
10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	564

### Medline via OvidSP 18 January 2019

#### Title: denosumab till personer på systemisk kortisonbehandling (O3:5)

Search terms	Items found
Population: osteoporosis	
exp Osteoporosis/ OR Osteoporotic Fractures/ OR Bone Density/ OR exp Hip Fractures/ OR exp Spinal Fractures/ OR exp Accidental Falls/	131290
(bone densit* OR bone mineral densit* OR bone loss* OR 'decalcification' OR 'fall' OR 'falls' OR 'falling' OR 'accidental fall*' OR 'fragility fracture*' OR 'hip fracture*' OR 'femoral neck fracture*' OR 'trochanteric fracture*' OR 'intertrochanteric fracture*' OR 'subtrochanteric fracture*' OR 'osseous densit*' OR 'osteoporo*' OR 'osteopenia*' OR 'spine fracture*' OR 'spinal fracture*' OR 'slip and fall' OR 'fall and slip' OR 'vertebra fracture*' OR 'vertebral fracture*'):ti OR (Osteoporosis OR "bone loss" OR "bone densit*" OR "bone mineral densit*"):ti,ab	138540
1 OR 2	186692
Population: personer på systemisk kortisonbehandling	
exp "adrenal cortex hormones"/ OR exp "anti-inflammatory agents, steroidal"/ OR GLUCOCORTICOIDS/ OR "Prednisolone"/	441641
(Corticosteroid* OR Glucocorticoid* OR prednisolone OR Steroid*):ti,ab,kf	371396

Search terms	Items found
4 OR 5	658972
Intervention: denosumab	
"Denosumab"/	1299
(Denosumab OR prolia).ti,ab,kf	2275
7 OR 8	2472
Combined sets, limits	
3 AND 6 AND 9	114

## Referenser

1. FASS Vårdpersonal Risedronat.  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIId=200911050000>  
37
2. FASS Vårdpersonal Alendronat.  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIId=201312040000>  
47.
3. Saag, KG, Shane, E, Boonen, S, Marin, F, Donley, DW, Taylor, KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(20):2028-39.
4. Saag, KG, Wagman, RB, Geusens, P, Adachi, JD, Messina, OD, Emkey, R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018; 6(6):445-54.
5. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Det svenska periodens vara systemet– En analys av prisdynamiken på marknaden för utbytbara läkemedel. November, 2016.
6. FASS Vårdpersonal Denosumab  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIId=200901140000>  
52.
7. FASS Vårdpersonal Teriparatide  
<https://www.fass.se/LIF/result?query=Teriparatide&userType=0>
8. Allen, CS, Yeung, JH, Vandermeer, B, Homik, J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10:CD001347.

Rad: O3:10

Tillstånd: Förhöjd frakturrisk enligt klinisk bedömning

Åtgärd: Höftskydd

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden har liten eller ingen effekt. Dessutom använder många patienter inte det tilldelade höftskyddet.

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisik. Risken för fraktur bedöms utifrån en samlad klinisk bedömning, eventuellt med stöd av en riskkalkylator.

Höftskydden är därför utformade för att dämpa stöten mot höften vid fall. Det finns huvudsakligen två sorters höftskydd: hårda, som täcker höften med ett hårt skal som avleder stötkraften från höften till mjukdelarna, och mjuka, gjorda av stötdämpande material som absorberar stötkraften. Skyddet bärs oftast insytt i underbyxorna.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning ger tilldelning av höftskydd jämfört med om höftskydd inte tilldelas

- möjligen ingen eller mycket liten påverkan på risken för höftfraktur bland äldre i särskilda boenden (riskkvot, RR, 0,90, 95 % KI 0,72 till 1,13) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller mycket liten påverkan på risken för höftfraktur bland äldre i eget boende (incidenskvot 1,15, 95 % KI 0,84 till 1,58) (låg tillförlitlighet)
- möjligen varken fler eller färre fall (incidenskvot 1,02, 95 % KI 0,9 till 1,16) (låg tillförlitlighet)



- troligen inte ändrat antalet frakturer på andra ställen än höften eller bäckenet (incidenskvot 0,87, 95 % KI 0,71 till 1,07) (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen mellan 0 och 5 procent får mindre allvarliga biverkningar som hudutslag (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma vilken effekt tilldelning av höftskydd har på risk för bäckenfraktur jämfört med personer som inte tilldelats höftskydd (RR 1,27, 95 % KI 0,78 to 2,08) (mycket låg tillförlitlighet).

Det saknas studier för att bedöma hur höftskydd påverkar bärarens livskvalitet.

#### Kommentar

Antalet manliga deltagare i studierna (11 procent män) är för litet för att bedöma om det finns någon effektskillnad avseende frakturer mellan män och kvinnor som tilldelats höftskydd.

Studier rapporterar att mellan 24 och 80 procent (median 48 procent) av de personer som tilldelats höftskydd bär skyddet regelbundet, och ju längre uppföljningstid desto sämre rapporterad följsamhet (tillförlitlighet ej bedömt).

Det är inte möjligt att bedöma incidens av höftfrakturer bland äldre som bär höftskydd vid fall eller annan händelse jämfört med de som inte bär det för att beräkningen inte blir tillförlitlig på grund av flera osäkra antaganden.

Ett stort problem i studierna har varit att följsamheten till att bära de ordinerade höftskydden varit lågt. Det är oklart hur mycket den bristande följsamheten beror på ovilja eller obehag hos personen som ordinerats höftskyddet och hur mycket den beror på behovet av hjälp från personal för att använda höftskyddet. Hur mycket följsamheten kan förbättras genom till exempel utbildningsinsatser är inte klarlagt. Bedömningen av hur höftskydd påverkar livskvaliteten är inte klarlagt och har försvarats av att kognitiv nedsättning var vanligt hos studiepopulationerna.

Eftersom följsamheten till att bära ordinerade höftskydd är låg samt rapporteras på olika sätt är det svårt att dra någon slutsats om själva effekten av att bära höftskydd. Däremot har översiktsförfattarna argumenterat för att man kan utvärdera effekten av att tilldelas höftskydd för att på så sätt peka på svårigheter med implementering och vårdpraxis.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Ja. Alla kända biverkningar och oönskade effekter är evidensgraderade.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt som baseras på 19 randomiserade kontrollerade studier, varav 9 var blockrandomiserade [1]. Översiktens slutsatser baseras på ungefär 17 000 äldre personer mellan 78 och 86 år som bor på institution eller i eget boende, varav bara 11 procent var män. Studierna genomfördes i Europa (10 studier), Australien (6 studier), Japan (2 studier) och USA (1 studie). Interventionsgruppen fick hårda höftskydd i 13 studier, mjuka höftskydd i 3 studier och ett kombinerat mjukt höftskydd med hårt skal i 1 studie. I 2 studier fick deltagare välja mellan hårt eller mjukt höftskydd. Kontrollgrupper försågs inte med höftskydd. Blindning av deltagare och personal anses vara omöjligt, men risk för behandlingsbias bedöms

låg för en studie som randomiserade så att varje deltagare blev sin egen kontroll [2]. Metoder för att fördela deltagare mellan grupper på ett sätt som medför en låg risk för snedvridning anses av översiktsförfattarna vara viktig för att väga upp för svårigheterna med att blinda både patienterna och personalen. 4 studier hade hög risk för snedvridning på grund av brister i fördelningen av deltagare. Sensitivitetsanalyser har gjorts för snedvridning när dessa studier inkluderades i en analys. När sensitivitetsanalysen visat en skillnad i slutsatsen har SBU endast rapporterat slutsatsen som baseras på studier utan brister i fördelningen av deltagare.

Alla inkluderade studier rapporterade följsamhet, men på väldigt olika sätt. Santesso och medförfattarna rapporterade att följsamheten var mellan 24 och 80 procent (median 48 procent). Samtliga 19 inkluderade studier rapporterar följsamhet, varav 14 anger att följsamhet var 50 procent eller lägre. Utfallet sammanställdes narrativt i översikten eftersom studierna definierade följsamhet på så olika sätt. Det kunde handla om timmar, dagar eller delar av dagar, och mättes vid slutet av studien, vid kontrollbesök, vid fall eller angavs utan förklaring. Samtycke och följsamhet anses vara ett betydande hinder för en bredare förskrivning och implementation av höftskydd [1]. I en annan systematisk översikt har Korall och medförfattarna kartlagt faktorer som påverkar samtycke och följsamhet till höftskydd som ordinerats till äldre som bor på ålderdomshem [3]. Översikten sammanställde inte något av de studerade utfallen, men kan ha betydelse för hur följsamhetsresultaten ska tolkas.

En pågående studie identifierades i en sökning i databasen på [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) den 25 oktober 2018.

**NCT01017341** registrerad av Boonsin Tangtrakulwanich, Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, Thailand. Randomiserad kontrollerad studie av 200 äldre som redan har fått en höftfraktur. Syftet med studien är att undersöka om ett höftskydd påverkar incidens av höftfraktur hos äldre. Studien startades i juni 2010 och skulle ha varit klar i september 2012 (senast uppdaterad i maj 2012). Listad av Santesso och medförfattarna som en pågående studie. Studien är troligen avbruten.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det går inte att bedöma hur livskvalitet påverkas av att ha tilldelats höftskydd. Systematiska sökningar gav två relevanta randomiserade kontrollerade studier som studerade livskvalitet men båda exkluderades i detta utfall efter att ha lästs i fulltext. I den ena studien angav författarna att de skulle undersöka livskvalitet, men utfallet redovisades inte [3]. Författarna rapporterade i en senare publikation att mätningen inte var genomförbar för att en stor andel av studiepopulationen hade kognitiva svårigheter på grund av demens [4]. Den andra studien [5] tittade specifikt på livskvalitet och baseras på tre försöksgrupper i två publikationer [6, 7]. Alla tre försöksgrupperna är inkluderade i översikten av Santesso och medförfattarna [1]. Livskvalitet mättes med hälsoenkäten EQ5D som SBU:s kliniska experter inte ansåg var tillräckligt känslig för förändring. Dessutom handlar frågorna i enkäten om övergripande funktioner, som förmåga att röra sig, hygien, smärta och

oro eller nedstämdhet, och anses av kliniska experter inte kunna mäta eventuella effekter av höftskydd bortom de som är förknippade med hur bra personen klarar av sina dagliga rutiner.

Det är inte möjligt att bedöma om incidens av höftfrakturer är lägre bland äldre som bär höftskydd vid fall eller annan händelse jämfört med de som inte bär det, på grund av att det finns en kritisk risk för snedvridning. Antalet personer som bär höftskydd när de bröt höften redovisas i 16 randomiserade kontrollerade studier. Men för att kunna beräkna incidens behövde vi anta att sannolikheten för att personen skulle ha haft skyddet på var lika med den rapporterade följsamheten, och att risken för att bryta höften var ungefär lika mellan de som var följsamma och de som inte var det. Dessa antaganden kunde inte anses som godtagbara. Följsamhetsnivåerna var rapporterade på för många olika sätt och innebar därmed en för stor risk för snedvridning. Dessutom är det sannolikt att deltagare som inte var följsamma också skulle vara sjukare, ha fler kognitiva svårigheter eller av annan anledning löpa en större risk för att bryta höften.

En ytterligare subgruppsanalys av data från den översikt som rapporterade en följsamhet över 50 procent (5 studier, 2 892 deltagare, medianföljsamhet 73 %) visar att risken för höftfraktur kan vara lägre bland äldre som tilldelats höftskydd jämfört med de som inte fick det. Effekten försvinner dock om en av dessa studier, som hade hög risk för snedvridning på grund av brister i hur deltagarna delats in i försöksgrupper, exkluderas från analysen (4 studier, 2 220 deltagare, RR 0,72, 95 % KI 0,47 till 1,10).

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Den sista sökningen efter systematiska översikter gjordes i februari 2018. I oktober 2018 gjordes en kompletterande sökning av den sökstrategi som presenteras i Santesso och medförfattare begränsad till deras sista sökdatum, januari 2012 [1].

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning)
Träffar som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	4 172	63
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå*	4	7
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1	0

\*En lista över exkluderade studier och exklusionsorsak finns på SBU:s webbplats.

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp. Studievaraktighet.	Höftfrakturincidens	Följsamhet	Biverkningar – oönskade effekter	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Samtesso, 2014 [1]	Systematic review that includes 19 RCTs (9 cluster randomised by institution)	Approximately 17 000 elderly, age 78 to 86 years	<p>I: Hard or soft hip protectors enclosed in special underwear provided</p> <p>C: No hip protectors provided</p> <p>Note: Participants in one study wore hip protection on one hip with the other hip functioning as a control</p> <p>Study duration: 6 to 28 months</p>	<p>Institutional setting: Risk ratio 0.90 (95% CI 0.72 to 1.13)</p> <p>Community setting: Risk ratio 1.15 (95% CI 0.84 to 1.58)</p>	Reported adherence from 24 to 80% (narrative)	<p>Pelvic fractures: Risk ratio 1.27 (95% CI 0.78 to 2.08)</p> <p>Other fractures (excluding hip and pelvic fractures): Rate ratio 0.87 (95% CI 0.71 to 1.07)</p> <p>Falls: Rate ratio 1.02 (95% CI 0.90 to 1.16)</p> <p>Minor adverse events including skin irritation, discomfort and increased dependency: 0 to 5%</p>	<p>Review assessed to have low risk for bias with ROBIS [8]</p> <p>All studies except 1 judged by authors to have high risk of performance bias (participants and/or staff not blinded). Detection bias (outcome assessment not blinded) is high or unclear for the outcome falls (13 of 16 studies).</p>	

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/incidens i kontrollgruppen	Absolut effekt <sup>jjjjj</sup> /risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE <sup>kkkkkk</sup>	Kommentar
Höftfraktur, institutionsboende	8 716 (10) [1]	60 per 1 000 personer årligen <sup>lllll</sup>		Risk ratio vid 1 år 0,90 (95% KI 0,72 till 1,13)	Tilldelning av höftskydd har mycket liten eller ingen effekt  Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	-1 risk för snedvridning <sup>mmmmmm</sup> -1 precision <sup>nnnnnn</sup>	6 till 24 månader  Studier med brister i fördelningen mellan grupper exkluderades
Höftfraktur för de som tilldelats höftskydd, hemmaboende	5 614 (5) [1]	10 per 1 000 personer årligen <sup>lllll</sup>	2 mindre till 6 fler per 1 000 personer årligen	Risk ratio vid 1 år 1,15 (95% KI 0,84 till 1,58)	Tilldelning av höftskydd har mycket liten eller ingen effekt  Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	-1 risk för snedvridning <sup>mmmmmm</sup> -1 precision <sup>nnnnnn</sup>	6 till 28 månader
Biverkningar – oönskade effekter, fall,	11 204 (16) [1]	Låg risk: 500 per 1 000 år Hög risk: 3 000 per 1 000 personer årligen <sup>pppppp</sup>	Låg risk: 50 mindre till 80 fler per 1 000 personer årligen Hög risk: 300 mindre till 480 fler per 1 000 personer årligen	Rate ratio 1,02 (95% KI 0,9 till 1,16)	Tilldelning av höftskydd ger ingen signifikant skillnad  Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	-2 risk för snedvridning <sup>oooooooo</sup>	12 till 24 månader  Oavsett boendesituation

<sup>jjjjj</sup> Översiktsförfattarna anger att risken är beräknad per utfall utifrån utfallets baslinjerisk i kontrollgruppen och relativ effekten av interventionen.

<sup>kkkkk</sup> Evidensgradering för har gjorts av SBU.

<sup>lllll</sup> Översiktsförfattarna angav en "typical baselinrisk" som referensincidens för höftfraktur.

<sup>mmmmmm</sup> Avdrag för risk för snedvridning på grund av osäkerhet kring följsamheten.

<sup>nnnnnn</sup> Avdrag för precision: Konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i frakturincidens.

<sup>oooooooo</sup> Avdrag för risk för snedvridning på grund av osäkerhet kring följsamheten, och att utvärderare inte var blindade i de flesta studier.

Effektått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/incidens i kontrollgruppen	Absolut effekt (K-I)/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE <sup>kkkkkkk</sup>	Kommentar
Biverkningar – oönskade effekter, bäckenfraktur	12 408 (9) [1]	5 per 1 000 personer årligen <sup>ppppppp</sup>	1 mindre till 5 fler per 1 000 personer årligen	Risk ratio 1,27 (95% KI 0,78 till 2,08)	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	-1 risk för snedvridning <sup>mmmmmm</sup> -2 precision <sup>qqqqqq</sup>	6 till 24 månader  Oavsett boendesituation  1 studie visar en signifikant ökning av bäckenfrakturer
Biverkningar för de som tilldelats höftskydd – oönskade effekter: andra frakturer (inte bäcken- eller höft)	7 671 (6) [1]	200 per 1 000 personer årligen <sup>rrrrrrr</sup>	58 färre till 14 fler per 1 000 personer årligen	Rate ratio 0,87 (95% KI 0,71 till 1,07)	Tilldelning av höftskydd ger ingen signifikant skillnad  Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	-1 risk för snedvridning <sup>mmmmmm</sup>	12 till 24 månader  Oavsett boendesituation
Biverkningar – oönskade effekter: mindre allvarliga	Ungefär 6 600 (12) [1]		Rapporterad frekvens mellan 0 % och 5 % (narrativ bedömning)		Mindre allvarliga biverkningar förekommer sällan  Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	-1 risk för snedvridning <sup>mmmmmm</sup> -1 samstämmighet <sup>rrrr</sup>	6 till 28 månader  Oavsett boendesituation  Med mindre allvarliga menas hudutslag och minskad självständighet

<sup>ppppppp</sup> Översikts författarna anger att medianrisk är beräknad per utfall utifrån deltagare som inte tilldelats höftskydd i samtliga inkluderade RCT-studier.

<sup>qqqqqqq</sup> Avdrag för precision: För få händelser och konfidensintervallet inkluderar värden som kan innebära förminskning och ökning i frakturincidens.

<sup>rrrrrrr</sup> Avdrag för samstämmighet: Studierna rapporterar olika resultat på olika sätt.

## Litteratursökning

PubMed via NLM February 23, 2018

Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	125278
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*" [Title] or "accidental fall*" [Other Term] or "fragility fracture*" [Title] or "fragility fracture*" [Other Term] or "hip fracture*" [Title] or "hip fracture*" [Other Term] or "femoral neck fracture*" [Title] or "femoral neck fracture*" [Other Term] "trochanteric fracture*" [Title] or "trochanteric fracture*" [Other Term] or "intertrochanteric fracture*" [Title] or "intertrochanteric fracture*" [Other Term] or "subtrochanteric fracture*" [Title] or "subtrochanteric fracture*" [Other Term] or "osseous densit*" [Title] or "osseous densit*" [Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall" [Other Term] or "slip and fall" [Title] or "fall and slip" [Title] or "fall and slip" [Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79038
1 OR 2	148366
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*" [Title/Abstract] or "fragility fracture*" [Title/Abstract] or "hip fracture*" [Title/Abstract] or "femoral neck fracture*" [Title/Abstract] or "trochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*" [Title/Abstract] or "osseous densit*" [Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall" [Title/Abstract] or "fall and slip" [Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]	32176
3 OR 4	169242
Study types: Systematic review	
systematic[sb]	353687
Limits	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR pORcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5573846
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
Combined sets	
5 AND 6	5302
9 NOT 7	5165
10 AND 8	4756



## Embase via Elsevier February 23, 2018

### Title: Osteoporosis – Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	119443
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	121513
1 OR 2	159136
Systematic review	
'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/de OR (systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):kw,ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):kw,ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):kw,ti,ab	320096
Limits	
(('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6328563
[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27541421
Combined sets	
3 AND 4	3873
7 NOT 5	3849
8 AND 6	3568

## Cochrane Library via Wiley February, 23 2018

### Title: Osteoporosis– Systematic Reviews

Search terms	Items found
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8740
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "femoral neck fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17233
1 OR 2	17490
Combined sets	
	CDSR/118 DARE/762 Central/ 16034 CRM/33 HTA/246 EED/297

## Medline via OvidSP 3 October 2018

**Title: Osteoporos – radspecifik: höftskydd (O3:10).**

**Sökningen utgår ifrån Santessos sökning [1]**

Search terms	Items found
Population: personer med förhöjd frakturrisik	
exp Hip Fractures/ or Accidental Falls/de	21878
(fracture\$ adj2 (hip or femur\$ or femor\$)).tw.	28592
1 OR 2	36961
Intervention: höftskydd	
Protective Clothing/ OR Protective Devices/ OR Orthotic Devices/	18122
(hip adj (protector\$ or pad\$ or cushion\$)).tw. OR (padded garment* or protective garment*).tw.	558
4 OR 5	18339
Combined sets	
3 AND 6	389
7 AND limits (yr="2012 -Current" and "therapy (maximizes sensitivity)")	11

**Cochrane Library via Wiley 4 October 2018 (TRIALS)**

**Title: Osteoporos – radspecifik: höftskydd (O3:10)**

**Sökningen utgår ifrån Santessos sökning [1]**

Search terms	Items found
Population: personer med förhöjd frakturrisik	
[mh "Hip Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	2596
((hip or femur* or femor*) NEXT fracture*):ti,ab,kw	3174
1 OR 2	4595
Intervention: höftskydd	
[mh "Protective Clothing"] OR [mh "Protective Devices"] OR [mh "Orthotic Devices"]	3642
((hip NEXT (protector\$ or pad\$ or cushion\$)) OR ("padded garment" or "protective garment")):ti,ab,kw	103
4 OR 5	3708
Combined sets	
3 AND 6	107
7 Limited to Custom year range 2012-	TRIALS/15

**Cinahl via EBSCO 3 October 2018**

**Title: Osteoporos – radspecifik: höftskydd (O3:10)**

**Sökningen utgår ifrån Santessos sökning [1]**

Search terms	Items found
Population: personer med förhöjd frakturrisik	
(MH "Hip Fractures+")	5,351
TX ((hip or femur* or femor*) and fracture*)	21,670
1 OR 2	21,670

Search terms	Items found
Intervention: höftskydd (MH "Hip Protectors") OR (MH "Protective Clothing") OR (MH "Protective Devices") OR (MH "Orthoses")	9,635
TX(hip N4 TX ( protector* or pad*)) OR TX("padded garment" or "protective garment")	542
4 OR 5	13,029
Study types: randomised controlled trials and other trials (filter: SIGN <sup>193</sup> ) (MH "Clinical Trials+") OR TX clinic* n1 trial* OR ( TX ( (singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*) ) ) OR TX randomi* control* trial* OR (MH "Random Assignment") OR TX random* allocat* OR TX placebo* OR (MH "Placebos") OR (MH "Quantitative Studies") OR TX allocat* random* OR ZT "clinical trial"	327,652
Combined sets 3 AND 6 AND 7 8 AND Limiters - Published Date: 20120101-	210 45

## Referenser

1. Santesso, N, Carrasco-Labra, A, Brignardello-Petersen, R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (3):CD001255.
2. Kiel, DP, Magaziner, J, Zimmerman, S, Ball, L, Barton, BA, Brown, KM, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2007; 298(4):413-22.
3. Meyer, G, Warnke, A, Bender, R, Mühlhauser, I. Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed).* 2003; 326(7380):76.
4. Meyer, G, Wegscheider, K, Kersten, JF, Icks, A, Mühlhauser, I. Increased use of hip protectors in nursing homes: economic analysis of a cluster randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005; 53(12):2153-8.
5. Schaafsma, FG, Kurrle, SE, Quine, S, Lockwood, K, Cameron, ID. Wearing hip protectors does not reduce health-related quality of life in older people. *Age Ageing.* 2012; 41(1):121-5.
6. Cameron, ID, Kurrle, S, Quine, S, Sambrook, P, March, L, Chan, D, et al. Increasing adherence with the use of hip protectors for older people living in the community. *Osteoporos Int.* 2011; 22(2):617-26.
7. Cameron, ID, Kurrle, SE, Quine, S, Sambrook, PN, March, L, Chan, DK, et al. Improving adherence with the use of hip protectors among older people living in nursing care facilities: a cluster randomized trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12(1):50-7.
8. Whiting, P, Savović, J, Higgins, JPT, Caldwell, DM, Reeves, BC, Shea, B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology.* 2016; 69:225-34.

<sup>193</sup> <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>

Rad: O3:11

Tillstånd: Osteopeni

Åtgärd: Benspecifika läkemedel: antiresorptiva läkemedel

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden har liten effekt om det inte finns andra riskfaktorer för osteoporos än osteopeni. Frakturrisken varierar dessutom i patientgruppen.											

*SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget. Socialstyrelsen har gjort vissa redaktionella justeringar i texten.*

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos. Vid osteopeni är tillståndet mindre uttalat men mängden benmassa har minskat. Vid bentäthetsmätning definierar man osteopeni och osteoporos i jämförelse med bentätheten hos en frisk, ung individ.

Åtgärden avser antiresorptiva läkemedel såsom bisfosfonater (alendronat, risedronat, zoledronsyra) och denosumab. Dessa substanser hämmar osteoklasterna och minskar därmed nedbrytningen av skelettet (antiresorptiv effekt). Bisfosfonater ges antingen som peroral behandling, oftast som veckotablett, eller som intravenös infusion. Denosumab är en antikropp som ges som injektion under huden var sjätte månad.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid osteopeni ger **alendronat** jämfört med placebo

- möjligen en minskad risk för radiologiska kotfrakturer, riskkvot, RR, 0,57 (95 % KI, 0,41 till 0,81) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en procentuell ökning av bentäthet i lårbenshals (hos personer med T-score  $-2,0$  till  $-2,5$ ) 4,8% (95% KI, 4,2 till 5,3) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en procentuell ökning av bentäthet i lårbenshals (hos personer med T-score  $-1,6$  till  $-2,0$ ) 4,8% (95% KI, 4,2 till 5,4) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **alendronat** minskar risken för klinisk fraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **risedronat** minskar frakturer (förutom kotfraktur) eller radiologiska kotfrakturer jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Vid osteopeni ger **denosumab** jämfört med placebo

- möjligen ökad bentäthet i ländrygg, 7,0 procent (95 % KI, 6,2 till 7,8) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i totalhöft, 4,5 procent (95 % KI, 4,0 till 5,0) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **denosumab** minskar risken för fraktur (förutom kotfraktur) jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Vid osteopeni ger **zoledronsyra** jämfört med placebo

- möjligen en minskad risk för kotfrakturer (symtomatiska), hasardkvot, HR, 0,41 (95 % KI, 0,22 till 0,75) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för fragilitetsfraktur, HR 0,63 (95 % KI, 0,50 till 0,79) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för fraktur (förutom kotfraktur), RR 0,66 (95 % KI, 0,51 till 0,85) (låg tillförlitlighet)
- möjligen en minskad risk för fraktur i underarm eller handled, RR 0,56 (95 % KI, 0,37 till 0,85) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i ländrygg (zoledronsyra 2x5 mg, två års uppföljning), 5,18 procent (95 % KI, 4,64 till 5,71) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i ländrygg (zoledronsyra singeldos 5 mg, två års uppföljning), 4,42 procent (95 % KI, 3,87 till 4,97) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i ländrygg (zoledronsyra singeldos 5 mg, fem års uppföljning), 5,26 procent (95 % KI, 3,58 till 6,94) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ökad bentäthet i totalhöft (zoledronsyra singeldos 5 mg, fem års uppföljning), 4,82 procent (95 % KI, 3,66 till 5,98) (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **zoledronsyra** minskar risken för höftfraktur, frakturer (oselekterade alla typer av frakturer) jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om **zoledronsyra** (2x5 mg eller singeldos 5 mg) minskar risken för fraktur jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

Kommentar

Studier som endast redovisar bentäthet har exkluderats från underlaget då bentäthet anses vara ett surrogatmått. Studier där man redovisar utfall av frakturer som biverkningar då primärt utfallsmått varit bentäthet (BMD) har tagits med och SBU har räknat ut riskkvot för antal frakturer.

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I den systematiska översikten rapporteras inte biverkningar. I de inkluderade primärstudierna rapporteras följande biverkningar:

I Reids studie av zoledronsyra inträffade 68 dödsfall utan angiven orsak från studiens randomisering till sjätte året. Av dessa orsakades 41 dödsfall av elakartade tumörer (25 i placebogruppen och 16 i gruppen som fick zoledronsyra), 8 av stroke (7 i placebogruppen och 1 som fått zoledronsyra)

och 7 av hjärtsjukdom (3 i placebogruppen och 4 i gruppen som fick zoledronsyra) [1]. Inga atypiska lårbensfrakturer eller käkbensnekroser rapporterades i någon av grupperna. I studien av McClung, 2009 rapporterade man att zoledronsyra och placebo gav liknande biverkningsprofil [1].

I studierna med alendronat noterades ingen ökad risk för gastrointestinala besvär eller andra biverkningar.

I studierna med risedronat var allvarliga biverkningar lika vanliga i båda grupperna.

I studien med denosumab såg man inte någon skillnad i biverkningar mellan denosumabgruppen och placebogruppen. De vanligaste biverkningarna i båda grupperna var smärta i leder (artralgi), svalginflammation (nasofaryngit) och ryggsmärta[2]. För mer kunskap om kända risker vid användning av benspecifika läkemedel hänvisas till exempelvis LäkeMedelsverkets och FASS webbplats och specifika produktmonografier[3-6].

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Totalt ingår i granskningen 4 studier med zoledronsyra, 2 studier med alendronat, 1 studie med risedronat och 1 studie med denosumab.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Identifierade systematiska översikter	Identifierade primärstudier
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på sammanfattningsnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	668	1 462
Granskade sammanfattningar som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	9	16
Systematiska översikter/RCT-studier/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	6
Handsökta systematiska översikter/RCT-studier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	2

## Tabellering av inkluderade studier

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment made by SBU
Reid, 2018 [7]	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial	2,000 women, the mean ( $\pm$ SD) age was 71 $\pm$ 5 years with osteopenia (defined by a T-score of -1.0 to -2.5 at either the total hip or the femoral neck on either side) who were 65 years of age or older. 163 (8%) participants had a T-score less than -2.5.  Outcome fractures at year 6.	Participants were randomly assigned to receive 4 infusions of either zoledronate at a dose of 5 mg (zoledronate group) or normal saline (placebo group) at 18-month intervals	<p><b>Any fragility fracture</b> Placebo: 190/1,000 Treatment: 122/1,000</p> <p><b>Hip fractures</b> Placebo: 12/1,000 Treatment: 8/1,000</p> <p><b>Vertebral fracture (symptomatic)</b> Placebo: 34/1,000 Treatment: 14/1,000</p> <p><b>Non-vertebral fragility fracture</b> Placebo: 148/1,000 Treatment: 101/1,000</p>	<p><b>Hip fractures</b> Hazard ratio (HR) 0.66 (0.27 to 1.16)</p> <p><b>Vertebral fracture (symptomatic)</b> Hazard ratio (HR) 0.41 (0.22 to 0.75)</p> <p><b>Non-vertebral fragility fracture</b> Hazard ratio (HR) 0.66 (0.51 to 0.85)</p> <p><b>Forearm or wrist</b> Hazard ratio (HR) 0.56 (0.37 to 0.85)</p>	Low



Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment made by SBU
				<b>Forearm or wrist</b> Placebo: 63/1,000 Treatment: 36/1,000		
Grey, 2017 [8]	3-year open-label extension of a 2-year randomised, placebo-controlled, doubleblind study	Late postmenopausal women with osteopenia.	A single baseline dose of 1 mg, 2.5 mg or 5 mg of zoledronate or placebo	8/75	Risk ratio (MH, random) Any fractures 0.83 (0.22, 3.07)	Some concerns <sup>2</sup>
Grey, 2012 [9]	3-year double-blind, randomized, placebo-controlled trial	50 healthy women more than 5 years postmenopausal with osteopenia (BMD T-scores between -1 and -2 at either the lumbar spine or the total hip).	Single dose 5 mg of intravenous zoledronate	7/50	4 fractures occurred in 4 participants in the zoledronate group (1 each of finger, rib, forearm, and fibula) and 2 in 2 participants in the placebo group (1 each of toe and forearm) Risk ratio 1.89 (0.40 to 9.01)	Some concerns <sup>3</sup>

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment made by SBU
					BMD was higher in the zoledronate group than in the placebo group by an average of 6.8% (4.6%–9.1%) at the lumbar spine, 4.0% (1.8%–6.3%) at the total hip, and 2.0% (0.9%–3.0%) at the total body (p<.001 for each skeletal site).	
McClung, 2009 [1]	2-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study	Postmenopausal women with low bone mass (osteopenic).	I: Zoledronic acid 5 mg/year zoledronic acid single dose 5 mg  C: Placebo	5 mg/year; 15/400  Singel dose 5 mg 13/383	5 mg/year Fractures (unspecified); Risk ratio 0.68 (0.25, 1.88)  Singel dose 5 mg; Fractures unspecified Risk ratio 0.50 (0.16, 1.58)  Change in lumbar spine BMD from baseline 5 mg/year 5.18 (4.64 to 5.71)	Low

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment made by SBU
					<p>Single dose 4.42% (3.87 to 4.97)</p> <p>The placebo group decreased -1.32% (-1.85 to 0.80)</p>	
Cummings, 1998 [10]	Randomised, blinded placebo-controlled trial	4,432 women 54–81 years with a femoral neck BMD of 0.68g/cm <sup>2</sup> (corresponds to T-score -1.6) or less but no vertebral fracture	Patients were randomly assigned to either placebo or 5 mg/day of alendronate sodium for 2 years followed by 10 mg/day for the remainder of the 3-year trial	<p><b>Any fracture</b> Placebo: 312/2,218 Treatment: 272/2,218</p> <p><b>Any non-vertebral fracture</b> Placebo: 294/2,218 Treatment: 261/2,218</p> <p><b>Hip</b> Placebo: 24/2,218 Treatment: 19/2,218</p> <p><b>Wrist</b> Placebo: 70/2,218</p>	<p>Alendronate reduced clinical fractures RH</p> <p>Any clinical fracture RH: 0.86 (0.73 to 1.01)</p> <p>Non-vertebral fractures RH: 0.88 (0.74 to 1.04)</p> <p>Hip fractures RH: 0.79 (0.43 to 1.44)</p> <p>Wrist fractures RH: 1.19 (0.87 to 1.64)</p> <p>Vertebral fractures (≥1 vertebral fractures) RH: 0.56 (0.39 to 0.80)</p>	Some concerns <sup>5</sup>

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment made by SBU
				Treatment: 83/2,218  <b>Other clinical fractures</b> Placebo: 227/2,218 Treatment: 182/2,218  <b>More than 1 vertebral fractures</b> Placebo: 78/2,218 Treatment: 43/2,218  <b>More than 2 vertebral fractures</b> Placebo: 10/2,218 Treatment: 4/2,218	Vertebral fractures (≥2 vertebral fractures) RH: 0.40 (0.13 to 1.24)  Femoral neck BMD: 4.6% (4.0% to 5.1%) with those with femoral neck T-score of -2.5 or less  Alendronate increased femoral neck BMD: 4.8 (4.2% to 5.3%) in patients with T-score -2.0 to -2.5  Alendronate increased femoral neck BMD: 4.8 (4.2% to 5.4%) in patients with T-score -1.6 to -2.0	
Quandt, 2005 [11]	Double-blind, multicenter study	2,797 postmenopausal women, 55–80 years, without prior osteoporotic fractures at the baseline measurements.	I: Alendronate 5mg/day for 2 years and 10mg/day thereafter for up to 4.5 years		Relative risk 0.64 (0.38 to 1.10)	Low

Author, year, reference	Methods	Participants	Interventions	Events (n/N)	Outcome/Results (95% CI)	Risk of bias assessment made by SBU
Siris, 2008 [12]	Data from four controlled randomized trials (BMD Multinational, BMD North America, VERT Multinational and VERT North America).	620 postmenopausal women with osteopenia were included.	C: Placebo I: Risedronate (5 mg/day) C: Placebo	NA/620	Vertebral fractures; (Hazard ratio 0.44, 0.11 to 0.78 (p=0.022))  Non vertebral fracture; 0.09(0.01 to 0.71) (p=0.022),	Some concerns <sup>6</sup>
Bone, 2008 [2]	2-year randomised, double-blind, placebo-controlled study	332 postmenopausal women with lumbar spine BMD T-scores between -1.0 and -2.5.	I: Denosumab 60 mg/6 month C: Placebo	9/332	Non vertebral fracture; 0.29 (0.06, 1.36)	Some concerns <sup>7</sup>

BMD = Bone mineral density; CI = Confidence interval; RH = Relative hazard.

<sup>1</sup>No information if outcome assessors were aware of the intervention received by study participants.

<sup>2</sup>A 3 years open label extension following a 2 year double blind randomised placebo-controlled trial with no blinding the final years. Zoledronic acid 5 mg was given as a single dose every 12 month which is not the therapeutic regimen for osteoporosis in Sweden.

<sup>3</sup>Unclear if the personnel that analyzed data were blinded. Zoledronic acid 5 mg was given as a single dose which is not the therapeutic regimen in Sweden.

<sup>4</sup>Unclear randomisation process, unclear if the personnel that analyzed data were blinded.

<sup>5</sup>Unclear randomisation. The dose of alendronate has changed over time. The dose of alendronate was changed from 5 mg daily to 10 mg daily after two years.<sup>6</sup>A retrospective analysis of a subset of women with osteopenia in four RCTs, unclear randomisation process. A 5 mg daily dose was given. The present regimen in Sweden is 35 mg/week for osteoporosis.

<sup>7</sup>No declaration of interests.

## Evidensgradering enligt GRADE

Effektmått	Intervention	Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt (KI 95 %)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
Radiografisk kotfraktur	Alendronat	129/3 532 (1) [11]	Relativ risk 0,57 (0,41 till 0,82)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskar kotfraktur	Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Kliniska frakturer <sup>194</sup>	Alendronat	55/2 804 (1) [10]	Hazardkvot 1,08 (0,87 till 1,35)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridding (-) <sup>11</sup> Precision (-2) <sup>3,5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>
BMD i lårbenshals (T score -2.0 till -2.5)	Alendronat	1 436 deltagare (1) [10]	Procentuell ökning från baslinjen 4,8 % (4,2 till 5,3)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökar BMD	Risk för snedvridding (-) <sup>11</sup> Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>
BMD i lårbenshals (T score -1.6 till -2.0)	Alendronat	1 365 deltagare (1) [10]	Procentuell ökning från baslinjen 4,8 % (4,2 till 5,4)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökar BMD	Risk för snedvridding (-) <sup>11</sup> Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>
Radiografisk kotfraktur	Risedronat	19/620 (1) [12]	Hazardkvot 0,44 (0,11 till 1,78)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridding (-) <sup>11</sup> Precision (-2) <sup>3,5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>
Fraktur (förutom kotfraktur)	Risedronat	18/620 (1) [12]	Hazardkvot 0,09(0,01 till 0,71)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridding (-) <sup>11</sup> Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>4</sup>

<sup>194</sup>I Cummings och medförfattare 1998 [10] redovisas även kliniska frakturer men dessa patienter är samma population som i Quandt och medförfattare 2005 [11] och har därför inte redovisats. Populationen i studien har delats upp i olika subgrupper och SBU har redovisat subgrupperna T-score -2,0 till -2,5 samt -1,5 till -2,0.

Effektmått	Intervention	Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt (KI 95 %)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
Fraktur (förutom kotfraktur)	Denosumab	9/332 (1) [2]	Riskkvot 0,29 (0,06 till 1,36)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○) Ingen skillnad	Risk för snedvridning (-1) <sup>6</sup> Precision (-2) <sup>3,5</sup>
Bentäthet i ländrygg	Denosumab	332 deltagare (1) [2]	Skillnad i procent 7,0 % (6,2 till 7,8)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Risk för snedvridning (-1) <sup>6</sup> Precision (-1) <sup>5</sup>
Bentäthet i totalhöft	Denosumab	332 deltagare (1) [2]	Skillnad i procent 4,5 % (4,0 till 5,0)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Risk för snedvridning (-1) <sup>6</sup> Precision (-1) <sup>5</sup>
Höftfraktur	Zoledronsyra	20/2 000 (1) [7]	Hazardkvot 0,66 (0,27 to 1,16)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>3,5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>
Kotfraktur (symtomatisk)	Zoledronsyra	48/2 000 (1) [7]	Hazardkvot 0,41 (0,22 to 0,75)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskat antal	Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>
Fragilitetfraktur	Zoledronsyra	312/2 000 (1) [7]	Hazardkvot 0,63 (0,5 till 0,79)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskat antal	Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>
Fraktur (förutom kotfraktur)	Zoledronsyra	249/2 000 (1) [7]	Riskkvot 0,66 (0,51 till 0,85)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskat antal	Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>
Fraktur underarm eller handled	Zoledronsyra	99/2 000 (1) [7]	Riskkvot 0,56 (0,37 till 0,85)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Minskat antal	Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>7</sup>

Effektmått	Intervention	Antal händelser/deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt (KI 95 %)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
Frakturer (oselektade frakturer) <sup>10</sup>	Zoledronsyra	7/50 (1) [9]	Riskkvot 1,33 (0,33, till 5,36)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridning (-) <sup>12</sup> Precision (-2) <sup>3,5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Bentäthet ländrygg (5 mg singeldos, 5 års uppföljning)	Zoledronsyra	150 deltagare (2) [8, 9]	Skillnad i procent 5,26 % (3,58 till 6,94)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Risk för snedvridning (-) <sup>12</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup> Precision (-1) <sup>5</sup>
Bentäthet totalhöft (5 mg singeldos, 5 års uppföljning)	Zoledronsyra	125 deltagare (2) [8, 9]	Skillnad i procent 4,82 % (3,66, 5,98)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Risk för snedvridning (-) <sup>12</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup> Precision (-1) <sup>5</sup>
Frakturer (oselektade frakturer) <sup>9</sup>	Zoledronsyra	7/75 (1) [8]	Riskkvot 0,83 (0,22 till 3,07)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Risk för snedvridning (-) <sup>8</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup> Precision (-2) <sup>3,5</sup>
Fraktur (2x5 mg)	Zoledronsyra	6/400(1) [1]	Riskkvot 0,68 (0,25 till 1,88)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>3,5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Fraktur (singeldos 5 mg)	Zoledronsyra	4/383(1) [1]	Riskkvot 0,50 (0,16 till 1,58)	Mycket låg tillförlitlighet (⊕○○○)	Precision (-2) <sup>3,5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Bentäthet ländrygg (2x5 mg, 2 års uppföljning)	Zoledronsyra	581 deltagare (1) [1]	Riskkvot 5,18 (4,64 till 5,71)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>
Bentäthet ländrygg (singeldos 5 mg, 2 års uppföljning)	Zoledronsyra	581 deltagare (1) [1]	Skillnad i procent 4,42 % (3,87 till 4,97)	Låg tillförlitlighet (⊕⊕○○) Ökad bentäthet	Precision (-1) <sup>5</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup>



<sup>2</sup> Olika doser av läkemedlet har använts som inte helt motsvarar behandlingsrekommendationen för osteoporos i Sverige.

<sup>3</sup> Brett konfidensintervall som inkluderar ingen riskskillnad om studier tillkommer kan resultatet ändras.

<sup>4</sup> Olika doser av läkemedlet har använts som inte helt motsvarar behandlingsrekommendationen för osteoporos i Sverige.

<sup>5</sup> En studie och/eller få observationer/händelser om studier tillkommer kan resultatet ändras.

<sup>6</sup> Studien var sponsrad av ett läkemedelsföretag, risk för intressekonflikter med stor inverkan i alla led.

<sup>7</sup> Olika doser av läkemedlet samt D-vitamin har använts som inte helt motsvarar behandlingsrekommendationen för osteoporos i Sverige.

<sup>8</sup> Femårsstudie varav år 3 till 5 är open label, det vill säga risk för nedvridning på grund av ingen blindning från år 3 till 5.

<sup>9</sup> Studien innehåller en population som har osteopeni i höft men omkring hälften hade osteoporos mätvärde i ländryggen.

<sup>10</sup> Resultat från två studier [8, 9] för effektmåttet frakturer (oselekerade frakturer) kunde inte läggas ihop eftersom man blandat olika typer av frakturer i de olika studierna.

<sup>11</sup> Oklar randomiseringsprocess.

<sup>12</sup> Oklar blindningsprocess.

## Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 October 2019 (CDSR, DARE & CENTRAL)

Title: Osteopenia

Search terms	Items found
Population: osteopenia	
MeSH descriptor: [Bone Diseases, Metabolic] this term only	450
[mh "Bone Density"]	4427
(Osteopenic OR osteopenia* OR "low bone density" OR "loss of bone density" OR "Low BMD" OR "low bone mineral density" OR "low bone mass" OR ("bone density" NEXT/1 low*) OR ("bone mineral" NEXT/1 low*)).ti	634
1 OR 2 OR 3	4996
Intervention: bisphosphonates or denosumab	
[mh "diphosphonates"] OR [mh "Alendronate"] OR [mh "Denosumab"] OR [mh "zoledronic acid"]	2508
(Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate OR denosumab).ti,ab,kw	3303
(Aclasta OR adavance OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos OR prolia).ti,ab,kw	151
5 OR 6 OR 7	4311
Combined sets	
3 AND 7	CDSR/8 Central/1154

Embase via Elsevier 23 May 2019

Title: Osteopenia

Search terms	Items found
Population: osteopenia	
'bone density'/mj OR 'bone mass'/mj OR 'osteopenia'/mj	31,370
(Osteopenic OR osteopenia* OR "low bone density" OR "loss of bone density" OR "Low BMD" OR "low bone mineral density" OR "low bone mass"):ti,ab OR ((bone NEAR/1 density NEAR/1 low):ti,ab) OR ((bone NEAR/1 mineral NEAR/1 low):ti)	25,597
1 OR 2	47,808
Intervention: bisphosphonates or denosumab	
'denosumab'/mj OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR 'alendronic acid'/mj OR 'risedronic acid'/mj OR 'zoledronic acid'/mj OR 'etidronic acid'/mj	26,514
(Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate OR denosumab).ti,ab	29,377
(Aclasta OR adavance OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos OR prolia).ti,ab	357
4 OR 5 OR 6	38,186
Combined sets	
3 AND 7	3,979
8 NOT (('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) AND (([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	3,334
Study types: systematic review	

Search terms	Items found
(9 AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR [cochrane review]/lim OR 'review'/exp OR ((systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab) OR ((systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab) OR ((systematic* NEXT/3 literature):ti,ab) OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*':ti,ab)) AND [embase]/lim	504
Study types: randomised controlled trials and other trials	
(9 AND ('clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR (randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*) OR RCT OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "randomly allocated" OR (allocated NEAR/2 random) OR (single NEXT/1 blind*) OR (double NEXT/1 blind*) OR ((treble OR triple) NEXT/1 blind*) OR placebo*) NOT ('case study'/de OR "case report" OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)) AND [embase]/lim	1,451

## Medline via OvidSP 21 May 2019

### Title: Osteopenia

Search terms	Items found
Population: osteopenia	
"Bone Diseases, Metabolic"/ OR "Bone Density"/	54721
(Osteopenic OR osteopenia* OR "low bone density" OR "loss of bone density" OR "Low BMD" OR "low bone mineral density" OR "low bone mass" OR ("bone density" ADJ 3 low*) OR ("bone mineral" ADJ 3 low*)).ti,ab	16412
1 OR 2	61250
Intervention: bisphosphonates or denosumab	
exp "diphosphonates"/ OR "Alendronate"/ OR "zoledronic acid".nm OR "Denosumab"/	25635
(Alendronate OR "Alendronic acid" OR Bisphosphonates OR Etidronate OR "Etidronic acid" OR Risedronate OR "Risedronic acid" OR "zoledronic acid" OR zoledronate OR denosumab).ti,ab	18567
(Aclasta OR adrovanse OR alenat OR fosamax OR fosavance OR "optinate septimum" OR prolia OR tridepos OR prolia).ti,ab	201
4 OR 5 OR 6	31551
Combined sets, limits	
3 AND 7	5570
8 NOT (animals/ not humans/)	4958
limit 9 to (danish or english or norwegian or swedish)	4380
Combined sets, limited to systematic reviews & RCTs	
Limit 10 to systematic reviews	304
10 AND meta-analysis/	132
11 OR 12	304
Limit 10 to "therapy (maximizes sensitivity)"	279

## Referenser

1. McClung, M, Miller, P, Recknor, C, Mesenbrink, P, Bucci-Rechtweg, C, Benhamou, CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2009; 114(5):999-1007.
2. Bone, HG, Bolognese, MA, Yuen, CK, Kendler, DL, Wang, H, Liu, Y, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(6):2149-57.
3. FASS Vårdpersonal Risedronat.  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIId=20091105000037>
4. FASS Vårdpersonal Alendronat.  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIId=20131204000047>.
5. FASS Vårdpersonal Denosumab  
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&npIId=20090114000052>.
6. FASS Vårdpersonal Zoledron syra.  
[https://www.fass.se/LIF/substance;jsessionid=ByZq7TDw2DEAtXC BxVxsITggj44p--O4AR87uGR1\\_tZjZaOXHsr!1144695746?userType=0&substanceId=IDE4P OGUUB6FMVERT1](https://www.fass.se/LIF/substance;jsessionid=ByZq7TDw2DEAtXC BxVxsITggj44p--O4AR87uGR1_tZjZaOXHsr!1144695746?userType=0&substanceId=IDE4P OGUUB6FMVERT1).
7. Reid, IR, Horne, AM, Mihov, B, Stewart, A, Garratt, E, Wong, S, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*. 0(0):null.
8. Grey, A, Bolland, MJ, Horne, A, Mihov, B, Gamble, G, Reid, IR. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017; 189(36):E1130-e6.
9. Grey, A, Bolland, MJ, Horne, A, Wattie, D, House, M, Gamble, G, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate--results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*. 2012; 50(6):1389-93.
10. Cummings, SR, Black, DM, Thompson, DE, Applegate, WB, Barrett-Connor, E, Musliner, TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*. 1998; 280(24):2077-82.
11. Quandt, SA, Thompson, DE, Schneider, DL, Nevitt, MC, Black, DM. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clinic proceedings*. 2005; 80(3):343-9.
12. Siris, ES, Simon, JA, Barton, IP, McClung, MR, Grauer, A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int*. 2008; 19(5):681-6.

Rad: O3.12

Tillstånd: Postmenopausala kvinnor med tidigare benskörhetsfraktur och uttalat låg bentäthet

Åtgärd: Bensspecifika läkemedel: romosozumab

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en god effekt men den kliniska erfarenheten är begränsad.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare, vilket gör att benet bryts lättare. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen. En benskörhetsfraktur är en fraktur som uppkommer efter ett trauma som motsvarar fall i samma plan eller mindre. Den som löper hög risk att få en benskörhetsfraktur kan behöva behandling mot osteoporos.

Oberoende av låg bentäthet leder även faktorer som ålder, kön, längd, vikt, tidigare frakturer, höftfraktur hos förälder, rökning, kortisonbehandling och vissa sjukdomar till en ökad frakturrisk.

Romosozumab är en monoklonal antikropp som är godkänd för att behandla benskörhet hos postmenopausala kvinnor med hög frakturrisk. Romosozumab ges som månatliga subkutana injektioner under ett år. Frågeställningen undersöker vilken effekt romosozumab har på risk för kot- och höftfrakturer samt på bentätheten.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

För postmenopausala kvinnor med tidigare osteoporosfraktur och uttalat låg bentäthet ger 12 månaders behandling med romosozumab jämfört med placebo

- möjligen 12 % (95% KI 9,7 till 14,4) större ökning av bentäthet i ländrygg (låg tillförlitlighet)
- möjligen 73% lägre risk för kotfrakturer med en riskratio på 0,27 (95% KI 0,16 till 0,47) och 13 färre frakturer per 1000 patienter (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av behandling med romosozumab jämfört med placebo avseende bentäthet i höft och lårbenshals hos postmenopausala kvinnor med tidigare osteoporosfraktur och uttalat låg bentäthet (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av behandling med romosozumab jämfört med placebo avseende risk för höftfraktur hos postmenopausala kvinnor med tidigare osteoporosfraktur och uttalat låg bentäthet (mycket låg tillförlitlighet).

För postmenopausala kvinnor med tidigare osteoporosfraktur och uttalat låg bentäthet ger 12 månaders behandling med romosozumab jämför med alendronat

- troligen 9 % (95% KI 8,3 till 9,1) större ökning av bentäthet i ländrygg (måttlig tillförlitlighet)
- troligen 3,3 % (95% KI 3,0 till 3,6) större ökning av bentäthet i höft (måttlig tillförlitlighet)
- troligen 3,2 % (95% KI 2,9 till 3,5) större ökning av bentäthet i lårbenshals (måttlig tillförlitlighet)
- troligen 36% lägre risk för kotfrakturer med en riskratio på 0,64 (95% KI 0,49 till 0,84) och 22 färre frakturer per 1000 patienter (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen minskad eller oförändrad risk för höftfrakturer med en riskratio på 0,64 (95% KI 0,33 till 1,24) och 4 färre frakturer per 1000 patienter (låg tillförlitlighet).

För postmenopausala kvinnor med tidigare osteoporosfraktur och uttalat låg bentäthet ger 12 månaders behandling med romosozumab jämför med teriparatid

- möjligen 4,4 % (95% KI 3,3 till 5,5) större ökning av bentäthet i ländrygg (låg tillförlitlighet)
- möjligen 3,4 % (95% KI 2,8 till 4) ökning av bentäthet i höft (låg tillförlitlighet)
- möjligen 3,2 % (95% KI 2,6 till 4,2) ökning av bentäthet i lårbenshals (låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Den observerade riskminskningen för kotfrakturer efter 12 månaders behandling med romosozumab bedöms vara kliniskt relevant, både i jämförelse med placebo (73% lägre risk, 13 färre frakturer per 1000 individer, NNT<sup>195</sup>=77) och i jämförelse med alendronat (36% lägre risk, 22 färre frakturer per 1000 individer, NNT=45). Riskminskningen för höftfrakturer jämfört med alendronat bedöms inte vara kliniskt relevant (konfidensintervallet går från 66% minskad risk till 24% ökad risk, punkttestimatet motsvarar 4 färre frakturer per 1000 individer, NNT=256).

Bentäthet bedöms vara ett så-kallat surrogatmått och eventuella slutsatser rörande verklig patientnytta utifrån de redovisade procentuella förändringarna i bentäthet bör därför göras med försiktighet. Ett helt entydigt samband mellan bentäthet och risk för fraktur föreligger alltså inte.

---

<sup>195</sup> NNT, number needed to treat: Det antal patienter som, utifrån den absoluta riskreduktionen i studien och under motsvarande tid, behöver behandlas för att undvika en sådan händelse som riskreduktionen syftar på. Beräknas som 1 dividerat med den absoluta riskreduktionen.

Effekten på bentäthet i ländrygg efter 12 månaders behandling med romosozumab bedöms dock vara kliniskt relevant, både jämfört med både placebo (12 % förbättring) och alendronat (9% förbättring). Övriga effekter på bentäthet bedöms vara av tveksam klinisk relevans.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Romosozumab misstänks öka risken för hjärtinfarkt och stroke och är kontraindicerad hos personer som haft sådana händelser. Se Fass.se för detaljerad information.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 4 randomiserade kontrollerade studier. Studierna undersöker romosozumab jämfört med placebo (två studier) (1, 2), alendronat (1 studie) (3), samt teriparatid (1 studie) (4). Enbart randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i granskningen, och eventuella studier som redovisar öppna långtidsuppföljningar eller tilläggsanalyser har inte inkluderats. Enbart utfall för en uppföljningstid på 12 månader har beaktats. I de inkluderade studierna har minst 40% av patienterna någon typ av tidigare fraktur.

Inga pågående relevanta studier identifierades vid sökning på [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org).

### *Saknas någon information i studierna?*

Utifrån de uppställda inklusionskriterierna identifierades inga studier på effekten avseende frakturrisik eller bentäthet för behandling med romosozumab jämfört med andra bisfosfonater än alendronat, eller jämfört med denosozumab. Inte heller identifierades några studier avseende frakturrisik för behandling med romosozumab jämfört med teriparatid.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon systematisk litteraturoversikt eller egen hälsoekonomisk analys av behandling av postmenopausala kvinnor med tidigare osteoporosfraktur och uttalat låg bentäthet med romosozumab. Baserad på Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV:s) beslut om subvention för Evenity<sup>196</sup> (romosozumab) följer här en generell hälsoekonomisk bedömning av behandling med romosozumab.

TLV har fattat beslut om att Evenity endast ska vara subventionerat och därmed är kostnadseffektivt för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor som haft en klinisk kotfraktur eller en höftfraktur de senaste tolv månaderna. Det fastställda priset innebär att ett års behandling (total behandlingstid enligt godkännandet) med Evenity kostar 69 240 kronor. Som jämförelse kostar ett års behandling (maximal behandlingstid är 18 månader enligt godkännandet) med billigaste biosimilaren av teriparatid cirka 36 000 kronor, och ett års behandling (behandlingstid ofta 3-5 år eller längre) med generiskt alendronat cirka 500 kronor.

TLV utgår i sitt beslut från att alendronat är relevant jämförelsealternativ, vilket innebär att behandling med Evenity följt av alendronat jämfördes med enbart alendronat-behandling. För denna jämförelse är kostnadseffektivitets-

---

<sup>196</sup>TLV:s diarenummer: 378/2020

kvoten för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med Evionity 412 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) enligt beslutet. (Ingen jämförelse med placebo eller med teriparatid presenteras, vilka ingår i detta underlag.) I skattningen har hänsyn tagits till risk för kardiovaskulära biverkningar. Av underlaget framgår att nivån på kostnadseffektivitetskvoten är förknippad med osäkerheter, men att kostnaden per QALY i rimligen understiger 500 000 kronor under mest troliga förhållanden.

Jämförelse med teriparatid saknas i TLV:s beslut, men som prisjämförelse konstaterar Socialstyrelsen att totala läkemedelskostnaden för behandling inom subventionsbegränsningen med teriparatid är cirka 54 000 kronor (18 månader), och för romosozumab 69 240 kronor (1 år). Efter avslutad behandling med dessa läkemedel fortsätter behandlingen med exempelvis alendronat. Läkemedelskostnaden för romosozumab är således högre än för teriparatid. Socialstyrelsen har inte bedömt om det föreligger någon skillnad i antalet vunna QALY:s mellan dessa behandlingar.

Baserat på läkemedelskostnaden och den absoluta riskreduktionen för ett visst utfall kan man även beräkna kostnaden för att undvika en sådan händelse. För romosozumab innebär detta att man behöver behandla 45 patienter i 12 månader för att undvika en radiologisk kotfraktur (number needed to treat, NNT), detta motsvarar en läkemedelskostnad på 3 100 000 kronor.

Den population som omfattas av TLV:s subventionsbeslut (osteoporos hos postmenopausala kvinnor som haft en klinisk kotfraktur eller en höftfraktur de senaste tolv månaderna) är inte helt identisk med hur tillståndet definieras i denna frågeställning (postmenopausala kvinnor med tidigare osteoporosfraktur och uttalat låg bentäthet). Dock bedöms populationerna vara tillräckligt lika för att kostnadseffektivitetskvoten enligt TLV:s beslut ska anses relevant även för aktuell åtgärd.

Sammantaget bedöms att kostnaden per vunnet QALY för behandling av postmenopausala kvinnor med tidigare osteoporosfraktur och uttalat låg bentäthet med romosozumab är måttlig i jämförelse med behandling med alendronat.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning Datum: 2020-03-17

Beskrivning	Antal
Studier som granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	295
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	8 SÖ, 11 RCT
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	4 RCT

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Nya kotfrakturer efter 12 månader [95% konfidensintervall]	Höftfrakturer efter 12 månader	Andra frakturer efter 12 mån [95% konfidensintervall]	Bentäthet [95% konfidens intervall] efter 12 månader	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Cosman 2016, (1) (FRAME)	RCT, dubbelblind och placebokontrollerad (12 mån) med öppen förlängningsdel (12 mån). Internationell multicenter. N=7180	Postmenopausala kvinnor 55-90 år med osteoporos (T -2,5 till -3,5). Baslinjedata: T(ländrygg)=-2,7; T(höft)=-2,5; T(lårbenshals)=-2,75. Cirka 22 % med tidigare icke-kotfraktur efter 45 år, 18,3% med prevalent kotfraktur (tillsammans cirka 40%). FRAX=13,4.	I (n=3589): Romo 210 mg i ett år dubbelblind sedan denosumab i ett år open label  K (n=3591): Placebo subkutant	I: 16 av 3321 K: 59 av 3322  RR: 0,27 [0,16 till 0,47] p<0,001  (radiologiskt bekräftade frakturer)	I: 7 av 3589 K: 13 av 3591 HR: 0,54 [0,22 till 1,35] P=0,18	<u>Klinisk fraktur (&lt;15% kotfrakturer):</u> I: 58 av 3589 K: 90 av 3591 HR: 0,64 [0,46 till 0,89] p=0,008  <u>Icke-kotfraktur:</u> I: 75 av 3591 K: 56 av 3589 HR: 0,75 [0,53 till 1,05] p=0,1  <u>Större icke-kotfraktur:</u> I: 37 av 3589	<u>Procentuell förändring från baslinjen i respektive grupp, samt skillnad i förändring.</u> Ländrygg (N romo=65, N placebo=61): I: 13,3 [KI ej angivet] K: 0,0 [KI ej angivet] I-K: 13,3 [11,9 till 14,7]  Höft (N romo=66 N placebo=62): I: 6,8 [KI ej angivet] K: 0 [KI ej angivet] I-K: 6,9 [5,6 till 8,1]	Låg. (Förtags-sponsrad studie med författare med möjliga ekonomiska intressen kopplade till studieresultat.)	Inga signifikanta subgrupps effekter förutom för geografisk region.  Klinisk frakturer är ett sam-

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Nya kotfrakturer efter 12 månader [95% konfidensintervall]	Höftfrakturer efter 12 månader	Andra frakturer efter 12 mån [95% konfidensintervall]	Bentäthet [95% konfidens intervall] efter 12 månader	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar	
						<p>K: 55 av 3591 HR: 0,67 [0,44 till 1,02]</p> <p><u>Ny eller förvärrad kotfraktur:</u> I: 17 av 3321 K: 59 av 3322 HR: 0,29 [0,17 till 0,49]</p> <p><u>Större osteoporosfraktur:</u> I: 38 av 3589 K: 63 av 3591 HR: 0,60 [0,40 till 0,90]</p> <p><u>Multipla nya eller förvärrade kotfrakturer:</u> I: 1 av 3321 K: 9 av 3322 HR: 0,11 [0,01 till 0,87]</p>	Lårbenshals (N romo=66, N placebo=62): I: 5,2 [KI ej angivet] K: -0,7 [KI ej angivet] I-K: 5,9 [4,3 till 7,4]	P<0,001 för samtliga skillnader		man-satt utfall bestående av icke-kotfraktur och symtomatiska kotfrakturer.
Lewiecki 2018 (2) (BRIDGE)	RCT, dubbel-blind placebo-kontrollerad (12 mån), Internationell multicenterstudie. N=245.	Män 55-90 år. T-score -3,5 till -2,5 eller ≤-1.5 vid fraktur. Population: T(ländrygg)= -2,3; T(höft)=-1,9; T(lårbenshals)=-2,3. Tidigare fraktur hos 54%. FRAX=8,9.	I (n=163): Romo 210 mg i 1 år  K (n=82): Placebo subkutant	-	-	-	<u>Skillnad i procentuell förändring från baslinjen mellan grupperna</u> Ländrygg (N romo=157, N placebo=79): I: 12,1 [KI ej angivet] K: 1,2 [KI ej angivet] I-K: 10,9 [9,6 till 12,2]	Medelhög. (Förtags-sponsrad studie med författare med möjliga ekonomiska intressen kopplade		

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Nya kotfrakturer efter 12 månader [95% konfidensintervall]	Höftfrakturer efter 12 månader	Andra frakturer efter 12 mån [95% konfidensintervall]	Bentäthet [95% konfidensintervall] efter 12 månader	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
							<p>Höft (N romo=158, N placebo=79): I: 2,5 [KI ej angivet] K: -0,5 [KI ej angivet] I-K: 3 [KI ej angivet] [KI ej rapporterat]</p> <p>Lårbenshals (N romo=158, N placebo=79): I: 2,2 [KI ej angivet] K: -0,2 [KI ej angivet] I-K: 4,4 [KI ej angivet]</p> <p>P&lt;0,001 för samtliga skillnader.</p>	<p>fill studieresultat. Obalanserat bortfall och oklart om bortfallet kopplar till skillnader i baslinjevariabler.)</p>	
Saag 2017, (3) (ARCH)	RCT, dubbelblind (12 mån), aktiv kontroll med öppen förlängningsdel (12 mån). Internationell multicenter. N=4093	Postmenopausala kvinnor 55-90 år med osteoporos. T≤-2,5 i höft eller lårbens och fraktur, eller T≤-2 och >1 fraktur eller 1 allvarligare fraktur. Baslinjedata: 99% med osteoporosfraktur, 96% med kotfraktur. T(ländrygg)= -2,96; T(höft)= -2,8; T(lårbenshals)= -2,9. FRAX=20.	<p>I (n=2046): Romo 210 mg subkutant i 12 månader, därefter OL alendronat i 12 månader</p> <p>K (n=2047): Oral alendronat i 12 månader, därefter OL alendronat i 12 månader</p>	<p>I: 82 av 2046 K: 128 av 2047 RR: 0,63 [0,47 till 0,85] P=0,003 (Bortfall hanterat med "multiple imputation")</p> <p>I: 55 av 1696 K: 85 av 1703 RR: 0,64 [0,46 till 0,89] P=0,008 (Bortfall hanterat med LOCF)</p>	<p>I: 14 av 2046 K: 22 av 2047 HR: 0,64 [0,33 till 1,26] p=0,19</p>	<p><u>Klinisk fraktur</u> I: 79 av 2046 K: 110 av 2047 HR: 0,72 [0,54 till 0,96] p=0,027</p> <p><u>Icke-kotfraktur:</u> I: 70 av 2046 K: 95 av 2047 HR: 0,74 [0,54 till 1,01] p=0,057</p> <p><u>Större icke-kotfraktur:</u> I: 59 av 2046 K: 88 av 2047</p>	<p><u>Procentuell förändring från baslinjen i respektive grupp, samt skillnad i förändring.</u> Ländrygg (N romo=1750, N alendronat 1757): I: 13,7 [13,36 till 13,99] K: 5,0 [4,73 till 5,21] I-K: 8,7 [8,31 till 9,09]</p> <p>Höft (N romo 1826, N alendronat 1829): I: 6,2 [5,94 till 6,39] K: 2,8 [2,67 till 3,02] I-K: 3,3 [3,03 till 3,60]</p>	<p>Medelhög. (Förtags-sponsrad studie med författare med möjliga ekonomiska intressen kopplade till studieresultat.)</p>	<p>Klinisk frakturer är ett sammansatt utfall bestående av icke-kotfraktur och symtomatiska</p>

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Nya kotfrakturer efter 12 månader [95% konfidensintervall]	Höftfrakturer efter 12 månader	Andra frakturer efter 12 mån [95% konfidensintervall]	Bentäthet [95% konfidens intervall] efter 12 månader	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				(radiologiskt bekräftade frakturer)		HR: 0,67 [0,48 till 0,94]  <u>Ny eller förvärrad kotfraktur:</u> I: 67 av 1696 K: 101 av 1703 RR: 0,66 [0,49 till 0,89] p=0,006	Lårbenshals (N romo 1826, N alendronat 1829): I: 4,9 [4,65 till 5,23] K: 1,7 [1,46 till 1,98] I-K: 3,2 [2,90 till 3,54]  P<0,001 för skillnad i förändring		kotfrakturer.
Langdahl 2017, (4) (STRUCTURE)	RCT, open label (12 mån), aktiv kontroll. Internationell multicenter. N=436.	Postmenopausala kvinnor 55-90 år med minst tre års behandling med bisfosfonat, varav alendronat senaste året. Historik av frakturer efter 50, samt T<-2,5. Population: Tidigare fraktur hos 100%, T(höft)= -2,24; T(lårbenshals)= -2,46; T(ländrygg)= -2,85.	I (n=218): Romo 210 mg OL i ett år  K (n=218): Teriparatid OL i ett år	-	-	-	<u>Procentuell förändring från baslinjen i respektive grupp, samt skillnad i förändring.</u> (N romo=206, N teri=209)  Ländrygg: I: 9,8 (9,0 till 10,5) K: 5,4 [4,7 till 6,1] I-K: 4,40  Höft: I: 2,9 [2,5 till 3,4] K: -0,5 [-0,9 till -0,0] I-K: 3,40  Lårbenshals: I: 3,2 (2,6 till 3,8) K: -0,2 [-0,8 till 0,4] I-K: 3,40  p<0,0001 för skillnad i förändring mellan	Medelhög. (Förtags sponsrad studie med författare med möjliga ekonomiska intressen kopplade till studieresultat. Studien var ej blindad).	I studien rapporteras utfall efter 6 och 12 månader, varav utfall efter 12 månader bedöms mest relevant.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Nya kotfrakturer efter 12 månader [95% konfidensintervall]	Höftfrakturer efter 12 månader	Andra frakturer efter 12 mån [95% konfidensintervall]	Bentäthet [95% konfidens intervall] efter 12 månader	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
							<p>grupperna. Konfidensintervall för skillnad i förändring ej rapporterat.</p> <p><u>Medelskillnad mellan grupperna i förändring från baslinjen för medelvärde av 12 och 6 månader:</u>  Höft: 3,2 [2,7 till 3,8]  p&lt;0,0001</p>		

## Summering av effekt och evidensstyrka

### Romosozumab jämfört med placebo

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt eller risk i kontrollgruppen	Absolut effekt [95% konfidensintervall]	Relativ effekt [95% konfidensintervall]	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
<b>1.</b> BMD Ländrygg <b>2.</b> BMD Höft <b>3.</b> BMD Lårbenshals (Procentuell förändring 12 mån)	<b>1.</b> 362 (2), (1, 2) <b>2.</b> 365 (2), (1, 2) <b>3.</b> 365 (2), (1, 2)	<b>1.</b> 0 till 1,2 <b>2.</b> -0,5 till 0 <b>3.</b> -0,7 till -0,2 (Spridning i förändring från baslinjen i studiernas kontrollgrupp. Positiva värden innebär ökad bentäthet.)	<b>1.</b> 12,09 [9,73 till 14,44] <b>2.</b> 4,90 [1,18 till 8,62] <b>3.</b> 4,15 [0,72 till 7,58] (Skillnad i förändring från baslinjen mellan grupperna, I-K.)	-	<b>1.</b> ⊕⊕○○ <b>2.</b> ⊕○○○ <b>3.</b> ⊕○○○	<b>1.</b> Överförbarhet (-2) <sup>1</sup> <b>2-3.</b> Överförbarhet (-2), smärre brister på flera områden (-1) <sup>2</sup>
<b>1.</b> Kotfrakturer <b>2.</b> Höftfrakturer <b>3.</b> Klinisk fraktur (Frakturer, antal och risk 12 mån)	<b>1.</b> 6643 (1), (1) <b>2.</b> 7180 (1), (1) <b>3.</b> 7180 (1), (1)	<b>1.</b> 18 per 1000 <b>2.</b> 4 per 1000 <b>3.</b> 25 per 1000 (Antal frakturer per 1000 individer)	<b>1.</b> 13 färre per 1000 <b>2.</b> 2 färre per 1000 <b>3.</b> 9 färre per 1000 (Antal färre frakturer per 100 individer)	<b>1.</b> 0,27 [0,16 till 0,47] <b>2.</b> 0,54 [0,22 till 1,35] <b>3.</b> 0,64 [0,47 till 0,89] (RR, riskratio)	<b>1.</b> ⊕⊕○○ <b>2.</b> ⊕○○○ <b>3.</b> ⊕○○○	<b>1.</b> Överförbarhet (-1) och publikationsbias (-1) <sup>3</sup> <b>2-3.</b> Överförbarhet (-1), precision (-1) och publikationsbias (-1) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Avdrag (-2) för brister i överförbarhet (ena studien på enbart män, samtliga patienter har ej tidigare fraktur). Smärre brister som inte räcker för avdrag avseende tillförlitlighet (Två företagssponsrade studier där intressekonflikt ej kan uteslutas, och ena studien har ett oförklarat och obalanserat bortfall), precision (spridningsmått saknas i en studie, dock statistiskt signifikant effekt) och sannolik publikationsbias (endast två företagssponsrade studier som ligger till grund för godkännande, publikationsbias därför svårbedömt, men inte osannolikt).

<sup>2</sup> Avdrag (-2) för brister i överförbarhet (ena studien på enbart män, samtliga patienter har ej tidigare fraktur). Avdrag (-1) för smärre brister avseende tillförlitlighet (Två företagssponsrade studier där intressekonflikt ej kan uteslutas, och ena studien har ett oförklarat och obalanserat bortfall), precision (relativt brett konfidensintervall som går från tveksam klinisk relevans till relevant, nya studier kan peka i olika riktning) och sannolik publikationsbias (endast två företagssponsrade studier som ligger till grund för godkännande, publikationsbias därför svårbedömt, men inte osannolikt).

<sup>3</sup> Avdrag (-1) för brister i överförbarhet (endast en enskild studie med avvikande andel frakturer mot PICO, cirka 40% mot 100%). Avdrag (-1) för publikationsbias (endast en enskild företagssponsrad studie, vilken ligger till grund för godkännande, finns en uppenbar risk för publikationsbias).

<sup>4</sup> Avdrag (-1) för överförbarhet (se fotnot 3). Avdrag (-1) för precision (inte statistiskt signifikant punktestimat som går från god effekt till ökad risk för kotfrakturer, och på gränsen till kliniskt relevant för kliniska frakturer, nya studier skulle sannolikt påverka estimatet). Avdrag (-1) för publikationsbias (se fotnot 3).

## Romosozumab jämfört med alendronat

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt eller risk i kontrollgruppen [95% konfidensintervall]	Absolut effekt [95% konfidensintervall]	Relativ effekt [95% konfidensintervall]	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
1. BMD Ländrygg 2. BMD Höft 3. BMD Lårbenshals (Procentuell förändring 12 mån)	1. 1757 (1), (3) 2. 3655 (1), (3) 3. 3655 (1), (3)	1. 5,0 [4,73 till 5,21] 2. 2,8 [2,67 till 3,02] 3. 1,7 [1,46 till 1,98] (Förändring från baslinjen i kontrollgruppen. Positiva värden innebär ökad bentäthet.)	1. 8,7 [8,31 till 9,09] 2. 3,3 [3,03 till 3,60] 3. 3,2 [2,90 till 3,54] (Skillnad i förändring från baslinjen mellan grupperna, I-K.)	- - -	1. ⊕⊕⊕⊕ 2. ⊕⊕⊕⊕ 3. ⊕⊕⊕⊕	1-3. Tillförlitlighet (-1) och publikationsbias (-1) <sup>1</sup>
1. Kotfrakturer 2. Höftfrakturer 3. Klinisk fraktur (Frakturer, antal och risk 12 mån)	1. 4093 (1), (3) 2. 4093 (1), (3) 3. 4093 (1), (3)	1. 63 per 1000 2. 11 per 1000 3. 54 per 1000 (Antal frakturer per 1000 individer)	1. 22 färre per 1000 2. 4 färre per 1000 3. 15 färre per 1000 (Antal färre frakturer per 100 individer)	1. 0.64 [0.49, 0.84] 2. 0.64 [0.33, 1.24] 3. 0.72 [0.54, 0.95] (RR, riskratio)	1. ⊕⊕⊕⊕ 2. ⊕⊕⊕⊕ 3. ⊕⊕⊕⊕	1. Tillförlitlighet (-1) och publikationsbias (-1) <sup>1</sup> 2. Tillförlitlighet (-1), precision (-1) och publikationsbias (-1) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Avdrag (-1) för publikationsbias (endast en enskild företagssponsrad studie, vilken ligger till grund för godkännandet, gör att det finns en uppenbar risk för publikationsbias).

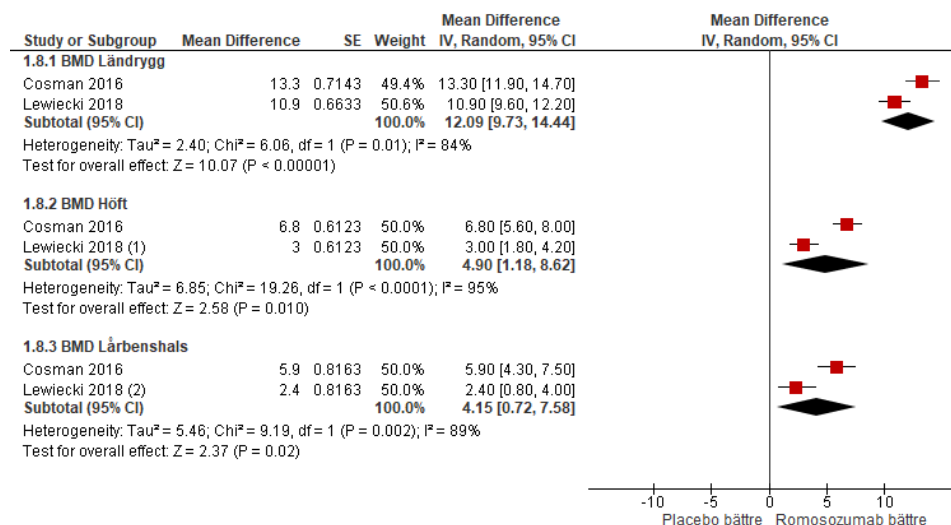
<sup>2</sup> Avdrag (-1) för publikationsbias (se fotnot 1). Avdrag (-1) för precision (punktstimatet från den enskilda studien är inte statistiskt signifikant och omfattar både minskad och ökad risk, nya studier kan peka i olika riktning.)

## Romosozumab jämfört med teriparatid

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt eller risk i kontrollgruppen [95% konfidensintervall]	Absolut effekt [95% konfidensintervall]	Relativ effekt [95% konfidensintervall]	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE
1. BMD Ländrygg 2. BMD Höft 3. BMD Lårbenshals (Procentuell förändring 12 mån)	1. 415 (1), (4) 2. 415 (1), (4) 3. 415 (1), (4)	1. 5,4 [4,7 till 6,1] 2. -0,5 [-0,9 till -0,0] 3. -0,2 [-0,8 till 0,4] (Förändring från baslinjen i kontrollgruppen. Positiva värden innebär ökad bentäthet.)	1. 4,40 [3,34 till 5,46] 2. 3,40 [2,84 till 3,96] 3. 3,40 [2,56 till 4,24] (Skillnad i förändring från baslinjen mellan grupperna, I-K.)	- - -	1. ⊕⊕⊕⊕ 2. ⊕⊕⊕⊕ 3. ⊕⊕⊕⊕	1-3. Tillförlitlighet (-1) och publikationsbias (-1) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Avdrag (-1) för tillförlitlighet (enskild företagssponsrad studie med risk för intresskonfliktsbias och risk för behandlingsbias med öppen studiedesign). Avdrag (-1) för publikationsbias (endast en enskild företagssponsrad studie gör att det finns en uppenbar risk för publikationsbias och att nya studier kan peka i annan riktning).

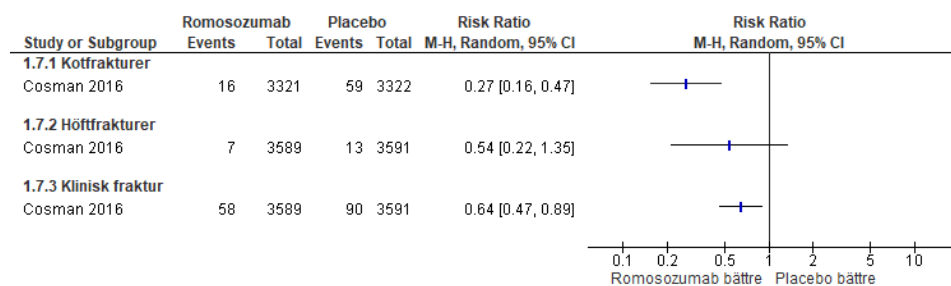
**Metaanalys: Effekt på bentäthet (BMD) av Romosozumab jämfört med placebo.** Angivna värden är medelskillnad (MD, Mean Difference) av procentuell förändring från baslinjen mellan grupperna. SE, standard error.



**Footnotes**

- (1) SE ej uppgivet i artikeln, samma värde som Cosman har antagits.
- (2) SE ej uppgivet i artikeln, samma värde som Cosman har antagits.

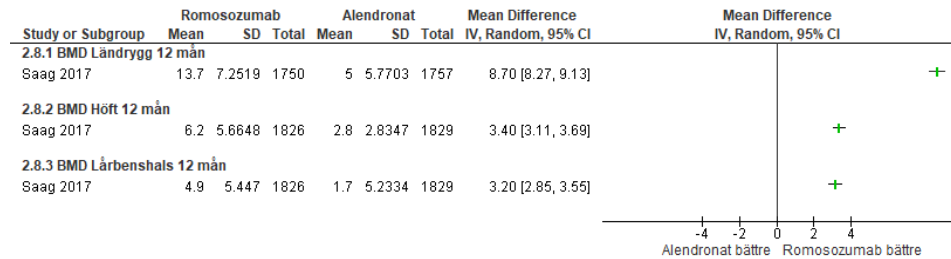
**Forest plot över effekten av Romosozumab jämfört med placebo avseende risk för olika frakturer.** Angivna värden är antalet händelser i respektive grupp (Events), totala patienter (Total), samt riskkvoten (Risk Ratio) mellan grupperna. Observera att bilden endast visar riskkvoten med tillhörande konfidensintervall för respektive utfall och inte är en metaanalys med sammanvägning av effekten.





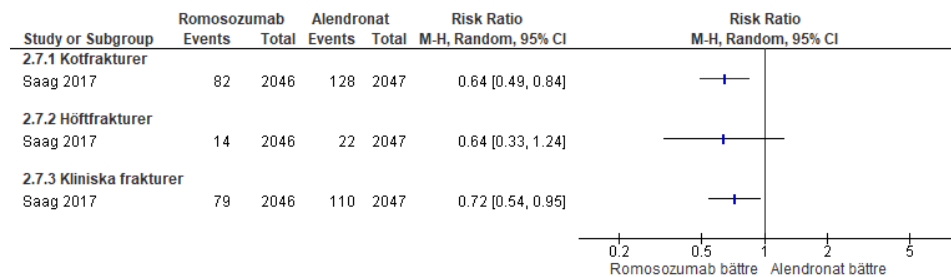
**Forest plot över effekt på bentäthet av Romosozumab jämfört med Alendronat.**

Angivna värden för respektive grupp är procentuell förändring från baslinjen, samt medelskillnad (MD, Mean Difference) av denna förändring, SD, standard deviation. Observera att bilden endast visar riskkvoten med tillhörande konfidensintervall för respektive utfall och inte är en metaanalys med sammanvägning av effekten.



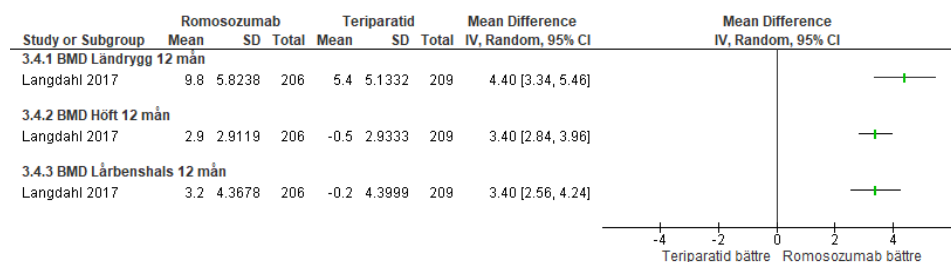
**Forest plot av effekten av Romosozumab jämfört med Alendronat avseende risk för olika frakturer.**

Angivna värden är antalet händelser i respektive grupp (Events), totala patienter (Total), samt riskkvoten (Risk Ratio) mellan grupperna. Observera att bilden endast visar riskkvoten med tillhörande konfidensintervall för respektive utfall och inte är en metaanalys med sammanvägning av effekten.



**Forest plot av effekt på bentäthet av Romosozumab jämfört med Teriparatid.**

Angivna värden för respektive grupp är procentuell förändring från baslinjen, samt medelskillnad (MD, Mean Difference) av denna förändring, SD, standard deviation. Observera att bilden endast visar riskkvoten med tillhörande konfidensintervall för respektive utfall och inte är en metaanalys med sammanvägning av effekten.



## Litteratursökning

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2020-03-17

**Ämne:** Vilken effekt har behandling med romosozumab av postmenopausala kvinnor med uttalat låg bentäthet och tidigare osteoporosfraktur avseende risk för osteoporosfraktur och på bentäthet?

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
25.	Mesh/ FT/TI,AB	MeSH descriptor: [Female] in all MeSH products OR (female* OR women):ti,ab,kw	735082
26.	Mesh/ FT/TI,AB	MeSH descriptor: [Aged] in all MeSH products OR MeSH descriptor: [Middle Aged] explode all trees OR MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees OR ("post-menopause*" or "post menopause*" or "postmenopausal period" or "post menopausal period"):ti,ab,kw	9170
27.	Mesh/ FT/TI,AB	MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Osteoporosis, Postmenopausal] explode all trees OR ('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'femoral neck fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,ab,kw	4494
28.		1 AND 2 AND 3	1746
29.	FT/TI,AB	("AMG 785" or AMG785 or "AMG-785" or evenity or romosozumab* or "CDP 7851" or "CDP7851" or "CDP-7851"):ti,ab,kw	50040
30.		4 AND 5	82
31.		6 AND Cochrane Reviews AND Publication date from 2005-01-01 -	<b>4</b>
32.		6 AND Central AND Publication date from 2005-01-01-	<b>52</b>
33.		3 AND 5	2118
34.		9 AND Cochrane Reviews AND Publication date from 2005-01-01 -	<b>74</b>
35.		9 AND Central AND Publication date from 2005-01-01-	1456
36.		Sökrad 11 gav så många träffar (1456) att det inte går att ladda ner.	

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2020-03-17/18

**Ämne:** Vilken effekt har behandling med romosozumab av postmenopausala kvinnor med uttalat låg bentäthet och tidigare osteoporosfraktur avseende risk för osteoporosfraktur och på bentäthet?

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/ FT/TI,AB	"Female"[Mesh] OR female*[tiab] OR women[tiab]	8877167
2.	Mesh/ FT/TI,AB	"Aged"[Mesh] OR "Middle Aged"[Mesh] OR "Postmenopause"[Mesh] OR post-menopause*[tiab] OR post menopause*[tiab] OR postmenopausal period[tiab] OR post menopausal period[tiab]	4980290
3.	Mesh/ FT/TI,AB	"Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh] OR bone densit*[tiab] OR bone mineral densit*[tiab] OR bone loss*[tiab] OR decalcification[tiab] OR fall[tiab] OR falls[tiab] OR	318095

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2020-03-17/18

**Ämne:** Vilken effekt har behandling med romosozumab av postmenopausal kvinnor med uttalat låg bentäthet och tidigare osteoporosfraktur avseende risk för osteoporosfraktur och på bentäthet?

		falling[tiab] OR accidental fall*[tiab] OR fragility fracture*[tiab] OR hip fracture*[tiab] OR femoral neck fracture*[tiab] OR trochanteric fracture*[tiab] OR intertrochanteric fracture*[tiab] OR subtrochanteric fracture*[tiab] OR osseous densit*[tiab] OR osteopor*[tiab] OR osteopenia*[tiab] OR spine fracture*[tiab] OR spinal fracture*[tiab] OR slip and fall[tiab] OR fall and slip[tiab] OR vertebra fracture*[tiab] OR vertebral fracture*[tiab]	
4.		1 AND 2 AND 3	93973
5.	Mesh/ FT/TI,AB	"romosozumab" [Supplementary Concept] OR AMG785[tiab] OR AMG785[tiab] OR AMG-785[tiab] OR evenity[tiab] OR romosozumab*[tiab] OR CDP7851[tiab] OR CDP7851[tiab] OR CDP-7851[tiab]	202
6.		4 AND 5	<b>25</b>
7.		6 AND Filters: Meta-analysis, Systematic Reviews	<b>2</b>
8.		6 AND Filters: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial	<b>14</b>
9.		6 AND (((systematic[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analysis[tiab] OR literature review[tiab]) NOT Medline[sb])	0
10.		6 AND clinical trial[pt] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical study[tiab]) NOT Medline[sb] )	14
11.		2 AND 3	111206
12.		11 AND 5	26 <b>(1)</b>
13.		3 AND 5	185 <b>(163)</b>
14.		13 AND Filters: Publication date from 2005-01-01, Systematic Reviews, Meta-analysis	<b>7</b>
15.		13 AND Filters: Publication date from 2005-01-01, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial	<b>15</b>
16.			

## Referenser

1. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(16):1532-43.
2. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(9):3183-93.
3. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2017;377(15):1417-27.
4. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus

teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10102):1585-94.

# Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Diagnostik, prognostik och utredning

Rad: R1:0

Tillstånd: Odifferentierad artrit med välgrundad misstanke om reumatoid artrit

Åtgärd: Röntgen av händer, handleder och fötter för att bedöma risken för reumatoid artrit eller ledsador

Prioritet										
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Motivering										
Åtgärden har stor betydelse för att tidigt bedöma risken för reumatoid artrit. Tillståndet har också en stor svårighetsgrad. Åtgärden bedöms lämplig för en avgränsad patientgrupp med hög risk för utveckling av reumatoid artrit.										

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artrit, som inte kan klassificeras som en etablerad reumatisk sjukdom, benämns odifferentierad artrit. Odifferentierad artrit kan vara ett beskedligt tillstånd som läker ut spontant, men kan i vissa fall utvecklas till en kronisk inflammatorisk sjukdom där reumatoid artrit (RA) är den vanligaste. Det vetenskapliga underlaget som tagits fram gäller patienter med odifferentierad artrit överlag. I klinisk praxis är åtgärden av störst relevans för patienter med hög risk för utveckling av reumatoid artrit.

RA är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningsvärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka ledsador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av perso-

ner med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av odifferentierad artrit till RA, och för utveckling av ledsador.

Åtgärden avser röntgen av händer, handleder och fötter för att upptäcka ledrosioner och minskad ledspringa. Syftet med åtgärden är att förutsäga RA (enligt klassifikationskriterier ACR 1987 eller ACR/EULAR 2010) eller ledsador.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

Vid odifferentierad artrit har röntgen av perifera leder i händer och fötter för att upptäcka erosioner och minskad ledspringa

- troligen låg sensitivitet (17 %) och hög specificitet (95 %) för att identifiera patienter med större risk att utveckla RA med persisterande sjukdom under minst 5 år (positivt prediktivt värde 82 %, negativt prediktivt värde 46 %, positivt likelihood ratio 2,2, negativt likelihood ratio 0,87) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen låg sensitivitet (28 %) och hög specificitet (89 %) för att identifiera patienter med större risk att utveckla RA med diagnos enligt ACR 1987 kriterierna inom 1 år (positivt prediktivt värde 53-62 %, negativt prediktivt värde 73 %, positivt likelihood ratio 2,5-8,7, negativt likelihood ratio 0,8-0,81) (måttlig tillförlitlighet).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter. Den stråldos som patienterna exponeras för vid röntgen av händer och fötter motsvarar ungefär en dags bakgrundsstrålning.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt och två primärstudier [1, 2] (identifierade genom manuell genomgång av referenslista) som har publicerats efter översiktens litteratursökning. Fyra av primärstudierna i översikten var relevanta för den aktuella frågeställningen. Fyra av primärstudierna är i sin helhet baserade på samma kohort (den holländska Leidenkohorten), men med olika antal patienter i studierna och olika effektmått. Även en femte primärstudie är delvis baserad på samma kohort. De inkluderade studierna är heterogena i termer av hur radiologisk förändring är definierat och tillåter ingen sammanvägning av effektmått.

Ytterligare två systematiska översikter identifierades, men ingår inte i granskningen. Översikten av Combe och medarbetare från 2016 innehöll endast allmänna rekommendationer och presenterade inga data [3], medan översikten av Hua och medarbetare från 2017 inte presenterade några data från nyare primärstudier som enbart inkluderade patienter med odifferentierad artrit [4].

Pågående studier har inte identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier som undersöker effekten av att röntga handleder för att upptäcka lederosioner och minskad ledspringa, vilket ingick i frågeställningen. I övrigt saknas ingen relevant information i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018.  
Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	3 SÖ (totalt 25 primärstudier)
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	6 primärstudier

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, uppfyllnad av 1987 års RA-kriterier efter ett år (95 % KI)	Testprestanda, persistande sjukdom efter fem år (95 % KI)	Testprestanda, uppfyllnad av 1987 års RA-kriterier efter två år	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Knevel 2013 [1]	Prospektiv observationsstudie	457 pat ≥18 år med artrit, som ej uppfyllde 2010 års RA-kriterier. Delvis Leidenkohorten.	Rtg händer och fötter. Pat med erosion i minst tre leder jämfördes med pat med erosion i 0-2 leder.	1. Uppfylld av 1987 års RA-kriterier efter ett år. 2. Persistande sjukdom efter fem år.	PPV 0,62 (övriga mått går ej att härleda).	Sensitivitet 0,17; specificitet 0,95; PPV 0,82; NPV 0,46; LR+ 2,2 LR- 0,87		Låg	Denna publikation är underlag för definition av radiologisk bild typisk för RA, som används i 2010 års kriterier. Prestanda härlett från data i artikeln. Leidenkohorten ingår.
Koevets 2011 [5]	SÖ, litteratursökning februari 2009	25 inkluderade studier, varav 4 relevanta för frågeställningen. Tre av dessa (van						Låg	" In conclusion, radiographs can be a valuable test in patients with UA... for predicting diagnosis and prognosis."



		Gaalen 2004, van Aken 2005, van der Helm 2007) baseras på Leidenkohorten. Duer 2007 baseras på andra kohorter.							
van Gaalen 2004 [6]	Prospektiv observationsstudie	Patienter med minst en artrit, som ej uppfyllde RA-kriterierna från 1987 och hade symptom sedan < 2 år (n=318). Leiden.	Rtg händer och fötter för påvisande av erosion, som sedan användes i multipel logistisk regressionsmodell för prediktion av RA.	Diagnos RA (1987) efter ett år.	LR+ 8,7 (2,4-31) i modell med antiCCP, RF, morgonstelhet och klinisk bild.			Låg	
van Aken 2005 [7]	Prospektiv observationsstudie	Patienter med minst en artrit, som ej uppfyllde RA-kriterierna från 1987 och hade symptom sedan < 2 år (n=326). Leiden.	Rtg händer och fötter för påvisande av erosion.	Diagnos RA (1987) efter ett år	LR+ 3,5 (2,1-6,0) vid påvisad erosion. LR- 0,8 (0,7-0,9) utan erosion.			Låg	
Duer 2007 [8]	Prospektiv observationsstudie	Patienter med ≥2 svullna leder och symptom > 6 månader utan erosion på rtg, som ej uppfyllde RA-kriterierna från 1987 (n=41).	Rtg händer och fötter för påvisande av minskad ledspringa.	Diagnos RA (1987) efter två år.	.		LR+ 10,9 (1,4-87,3) vid minskad ledspringa. LR- 0,7 (0,4-1,0) utan minskad ledspringa	Medelhög	Liten studie, där inte rekryteringen av patienter beskrivs.
van der Helm 2007 [9]	Prospektiv observationsstudie	Patienter med minst en artrit, ej uppfyllde RA-kriterierna från 1987 och	Rtg händer och fötter för påvisande av erosion, som sedan användes i multipel	Diagnos RA (1987) efter ett år	17 % av pat som hade RA efter ett år hade erosion vid baslinjen,			Låg	

		hade symptom sedan < 2 år (n =590). Leiden.	logistisk regressionsmodell för prediktion av RA.		medan erosion förelåg hos 7 % av patienter som ej fick diagnos RA (p=0,001).				
Thabet 2009 [2]	Prospektiv observationsstudie	Patienter med minst en artrit, ej uppfyllde RA-kriterierna från 1987 och hade symptom sedan < 2 år (n =518). Leidenkohorten.	Rtg händer och fötter för påvisande av erosion. Cut-off ≥2 leder med erosion	Diagnos RA (1987) efter ett år.	PPV 0,53 (0,42-0,64), NPV 0,73 (0,69-0,78), specificitet 0,89 (0,86-0,92), sensitivitet 0,28 (0,21-0,34) LR+ 2,5, LR- 0,81 AUC 0,58			Låg	

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Utveckling av RA, persisterande sjukdom efter 5 år. Sensitivitet, specificitet, prediktiva värden och likelihood ratio	En studie, 457 patienter [1]	Erosion i ≥3 leder: Sensitivitet 0,17, specificitet 0,95, PPV 0,82, NPV 0,46, LR+ 2,2, LR- 0,87 för persisterande sjukdom.	⊕⊕⊕	Överförbarhet -1	Endast 1 studie
Utveckling av diagnosticerad RA enligt ACR 1987 kriterierna efter 1 år. Sensitivitet, specificitet, prediktiva värden och likelihood ratio	Fyra studier, delvis överlappande populationer, 708 patienter [1, 2, 6, 7]	LR+ 2,5 till 8,7, LR- 0,8 till 0,81 PPV 0,53 till 0,62, NPV 0,73, specificitet 0,89, sensitivitet 0,28 för utveckling av RA om påvisad erosiv sjukdom.	⊕⊕⊕	Generellt avdrag -1	Patienterna inkluderade i Frankrike och Holland för många år sedan. Viss överlappning mellan studierna Diskrepans i positivt likelihood ratio mellan studierna Varierande antal patienter i studierna. Evidensen stöds i viss mån av en liten studie av utveckling av RA enligt ACR 1987 kriterierna efter 2 år, som visade

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
					LR+ 10,9 för utveckling av RA vid minskad ledspringa. LR- 0,7 utan minskad ledspringa, samt av en större prospektiv observationsstudie, i vilken 17 % av pat som utvecklade RA inom ett år hade erosion vid baslinjen, medan erosion förelåg hos 7 % av pat som ej fick diagnos RA (p=0,001).

## Referenser

1. Knevel, R, Lukas, C, van der Heijde, D, Rincheval, N, Combe, B, van der Helm-van Mil, AH. Defining erosive disease typical of RA in the light of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis; results of the data driven phase. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72(4):590-5.
2. Thabet, MM, Huizinga, TW, van der Heijde, DM, van der Helm-van Mil, AH. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2009; 11(5):R155.
3. Combe, B, Landewe, R, Daien, CI, Hua, C, Aletaha, D, Alvaro-Gracia, JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(6):948-59.
4. Hua, C, Daien, CI, Combe, B, Landewe, R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open*. 2017; 3(1):e000406.
5. Koevoets, R, Machado, P, Bombardier, C, van der Heijde, DM. The value of conventional radiographs in undifferentiated arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2011; 87:26-30.
6. van Gaalen, FA, Linn-Rasker, SP, van Venrooij, WJ, de Jong, BA, Breedveld, FC, Verweij, CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2004; 50(3):709-15.
7. van Aken, J, van Dongen, H, le Cessie, S, Allaart, CF, Breedveld, FC, Huizinga, TW. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006; 65(1):20-5.
8. Duer, A, Ostergaard, M, Horslev-Petersen, K, Vallo, J. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; 67(1):48-51.
9. van der Helm-van Mil, AH, le Cessie, S, van Dongen, H, Breedveld, FC, Toes, RE, Huizinga, TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis and rheumatism*. 2007; 56(2):433-40.

Rad: R1:1

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit

Åtgärd: Röntgen av händer, handleder och fötter för att bedöma risken för ledsador

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden har stor betydelse för att tidigt bedöma sjukdomens utveckling och hur svår den blir. Tillståndet har också en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit (RA) är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig RA, det vill säga en symtomduration på mindre än 12 månader. Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka ledsador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av personer med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av ledsador.

Åtgärden avser röntgen av händer, handleder och fötter för att upptäcka lederosioner och minskad ledspringa. Syftet med åtgärden är att förutsäga vidare utveckling av dessa ledsador.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Förekomst av lederosioner på röntgen (enstaka erosioner eller kvantifierade enligt standard score) vid tidig reumatoid artrit predikterar troligen detekterbar så väl som snabb progress av ledsador (måttlig tillförlitlighet).

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Exponering för röntgenstrålning. Endast mångfalt högre dos vid enskilt tillfälle eller hög kumulativ dos medför betydande risk för oönskade effekter, medan påverkan av enstaka röntgenundersökningar är försumbar.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår totalt 17 publikationer: 2 systematiska översikter (SÖ), 1 observationsstudie som baserar sig på resultat från en randomiserad studie samt 14 observationsstudier. En observationsstudie [1] exkluderades p.g.a. hög risk för systematiska fel och ingår inte i granskningen.

Två SÖ bedömdes vara relevanta för frågeställningen. I den ena [2] är en systematisk litteratursökning genomförd fram till juni 2011 i Embase, Medline och Cochrane Central Register of Controlled Trials. Bland dessa svarade 3 studier på frågeställningen och ingick i underlaget [3-5]. I den andra SÖn [6] kompletterade man vidare med en systematisk litteratursökning från juni 2011 till oktober 2015 i Embase, Medline och Cochrane Library. Denna SÖ inkluderande i sina sökningar alla studier med tidig artrit. Relevanta tidig RA-studier fanns med bland dessa tack vare deras sökstrategi, varpå 3 av dessa studier svarade på frågeställningen och ingick i underlaget [7-9].

En kompletterande sökning från 1 januari 2018 fram till 21 oktober 2019 fann inte någon SÖ som svarade på den aktuella frågeställningen. En av träffarna [10] hade en delvis relevant frågeställning varför artikeln och tillhörande supplement granskades i fulltext, varpå 1 ingående studie kunde inkluderas i underlaget [11].

Även en sökning efter primärstudier från 1 oktober 2015 till 21 oktober 2019 genomfördes. 8 studier svarade på vår frågeställning och inkluderades i underlaget.

Inga pågående studier har identifierats.

Det fanns stor heterogenitet bland definitionerna av utfallsmått och test-variabler i de genomgångna studierna. Meta-analys bedömdes av denna anledning som ej tillämpligt och utfördes därför ej.

Effektmåtten delades istället upp enligt ”snabb progress av ledsador” och ”detekterbar progress av ledsador” och resultat från analyser inkluderande olika definitioner av test-variablerna redovisas separat i tabell. I effektmåttet ”snabb progress av ledsador” ingick bara studier som använt utfallsmåttet  $\geq 5$  enheter årlig progress av totala Sharp van der Heijde score (SHS). SHS utgörs av en separat erosion score och joint space narrowing (JSN) score vars respektive poäng slås ihop till en totalpoäng. För effektmåttet ”detekterbar progress av ledsador” ingick alla övriga definitioner av utfallsmått som ej ingick i ”snabb progress av ledsador”. Dessa innefattade analyser med utfallsmått i form av total SHS, erosion score, JSN scores samt Larsen score.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning genomfördes 21 oktober, 2019.

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	290 (6 SÖ + 284 primärstudier)
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	4 SÖ	53 (5 SÖ + 48 primärstudier)
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2 SÖ (innehållande 6 relevanta primärstudier)	9 (9 primärstudier)

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Hua, 2017[6]	SÖ inkl. 3 relevanta studier [7-9]	Tidig artrit (inkl. RA och odifferentierad)					Låg (bedömd risk of bias för endast litteratursökning, formulering av frågeställningar och gallring)	- Förutbestämda forskningsfrågor och inklusionskriterier kan ej hittas online som beskrivet. - Saknas förteckning för exkluderade studier.
Colebatch, 2013[2]	Rekommendationer/SÖ	RA					Låg (bedömd risk of bias för endast litteratursökning)	- Förutbestämda forskningsfrågor och inklusionskriterier kan ej hittas online som beskrivet.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	inkl. 3 relevanta studier [3-5]						ning, formulering av frågeställningar och gallring)	- Saknas förteckning för exkluderade studier.
Rydell, 2018[12]	Observationsstudie, prospektiv	N= 233 Konsekutivt inkluderade tidig RA-patienter med symtomduration < 1 år mellan 1995–2005.	Röntgen vid baslinjen	≥5 enheter årlig progress av Sharp van der Heijde score (SHS) mellan 0–5 år	<b>OR 2.29 (0.95–5.53)</b> enkel log regression	Förekomst av erosioner vid baslinjen enl. ursprungligt rtg-utlåtande	Låg (pga. jäv bedömd av extern expert)	+ Konsekutivt urval. - Endast en person scorerade SHS.
			Röntgen vid baslinjen	> Median (2.4 enh progress/år) progress av SHS mellan 0–5 år	<b>OR 4.00 (1.59–10.06)</b> enkel log regression	Förekomst av erosioner vid baslinjen enl. ursprungligt rtg-utlåtande	Låg (pga. jäv bedömd av extern expert)	
			Röntgen vid 1 år	≥5 enheter årlig progress av SHS mellan 1–5 år	<b>OR 6.16 (2.77–13.73)</b> enkel log regression  <b>OR 5.25 (1.90–14.47)</b> enkel log regression  <b>OR 2.31 (1.51–3.54)</b> enkel log regression  <b>OR 6.87 (2.98–15.82)</b> enkel log regression	Förekomst av erosioner vid 1 år enl. ursprungligt rtg-utlåtande  ≥1 enh progress av SHS mellan 0–1 år  Förändring i SHS 0–1 år (per SD)  ≥5 enh progress av SHS mellan 0–1 år	Låg (pga. jäv bedömd av extern expert)	



Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Ziegelsch, 2017[13]	Observationsstudie, prospektiv	N= 176 Konsekutivt inkluderade tidiga RA-patienter med symtomduration <1 år. 2008–2014.	Röntgen vid baslinjen	Förändring av Larsen score mellan 0–1 år	<b>Beta (lutningskoefficient) 0,153 (p-värde 0,049)</b> enkel linjär regression  <b>Beta (lutningskoefficient) 0,068 (p-värde 0,404)</b> multipel linjär regression	Larsen score vid baslinjen  Larsen score vid baslinjen	Medelhög	+ Konsekutivt urval. - Primär frågeställning bentåthets relation till Larsen score vid 1 och 2 år. - Ingen relation till Larsen score vid 2 år, därför ej heller visat resultatet för övriga variabler. - Rel. stort bortfall av pat med rtg vid 2 år. Fanns skillnader mellan pat med uppföljning till 1 och 2 år. - Ej beskrivet om tolkarna (3 st) var blinda för kliniska data.
Seror, 2016[14]	Observationsstudie, prospektiv	N= 813 ESPOIR-kohorten. Konsekutivt inkluderade patienter med tidig artrit, ≥ 2 svullna leder och symtomduration >6 veckor och <6 mån mellan 2002–2005 från 14 centra i Frankrike. 18–70 år ålder vid inklusion. I analyserna ingick endast	Röntgen vid baslinjen	> 1 enh (smallest detectable difference (SDD)) progress av SHS (0.5 enh progress/år) mellan 0–2 år	<b>OR 1.86 (1.01-3.43)</b> multivariat log regression	Förekomst av typiska RA-erosioner (enl. klinikers bedömning)	Medelhög	+ Konsekutivt urval. - Rapporteras endast summariskt kring utfallsmåttet >5 enh ökning SHS per år. - Viss rapporteringsbias. - Finansiering delvis via läkemedelsföretag vilket ger intressekonflikt.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		de 694 pat som uppfyllde RA-kriterier inom 2 år från inklusion. 45% anti-CCP pos och 54% RF pos.						
Quintana-Duque, 2016[15]	Observationsstudie, prospektiv med open-label behandlingsprotokoll första året för aggressiv behandling med cDMARDs	N= 159 Tidig RA med symtomduration < 1 år. Oklart årtal för inklusion.	Röntgen vid baslinjen	≥1 enh årlig progress av SHS mellan 0–3 år.	<b>OR 3.12 (1.21–8.03)</b> multivariat log regression  <b>OR 1.06 (1.01–1.13)</b> multivariat log regression	Förekomst av erosioner vid baslinjen  SHS vid baslinjen (kontinuerlig variabel)	Medelhög	- Oklar selektion av inkl. pat. - Explorativt upplägg utan tydliga hypoteser. - Saknas info om finansiering
Krams, 2016[16]	Observationsstudie, prospektiv	N= 813 ESPOIR-kohorten. Konsekutivt inkluderade patienter med tidig artrit, ≥ 2 svullna leder och symtomduration >6 veckor och <6 mån mellan 2002–2005 från 14 centra i Frankrike. 18–70 år ålder vid inklusion.	Röntgen vid baslinjen	Förekomst av ytterligare en erosion vid 3 år	<b>OR 3.10 (1.98–4.85)</b> multivariat log regression	Erosivt status vid baslinjen (ja/nej)	Medelhög	+ Konsekutivt urval. - Primärt undersöks ålderns effekt på flera utfall, bla SHS. - Finansiering delvis via läkemedelsföretag vilket ger intressekonflikt. - Endast en person scorede SHS. - Resultat om erosivt status vid baslinjen och prediktiv förmåga för SHS endast rapporterat för 3 år och ej 1 och 2. Dock ej primärt fokus i studien.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		I analyserna ingick endast de 698 pat som uppfyllde RA-kriterier inom 3 år från inklusion. 45% anti-CCP pos och 53% RF pos.						
Granger, 2016[17]	Observationsstudie, prospektiv	N= 813 ESPOIR-kohorten. Konsekutivt inkluderade patienter med tidig artrit, $\geq 2$ svullna leder och symtomduration $>6$ veckor och $<6$ mån mellan 2002–2005 från 14 centra i Frankrike. 18–70 år ålder vid inklusion. I analyserna ingick de 370 pat som behandlats med Methotrexate eller Leflunomid. 85% uppfyllde RA-kriterier vid baslinjen. 50% anti-CCP pos	Röntgen vid baslinjen	$\geq 5$ enh progress av SHS mellan 0–1 år	<p><b>OR 1.31 (p-värde 0.0004)</b> multivariat log regression</p> <p><b>OR 2.15 (p-värde <math>&lt;0.0001</math>)</b> multivariat log regression</p> <p><b>OR 2.34 (p-värde <math>&lt;0.0001</math>)</b> multivariat log regression</p> <p><b>OR 2.48 (p-värde <math>&lt;0.0001</math>)</b> multivariat log regression</p> <p><b>OR 1.47 (p-värde <math>&lt;0.0001</math>)</b> multivariat log regression</p>	<p>Förekomst av "typiska RA erosioner" vid baslinjen</p> <p>SHS 5-14 vid baslinjen</p> <p><math>&gt; 14</math> SHS vid baslinjen</p> <p>Erosions score <math>\geq 4</math> vid baslinjen</p> <p>Förekomst av erosioner vid baslinjen</p>	Medelhög	<p>+ Konsekutivt urval.</p> <p>- Inkluderas även de 15% som inte uppfyller RA-kriterier vid baslinjen. Inga uppgifter om hur många som uppfyllde kriterierna kumulativt över tid.</p> <p>- Utvärderar flera matrix för prediktion av snabba ledförändringar.</p> <p>- Intressekonflikt, författare utvecklat ett av matrixen.</p> <p>- Finansiering delvis via läkemedelsföretag vilket ger intressekonflikt.</p>

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		och 55% RF pos.						
Degboe, 2015[18]	Observationsstudie, prospektiv	N= 813 ESPOIR-kohorten. Konsekutivt inkluderade patienter med tidig artrit, ≥ 2 svullna leder och symtomduration >6 veckor och <6 mån mellan 2002–2005 från 14 centra i Frankrike. 18–70 år ålder vid inklusion. I analyserna ingick de 566 pat som uppfyllde RA-kriterier inom 1 år och som ej saknade rtg eller ACPA-mätvärden.	Röntgen vid baslinjen	≥ 5 enh progress av SHS mellan 0–1 år	<b>OR 1.50 (1.00-2.25)</b> multivariat log regression	Förekomst av erosioner vid baslinjen	Låg	+ Konsekutivt urval. - Huvudsakliga frågeställningar i studien rel. till ACPA-specificiteter, titrar och progress av ledskador. - Finansiering delvis via läkemedelsföretag vilket ger intressekonflikt.
Saevarsdottir, 2015[19]	Observationsstudie baserad på resultat från en randomiserad behandlingsstudie	N=487 SWEFOT-kohort. Konsekutiva tidiga RA-patienter med symtomduration <1 år. Pat från 15 reumatologkliniker	Röntgen vid baslinjen	≥ 5 enh progress av SHS mellan 0–1 år	<b>OR 2.43 (1.40-4.22)</b> enkel log regression  <b>OR 2.28 (1.28-4.07)</b> multivariat log regression	Förekomst av erosioner vid baslinjen  Förekomst av erosioner vid baslinjen	Låg	+ Konsekutivt urval. - Ej uppgifter om tolkning av rtg som antal personer, ICC och blindning.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		i Sverige inkluderade 2002–2005. 311 pat ingick i analyser, bortfall pga. avsaknad rtg.						
				> 1 enh progress av SHS mellan 0–1 år	<b>OR 2.72 (1.65-4.49)</b> enkel log regression  <b>OR 2.60 (1.55-4.38)</b> multivariat log regression	Förekomst av erosioner vid baslinjen  Förekomst av erosioner vid baslinjen	Låg	
Tobon, 2013[7]	Observationsstudie, prospektiv	N= 813 ESPOIR-kohorten. Konsekutivt inkluderade patienter med tidig artrit, ≥ 2 svullna leder och symtomduration >6 veckor och <6 mån mellan 2002–2005 från 14 centra i Frankrike. 18–70 år ålder vid inklusion. I analyserna ingick 500 pat med komplett rtg-data. 71% uppfyllde RA-kriterier vid	Röntgen vid baslinjen	> 5 enh årlig progress av SHS mellan 1–3 år	<b>OR 3, Sens 54%, Spec 71%, PPV 30, NPV 87</b> multivariat log regression	> 0.5 enh erosion score vid baslinjen	Låg	+ Konsekutivt urval. - Brister i överförbarhet pga. att endast 71% uppfyllde RA-kriterier vid baslinjen och ingen uppgift om kumulativ uppfyllnad under uppföljningstiden. - Finansiering delvis via läkemedelsföretag vilket ger intressekonflikt. - Presenterade inte precisionsmått för log regressionsanalyser.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		baslinjen. 35 pat med TNF-i beh hade exkluderats.						
			Röntgen vid baslinje och 1 år	> 5 enh årlig progress av SHS mellan 1–3 år	<b>OR 5, Sens 64, Spec 82, PPV 44, NPV 91</b> multivariat log regression	> 2.5 enh progress av erosion score mellan 0–1 år	Låg	
				> 2.5 enh årlig progress i SHS erosion score 1–3 år	<b>OR 4, Sens 64, Spec 80, PPV 26, NPV 95</b> multivariat log regression	> 2.5 enh progress av SHS mellan 0–1 år	Låg	
					<b>OR 4, Sens 68, Spec 71, PPV 22, NPV 95</b> multivariat log regression	> 0.5 enh erosion score vid baslinjen	Låg	
				> 2.5 enh årlig progress av JSN score 1–3 år	<b>OR 3, Sens 43, Spec 83, PPV 52, NPV 78</b>	> 5 enh progress av SHS mellan 0–1 år	Låg	
Combe, 2013[8]	Observationsstudie, prospektiv	N= 813 ESPOIR-kohorten. Konsekutivt inkluderade patienter med tidig artrit, ≥ 2 svullna leder och symtomduration >6 veckor och <6 mån mellan 2002–2005 från 14 centra i Frankrike. 18–70 år ålder vid inklusion.	Röntgen vid baslinjen	> median (2.9 enh årlig) progress över 0–3 år	<b>OR 2.30 (1.39-3.79)</b> multivariat log regression	> median erosion score vid baslinjen	Medelhög	+ Konsekutivt urval. - Viss brist i överförbarhet pga. att endast 75% uppfyllde 1987 ACR-kriterier och 82% 2010 ACR/EULAR-kriterier vid baslinjen. 93% uppfyllde 2010 ACR/EULAR-kriterier efter 5 år. - Ingen uppgift om blindning eller ICC. - Finansiering delvis via läkemedelsföretag vilket ger intressekonflikt.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		I analyserna ingick 573 pat med data över 5 års uppföljning. 93% uppfyllde RA-kriterier efter 5 års uppföljning.						
Mouterde , 2011[9]	Observationsstudie, prospektiv	N= 813 ESPOIR-kohorten. Konsekutivt inkluderade patienter med tidig artrit, ≥ 2 svullna leder och symtom-duration >6 veckor och <6 mån mellan 2002–2005 från 14 centra i Frankrike. 18–70 år ålder vid inklusion. 72% uppfyllde RA-kriterier vid baslinjen. Baslinje-rtg fanns för 736 pat och för något färre vid 6 och 12 mån.	Röntgen vid baslinjen	> 1 enh progress i SHS(= 2 enh progress/år) 0–6 månader	<b>OR 2.56 (1.64–3.99)</b> multivariat log regression	> median SHS vid baslinjen	Låg	+ Konsekutivt urval. - Brister i överförbarhet pga. endast 72% uppfyllde RA-kriterier vid baslinjen. Ingen uppgift om kumulativt över uppföljningen. - Finansiering delvis via läkemedelsföretag vilket ger intressekonflikt.
				> 1 enh progress av erosion score (= 2	<b>OR 2.51 (1.61–3.93)</b> enkel log regression	> median SHS vid baslinjen	Låg	

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				enh progress/år) 0–6 månader				
				> 1 enh progress av SHS 0–1 år	<b>OR 2.40 (1.56-3.68)</b> multivariat log regression	> median SHS vid baslinjen	Låg	
Benbouazza, 2011[11]	Observationsstudie, prospektiv	N= 51 Konsekutivt inkluderade patienter med tidig RA mellan 2005–2006 med duration <1 år.	Röntgen vid baslinjen	> 5,4 enh (SDD) progress av SHS (= 2.7enh progress/år) 0–2 år	<b>OR 1.3 (1.0-1.7)</b> enkel log regression <b>OR 1.8 (0.7-2.7)</b> enkel log regression <b>OR 1.4 (1.1-1.9)</b> enkel log regression	SHS vid baslinjen Erosion score vid baslinjen JSN score vid baslinjen	Låg	+ Konsekutivt urval. - Mycket liten studie vilket ger brister i precision och överförbarhet.
Reneses, 2009[3]	Observationsstudie, prospektiv	N= 134 Konsekutiva patienter med tidig RA och symtomduration < 1 år inkluderade mellan 2002–2006. Alla uppfyllde RA-kriterier inom 1 års uppföljning men endast 46% vid baslinjen. 49% RF pos och 54% aCCP pos.	Röntgen vid baslinjen	Erosions score vid 1 år	<b>Beta (lutningskoefficient) 1.56 (1.40-1.71)</b> Multivariat linjär regression	Erosion score vid baslinjen	Medelhög	+ Konsekutivt urval. - Låg andel uppfyllande ACR 1987 RA-kriterier vid baslinjen, men alla efter 1 år. Alternativa diagnoser exkluderades. - Dålig ICC, användes därför medelvärde av score för de två rgtolkarna. - Inga uppgifter om jäv eller finansiering.
Courvoisier, 2008[4]	Observationsstudie, prospektiv	N= 191 Konsekutiva tidiga RA-patienter med	Röntgen vid baslinjen	> median SHS (3,5 enh progress/år) vid 10 år	<b>OR 8.66 (3.72–20.15)</b> enkel log regression	> median SHS vid baslinjen	Låg	+ Konsekutivt urval. - Ingen information om finansiering



Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		uppfyllnad av RA-kriterier < 1 år. Inkl. mellan 1993–1994. Medelduration 4 mån. Framgår ej om symptomduration eller duration av uppfyllnad av kriterier. 112 patienter med fullständiga data ingick i analyserna.			<b>OR 6.00 (2.68–13.39)</b> enkel log regression  <b>OR 4.71 (2.14–10.34)</b> enkel log regression  <b>OR 5.64 (1.78–17.86)</b> stepwise log regression	> median erosion score vid baslinjen  > median JSN score vid baslinjen  > median erosion score vid baslinjen		
				> 5 enh progress av SHS (0.5 enh progress/år) mellan 0–10 år	<b>OR 3.72 (1.51–9.15)</b> enkel log regression  <b>OR 8.47 (2.98–24.05)</b> enkel log regression  <b>OR 3.18 (1.33–7.62)</b> enkel log regression	> median SHS vid baslinjen  > median erosion score vid baslinjen  > median JSN score vid baslinjen	Låg	
Combe, 2001 [5]	Observationsstudie, prospektiv	N= 191 Konsekutiva tidiga RA-patienter med symptomduration < 1 år.	Röntgen vid baslinjen	> median SHS (2 enh progress/år) vid 3 år	<b>OR 26.5 (11.5–61)</b> enkel log regression  <b>OR 31 (10.2–95.0)</b> stepwise log regression	> median SHS vid baslinjen  > median SHS vid baslinjen	Låg	+ Konsekutivt urval. - Ej uppgivet jäv. - Ej redogjort för om de pat som ej ingick i analyserna skiljde sig mot övriga kohorten.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall	Testprestanda, Odds ratio: OR (konfidensintervall) (CI)	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Inkluderade 1993–1994. Kompletta rtg-data fanns för 172 pat som ingick i analyserna.			<b>OR 9.6 (4.7–19.7)</b> enkel log regression  <b>OR 9.1 (4.5–18.3)</b> enkel log regression	> median erosion score vid baslinjen  > median JSN score vid baslinjen		
				> 3.4 enh progress av SHS score (= 1 enh progress/år) 0–3 år	<b>OR 5.0 (2.6–9.7)</b> enkel log regression	> median SHS vid baslinjen	Låg	

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektåtgång	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Snabb progress av ledsador (≥ 5 enheter årlig progress av SHS)	1533 (5) [7, 12, 17–19]	Förekomst av erosioner vid baslinjen <b>OR 1.50 (1.00–2.25)</b> multivariat log regression <b>OR 2.28 (1.28–4.07)</b> multivariat log regression <b>OR 1.31 (p-värde 0.0004)</b> multivariat log regression <b>OR 1.47 (p-värde &lt;0.0001)</b> multivariat log regression <b>OR 3, Sens 54%, Spec 71%, PPV 30, NPV 87</b> multivariat log regression <b>OR 2.29 (0.95–5.53)</b> enkel log regression <b>OR 2.43 (1.40–4.22)</b> enkel log regression  Förekomst av erosioner vid 1 år <b>OR 6.16 (2.77–13.73)</b> enkel log regression	Måttlig tillförlitlighet  ⊕⊕⊕○	Summan av smärre brister (-1)	Medelhög risk för bias i en studie [17], saknas uppgift om blindning i en studie [19]. I två studier, 29 respektive 15% av pat som ej uppfyllde RA-kriterier vid baslinjen [7, 17]. Breda konfidensintervall i två studier [12, 19] och endast totalt tre kohorter i studierna som ingår. Går ej utesluta viss risk för publiceringsbias. Inga kända opublicerade studier.

Effektått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		<p>Progress av leddskador under första året  <b>OR 5, Sens 64, Spec 82, PPV 44, NPV 91</b>  multivariat log regression  <b>OR 5.25 (1.90–14.47)</b> enkel log regression  <b>OR 2.31 (1.51–3.54)</b> enkel log regression  <b>OR 6.87 (2.98–15.82)</b> enkel log regression</p> <p>SHS 5-14 vid baslinjen  <b>OR 2.15 (p-värde &lt;0.0001)</b> multivariat log regression</p> <p>SHS &gt; 14 vid baslinjen  <b>OR 2.34 (p-värde &lt;0.0001)</b> multivariat log regression</p> <p>Erosions score ≥ 4 vid baslinjen  <b>OR 2.48 (p-värde &lt;0.0001)</b> multivariat log regression</p>			
Detekterbar progress av leddskador	2244 (13) [3-5, 7-9, 11-16, 19]	<p>Förekomst av erosioner vid baslinjen  <b>OR 1.86 (1.01-3.43)</b> multivariat log regression  <b>OR 3.12 (1.21-8.03)</b> multivariat log regression  <b>OR 3.10 (1.98-4.85)</b> multivariat log regression  <b>OR 2.60 (1.55-4.38)</b> multivariat log regression  <b>OR 4, Sens 68, Spec 71, PPV 22, NPV 95</b> multivariat log regression  <b>OR 4.00 (1.59-10.06)</b> enkel log regression  <b>OR 2.72 (1.65-4.49)</b> enkel log regression</p> <p>Progress av leddskador under första året  <b>OR 4, Sens 64, Spec 80, PPV 26, NPV 95</b>  multivariat log regression  <b>OR 3, Sens 43, Spec 83, PPV 52, NPV 78</b>  multivariat log regression</p> <p>SHS score vid baslinjen</p>	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕	Summan av smärre brister (-1)	<p>Medelhög risk för bias i 6/13 studier [3, 8, 13-16], saknas uppgift om blindning i tre studier [8, 13, 19] och oklar selektion av pat i en studie [15].</p> <p>I två studier 29% respektive 28% av pat som ej uppfyllde RA-kriterier vid baslinjen [7, 9]. Dock stort antal studier så totalt liten brist.</p> <p>Breda konfidensintervall i flera ingående studier.</p> <p>Går ej utesluta viss risk för publiceringsbias. Inga kända opublicerade studier.</p>

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidens- styrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		<p><b>OR 1.06 (1.01–1.13)</b> multivariat log regression</p> <p><b>OR 1.3 (1.0–1.7)</b> enkel log regression</p> <p>Erosion score vid baslinjen <b>Beta (lutningskoefficient) 1.56 (1.40-1.71) p-värde &lt;0,001</b> multipel linjär regression <b>OR 1.8 (0.7–2.7)</b> enkel log regression</p> <p>JSN score vid baslinjen <b>OR 1.4 (1.1–1.9)</b> enkel log regression</p> <p>Larsen score vid baslinjen <b>Beta (lutningskoefficient) 0.153 (p-värde 0.049)</b> enkel linjär regression <b>Beta (lutningskoefficient) 0.068 (p-värde 0.404)</b> multipel linjär regression</p> <p>&gt; median SHS vid baslinjen <b>OR 31 (10.2–95.0)</b> stepwise log regression <b>OR 2.56 (1.64–3.99)</b> multivariat log regression <b>OR 2.40 (1.56-3.68)</b> multivariat log regression <b>OR 2.51 (1.61–3.93)</b> enkel log regression <b>OR 8.66 (3.72–20.15)</b> enkel log regression <b>OR 3.72 (1.51–9.15)</b> enkel log regression <b>OR 26.5 (11.5–61)</b> enkel log regression <b>OR 5.0 (2.6–9.7)</b> enkel log regression</p> <p>&gt; median erosion score vid baslinjen <b>OR 5.64 (1.78–17.86)</b> stepwise log regression <b>OR 2.30 (1.39-3.79)</b> multivariat log regression <b>OR 6.00 (2.68-13.39)</b> enkel log regression <b>OR 8.47 (2.98–24.05)</b> enkel log regression <b>OR 9.6 (4.7–19.7)</b> enkel log regression</p>			

Effektmaß	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidens- styrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		> median JSN score vid baslinjen <b>OR 4.71 (2.14–10.34)</b> enkel log regression <b>OR 3.18 (1.33–7.62)</b> enkel log regression <b>OR 9.1 (4.5–18.3)</b> enkel log regression			

## Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-10-21

Ämne: R1.1 Tidig reumatoid artrit, Åtgärd: Röntgen av händer, fötter och handleder för att upptäcka erosioner och minskad ledspringa

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG] OR ("early rheumatoid arthritis" OR "recent onset rheumatoid" OR "New onset RA" OR "early RA" OR "recent onset RA" OR "new onset rheumatoid" OR ("rheumatoid arthritis" AND early)):ti,ab	1663
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees OR (radiography OR radiographic OR X-Ray OR radiology OR radiologic*):ti,ab,kw	53252
3.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Disease Progression] this term only OR MeSH descriptor: [Prognosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees OR (predict* OR prognos* OR "radiographic outcome*" OR "radiological progression" OR "radiographic progression" OR "radiological outcome*" OR "radiographic damage" OR "radiological damage" OR "bone erosion*" OR "erosion detection" OR "joint damage" OR "joint destruction" OR "joint space narrowing"):ti,ab,kw	249448
4.		1 AND 2 AND 3 Cochrane Systematic Review (CDSR) From 2018-	0
5.		1 AND 2 AND 3 AND (progression):ti,ab,kw Publication Year 2015-2019	<b>175</b> <b>CENTRAL 175</b>

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-10-21

Ämne: R1.1 Tidig reumatoid artrit, Åtgärd: Röntgen av händer, fötter och handleder för att upptäcka erosioner och minskad ledspringa

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	Arthritis, Rheumatoid/diagnosis"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	139647
2.	Mesh/FT	"Radiography"[Mesh] OR radiography[tiab] OR radiographic[tiab] OR X-Ray[tiab] OR radiology[tiab] OR radiologic*[tiab]	1515705
3.		1 AND 2 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2018/01/01	32 <b>(6)</b>
4.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid/diagnostic imaging"[Mesh] OR early rheumatoid arthritis[tiab] OR recent onset rheumatoid[tiab] OR New onset RA[tiab] OR early RA[tiab] OR recent onset RA[tiab] OR new onset rheumatoid[tiab] OR ((rheumatoid arthritis[tij] OR RA[tij]) AND early[tij])	9421
5.	Mesh/FT	Disease Progression[Mesh] OR Prognosis[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR radiological progression[tiab] OR radiographic progression[tiab]	3225178

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-10-21

Ämne: R1.1 Tidig reumatoid artrit, Åtgärd: Röntgen av händer, fötter och handleder för att upptäcka erosioner och minskad ledspringa

	OR predict*[tiab] OR prognos*[tiab] OR progression[ti] OR radiographic outcome*[tiab] OR radiological outcome*[tiab] OR radiographic damage[tiab] OR radiological damage[tiab] OR bone erosion*[tiab] OR erosion detection[tiab] OR erosion*[ti] OR erosive[ti] OR joint damage[tiab] OR joint destruction[tiab] OR joint space narrowing[tiab]	
6.	2 AND 4 AND 5 Publication date from 2015/10/0; English	367
7.	Filters activated: Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	65
8.	Mesh/FT 6 AND progression[tiab] AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR cohort*[tiab] OR follow-up[tiab] OR prospective study[tiab] OR observational study[tiab] OR control study[tiab] OR control trial[tiab] OR longitudinal[tiab])	118
9.	8 NOT 7	92

## Referenser

1. Galil SM, El-Shafey AM, Hagrass HA, Fawzy F, Sammak AE. Baseline serum level of matrix metalloproteinase-3 as a biomarker of progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:377-84.
2. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:804-14.
3. Reneses S, Gonzalez-Escribano MF, Fernandez-Suarez A, Pestana L, Davila B, Wichmann I, et al. The value of HLA-DRB1 shared epitope, -308 tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism, rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies, and early erosions for predicting radiological outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1143-9.
4. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R106.
5. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1736-43.
6. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3:e000406.
7. Tobon G, Saraux A, Lukas C, Gandjbakhch F, Gottenberg JE, Mariette X, et al. First-year radiographic progression as a predictor of further progression in early arthritis: results of a large national French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1907-15.
8. Combe B, Rincheval N, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daures JP, et al. Five-year favorable outcome of patients with early rheumatoid arthritis in the 2000s: data from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol.* 2013;40:1650-7.

9. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, Flipo RM, Rincheval N, Daures JP, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1251-6.
10. Munoz-Fernandez S, Oton-Sanchez T, Carmona L, Calvo-Alen J, Escudero A, Narvaez J, et al. Use of prognostic factors of rheumatoid arthritis in clinical practice and perception of their predictive capacity before and after exposure to evidence. *Rheumatol Int.* 2018;38:2289-96.
11. Benbouazza K, Benchekroun B, Rkain H, Amine B, Bzami F, Benbrahim L, et al. Profile and course of early rheumatoid arthritis in Morocco: a two-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:266.
12. Rydell E, Forslind K, Nilsson JA, Jacobsson LTH, Turesson C. Smoking, body mass index, disease activity, and the risk of rapid radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:82.
13. Ziegelasch M, Forslind K, Skogh T, Riklund K, Kastbom A, Berglin E. Decrease in bone mineral density during three months after diagnosis of early rheumatoid arthritis measured by digital X-ray radiogrammetry predicts radiographic joint damage after one year. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:195.
14. Seror R, Boudaoud S, Pavy S, Nocturne G, Schaeffer T, Saraux A, et al. Increased Dickkopf-1 in Recent-onset Rheumatoid Arthritis is a New Biomarker of Structural Severity. Data from the ESPOIR Cohort. *Sci Rep.* 2016;6:18421.
15. Quintana-Duque MA, Rondon-Herrera F, Mantilla RD, Calvo-Paramo E, Yunis JJ, Varela-Narino A, et al. Predictors of remission, erosive disease and radiographic progression in a Colombian cohort of early onset rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1463-73.
16. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine.* 2016;83:511-5.
17. Granger B, Combe B, Le Loet X, Saraux A, Guillemin F, Fautrel B. Performance of matrices developed to identify patients with early rheumatoid arthritis with rapid radiographic progression despite methotrexate therapy: an external validation study based on the ESPOIR cohort data. *RMD Open.* 2016;2:e000245.
18. Degboe Y, Constantin A, Nigon D, Tobon G, Cornillet M, Schaeffer T, et al. Predictive value of autoantibodies from anti-CCP2, anti-MCV and anti-human citrullinated fibrinogen tests, in early rheumatoid arthritis patients with rapid radiographic progression at 1 year: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open.* 2015;1:e000180.
19. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, Petersson I, Ernestam S, Albertsson K, et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2015;74:1509-14.



Rad: R1:4

Tillstånd: Odifferentierad artrit med välgrundad misstanke om reumatoid artrit

Åtgärd: Magnetkameraundersökning av händer, handleder och fötter för att bedöma risken för reumatoid artrit eller ledsador

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden har liten betydelse för att tidigt bedöma risken för reumatoid artrit, och är resurskrävande.  
Kommentar: Åtgärden kan tillföra viktig information för att utesluta andra sjukdomar.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artrit, som inte kan klassificeras som en etablerad reumatisk sjukdom, benämns odifferentierad artrit. Odifferentierad artrit kan vara ett beskedligt tillstånd som läker ut spontant, men kan i vissa fall utvecklas till en kronisk inflammatorisk sjukdom där reumatoid artrit (RA) är den vanligaste.

RA är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningsvärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka ledsador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av personer med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av odifferentierad artrit till RA, och för utveckling av ledsador

Åtgärden avser MR-undersökning av händer, handleder eller fötter för att upptäcka lederosioner och benödem. Syftet med åtgärden är att förutsäga RA eller ledsador, vilka vanligtvis detekteras med konventionell röntgen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid odifferentierad artrit

- har MR-undersökning för att detektera benödem eller erosioner möjligen en specificitet på 53-100% och en sensitivitet på 20-100% för att förutsäga utveckling till RA (låg tillförlitlighet)
- kan benödem vid MR-undersökning möjligen förutsäga utveckling till RA, oddskvot (OR) 1,4 (95% konfidensintervall (KI) 1,0-2,0) (låg tillförlitlighet)
- har MR-undersökning för att detektera benödem eller erosioner, i kombination med 2010 års klassifikationskriterier, möjligen en något bättre sensitivitet (75,6%, respektive 71,1%) för att prediktera utveckling till RA (definierat enligt 1987 års ACR-kriterier), jämfört med att bara använda 2010 års kriterier (61,9%), medan specificiteten är något sämre (69,7% och 68,4% jämfört med 77,6%), och accuracy är likartad (72,9 % och 69,9 % jämfört med 68,7%) (låg tillförlitlighet)
- har erosioner i mtp- eller mcp-leder vid MR-undersökning möjligen ingen eller liten förmåga att förutsäga utvecklingen till RA, OR 1,2 (95% KI 0,8-2,0). Erosioner i handled har OR 1,5 (95% KI 0,9-2,4) för att utveckla RA (låg tillförlitlighet).
- har benödem i mtp-leder 2-5 respektive mcp-leder och handled vid MR-undersökning möjligen ingen eller liten förmåga att förutsäga utveckling till RA, OR 0,44 (95% KI 0,16-1,31) respektive OR 0,71 (95% KI 0,34-1,49) (låg tillförlitlighet).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter för patienten. Åtgärden är dock resurskrävande, då MR-undersökning förutsätter tillgång till kostsam utrustning och är en tidskrävande undersökning.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Ytterligare en systematisk översikt med hög kvalitet (avseende litteratursökning, formulering av frågeställningar och gallring) [2] har använts för att identifiera primärstudier. Sex observationsstudier [3-8] som motsvarar frågeställningen har identifierats, och även dessa inkluderades i granskningen.

Slutsatserna baseras på den systematiska översikten samt sex observationsstudier med analyser av 851 personer, för bedömning av utveckling till RA enligt klassifikationskriterier eller klinisk bedömning.

Inga pågående studier har identifierats.

Ett scoringsystem, RA MRI scoring (RAMRIS), har utarbetats för att kvantifiera graden av benödem respektive erosioner [9].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det är önskvärt med flera studier som använder samma referenstest. De granskade studierna skiljer sig åt vad gäller detta. Det saknas studier som utvärderar utfallsmåtten ”progress av ledförändringar” eller ”utveckling av lederosioner”.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter primärstudier eller systematiska översikter genomfördes i oktober 2019 (sökning april, 2010-oktober 2019).

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	35
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	7 SÖ	21
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ	6

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'fascit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
Suter 2011 [1]	SÖ Sökning till april 2010	Odifferentierad artrit inkl artralgi 11 studier, 606 individer  Sjukdomsduration medel 18 mån Uppföljning 20 mån  Subanalys av studier i den högsta kvartilen vad gäller kvalitet* Subanalys av studier med sjukdomsduration <6 månader**	Indextest: Benödem Erosioner	Utveckling av RA enligt 1987 års kriterier och/eller klinisk bedömning av reumatolog	Förmågan hos 'MRI fynd' att prediktera utveckling till RA: Specificitet 53 -100% Sensitivitet 20 – 100%*  AUC för 'MRI fynd's' förmåga att prediktera utveckling till RA Alla studier, kvartilen med högst kvalitet*, studier med sjukdomsduration < 6 mån** 0.77, 0.80, 0.82	Låg - Medelhög , SÖ Medelhög för utfalls mått	Kvalitetsgranskning enligt AMSTAR Full poäng förutom: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ingen bedömning av publikationsbias har gjorts av författarna</b></li> <li>• Exkluderade studier är inte listade (3542 ej medtagna studier, finns dock flödesschema som visar orsaker till att studier inte inkluderats, ex icke humana, fel population, fel intervention)</li> <li>• Bidragsgivare i de inkluderade studierna (28 studier) är inte angivna</li> </ul> <p>* Lägsta värdet 20 % baseras på en studie av 13 patienter. I övriga studier varierar det mellan 29 % och 100 %. Således stor spridning när det gäller sensitivitet</p>
Duer-Jensen 2011 [3]	Observationsstudie  Danmark	Odifferentierad artrit, >2 svullna eller ömma leder. Symtomduration 6v – 24m N=116 (efter 24 mån utvecklade 27 RA)	MRI benödem i händer + mtp Erosioner i händer + mtp OMERACT  Referenstest: Artrit i hand Morgonstelhet Positiv RF	RA	OR (95% CI) för att utveckla RA: MR benödem i handled+ mtp (OMERACT score), per enhet: 1.4 (1.0 – 2.0), p=0.035  Referenstest: Artrit i hand 10.7 (2.9-39.7), p<0.001 Morgonstelhet 6.6 (2.0-22.0), p=0.001 Positiv RF 7.4 (2.3-24.1), p=0.001	Låg	Huvudanalysen i studien var på ett prediktions-score. De ingående variablerna i författarnas prediction score är artrit i hand, morgonstelhet och RF-positivitet, och redovisas med OR i studien. De redovisas här som referenstest. Ej angivet om Reumatologer blindade för MR-fynd

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'fascit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
Tamai 2014 [4]	Observationsstudie  Japan	Odifferentierad artrit (median sjd duration 2 mån) N=166 Inga uppfyllde ACR87. 85 uppfyllde 2010 kriterierna, 81 gjorde det inte.  Efter 12 månader hade 90/166 utvecklats RA enl ACR87	MRI erosioner, benödem  Mcp 2-5 + handleder OMERACT RAMRIS  Jämförelse mellan 2010 års kriterier Och 2010 års kriterier + MRI för att prediktera utveckling till RA enl ACR87.	Utveckling till RA, enl ACR87	Sensitivitet %, Specificitet %, Accuracy %  RA definierat enl ACR 1987 2010 års kriterier 61.9, 77.6, 68.7 + MRI benödem 75.6, 69.7, 72.9 + MRI erosioner 71.1, 68.4, 69.9	Medelhög	Blandad population, bara 81/166 uppfyllde inte 2010 års RA-kriterier vid inklusion. Ej angivet om Reumatologer blindade för MR-fynd
Ji 2015 [5]	Observationsstudie  Kina Peking Juni 2009- Juni 2011	Odifferentierad artrit >1 öm och/eller >1 sv mcp el handled (6v – 24 mån) N=31 Efter 15 månader hade 22 utvecklats RA enl ACR87	MRI erosioner, benödem  Mcp 2-5 + handleder OMERACT RAMRIS  Jämförelse mellan de UA-patienter som utvecklar RA och de som inte utvecklar RA	Utveckling till RA enl 1987 års kriterier	Erosioner handleder Score Md (IQR): 7 (6) vs 3 (4), p=0.041. Erosion score 5: Spec 78%, sens 68%  Referenstest Symmetrisk synovit handleder, andel med förekomst vid baseline: 100% vs 66.7%, p=0.019  Erosioner mcp NS Benöden mcp NS	Medelhög	Liten studie (n=31) Reumatologer blindade för MR-fynd
Li 2016 [6]	Observationsstudie  Kina Peking 7 centra	Odifferentierad artrit N=129 90 utvecklade RA inom 1 år	MRI erosioner, benödem Handleder + händer OMERACT RAMRIS	Utveckling till RA enl 1987 års kriterier	Andel med MRI-fynd vid baseline hos de som utvecklar RA vs de som inte utvecklar RA Benödem 63.8% vs 41.9%, p=0.04	Medelhög	Reumatologer EJ blindade för MR-fynd  Delvis samma kohort och delvis samma författare till Ji 2015 och Li 2016

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'fascit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
	Juni 2009- Dec 2010		Jämförelse mellan de UA-patienter som utvecklar RA och de som inte utvecklar RA		Erosioner 89.4% vs 72.1%, p=0.04		
Boeters 2019 [7]	Observationsstudie  Leiden EAC (early arthritis clinic)	Odifferentiär artrit, symptom <2år. N=286. 94% ACPA negativa 45% utvecklade RA inom 1 år, 2010 års kriterier eller start av DMARD.	MRI för att upptäcka <b>erosioner</b>  Jämförelse mellan de UA-patienter som utvecklar RA och de som inte utvecklar RA	Utveckling till RA enl 2010 års kriterier eller start av DMARD	Erosion i mtp och/eller mcp OR 1.2 (95% CI 0.8-2.0) Sens 52% (95% CI 44-61) Spec 53% (95% CI 45-61) PPV 48%  Erosion i handled OR 1.5 (95% CI 0.9-2.4) Sens 66% (95% CI 58-74) Spec 43% (95% CI 36-51) PPV 49%  'RA-specifik erosion' * OR 0.6 (95% CI 0.2-1.5) Sens 5% (95% CI 3-11) Spec 91% (95% CI 86-95) PPV 33%	Medelhög	* 'RA-specifik erosion' = erosion av grad $\geq 2$ (=10% av benet eroderat) i mcp och/eller mtp-led, erosion i mtp 5 och/eller erosion i mtp 1 om <40 års ålder. Man definierade dessa erosioner som specifika för RA i en stor explorativ tvärsnittsstudie (Boeters et al ARD 2018)  Relativt stor studie (den största) Ej angivet om Reumatologer blindade för MR-fynd
Dakkak 2019 [8]	Observationsstudie  Leiden EAC	Odifferentiär artrit (minst 1 svullen led, <2års duration, uppfyller ej 2010 års kriterier) N=123. 95% ACPA negativa	MRI för bedömning av benödem och synovit (OMERACT) Handled, mcp 2-5, mtp 1-5 Tenosynovit scorad enl Haavardsholm  Jämförelse mellan de UA-patienter som inte utvecklar	Utveckling till RA enl 2010 års kriterier eller start av DMARD	Univariat analys, andel med fynd: Benödem NS  Referenstest: Synovit handled (medel): 2.4 vs 1.5 (p=0.023) Synovit mcp 2-5 (medel): 2.1 vs 1.1 (p=0.001) Synovit mtp: NS  Tenosynovit handled (medel): 3.2 vs 1.5 (p=0.006)	Medelhög	Delvis samma kohort och delvis samma författare i Boeters 2019 och Dakkak 2019

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'fascit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
		64 utvecklade RA inom 1 år (enl 2010 års kriterier eller start av DMARD).	RA och de som utvecklar RA		<p>Tenosynovit mcp 2-5 (medel): 2.0 vs 0.8 (p&lt;0.001) Tenosynovit mtp: NS</p> <p>Logistisk regression för utveckling till RA OR (95% CI): Mtp 2-5: Benödem 0.44 (0.16-1.31) p=0.14</p> <p>Referenstest: Tenosynovit 2.55 (1.01-6.43) p=0.047</p> <p>Mcp+handled: Benödem 0.71 (0.34-1.49) p=0.13</p> <p>Referenstest: Tenosynovit 3.73(1.76-7.91) p=0.001</p>		

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Utveckling av RA enligt 1987 års kriterier och/eller klinisk bedömning av reumatolog	1 SÖ: 606 (11) [1]		'MRI fynd's' förmåga att prediktera utveckling till RA: Specificitet 53 -100% Sensitivitet 20 – 100%*	⊕⊕○○	Överensstämmelse (-2)	<p>Kvalitetsgranskning enligt AMSTAR Full poäng förutom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ingen bedömning av publikationsbias har gjorts av författarna</b></li> <li>Exkluderade studier är inte listade (3542 ej medtagna studier, finns</li> </ul>

Effektått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
						<p>dock flödesschema som visar orsaker till att studier inte inkluderats, ex icke humana, fel population, fel intervention)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bidragsgivare i de inkluderade studierna (28 studier) är inte angivna</li> </ul> <p>Stor variation i sensitivitet och specificitet bland ingående studier, därför 2p avdrag</p> <p>* Lägsta värdet 20 % baseras på en studie av 13 patienter. I övriga studier 29 % - 100 %.</p>
Förmågan hos benödem vid MR-undersökning, att förutsäga utveckling till RA enligt 1987 års kriterier	116 (1) [3]	OR = 1.4 (95% KI 1.0-2.0)		⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Precision (1-)	Brett konfidensintervall
Förmågan hos benödem eller erosioner vid MR-undersökning i kombination med 2010 års kriterier, att förutsäga utveckling till RA enligt 1987 års kriterier, jämfört med enbart 2010 års kriterier.	166 (1) [4]		<p>sensitivitet/specificitet/accuracy för: benödem i kombination med 2010 års klassifikationskriterier: 75.6%, 69.7%, 72.9%</p> <p>erosioner i kombination med 2010 års klassifikationskriterier: 71.1%, 68.4%, 69.9%</p> <p>enbart 2010 års klassifikationskriterier: 61.9%, 77.6%, 68.7%.</p>	⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Blandad population, bara 81/166 uppfyllde inte 2010 års RA-kriterier vid inklusion. Ej angivet om Reumatologer blindade för MR-fynd
Förmågan hos erosioner vid MR-undersökning, att förutsäga utveckling till RA (enligt 2010 års kriterier eller start av DMARD).	286 (1) [7]	erosioner i mtp- eller mcp-leder: OR 1.2 (95% KI 0.8-2.0) erosioner i handled:		⊕⊕○○	Överförbarhet (-2)	94% ACPA negativa, medför avdrag pga bristande överförbarhet.



Effektått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		OR 1.5 (95% KI 0.9-2.4)				
Förmågan hos benödem vid MR-undersökning att förutsäga utveckling till RA (enligt 2010 års kriterier eller start av DMARD).	123 (1) [8]	benödem i mtp 2-5: OR 0.44 (95% KI 0.16-1.31) Benödem i mcp och handled: OR 0.71 (95% KI 0.34-1.49)		⊕⊕○○	Överförbarhet (-2)	95% ACPA negativa, medför avdrag pga bristande överförbarhet. Delvis samma kohort och delvis samma författare t Boeters 2019 och Dakkak 2019

## Litteratursökning

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-10-17**

**Ämne: R1.4 Patienter med odifferentierad artrit – tidig artrit som inte kan klassificeras som etablerad reumatisk sjukdom, MR undersökning av händer, handleder och/eller fötter för att upptäcka erosioner och benödem**

**R1:5 Patienter med tidig reumatoid artrit (symptomduration högst 12 månader)**

**MR undersökning av händer, handleder och/eller fötter för att upptäcka erosioner och benödem**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	FT	("early arthritis" OR "early rheumatoid arthritis" OR "suspected arthritis" OR "suspected rheumatoid" OR "undifferentiated arthritis" OR "recent onset rheumatoid" OR "early RA" OR "suspected RA" OR "unclassified arthritis");ti; ab	1350
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees OR (MRI OR "magnetic resonance imaging" OR "MR imaging");ti,ab,kw	31687
3.	FT	("radiological progression" OR "radiographic progression" OR predict OR predictive OR predicted OR prognostic OR prognosis OR "disease progression");ti,ab,kw	125099
4.		1 AND 2 AND 3 Publication date from 2010/01/01	<b>34</b> <b>CENTRAL 34</b>

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-10-17**

**Ämne: R1.4 Patienter med odifferentierad artrit – tidig artrit som inte kan klassificeras som etablerad reumatisk sjukdom, MR undersökning av händer, handleder och/eller fötter för att upptäcka erosioner och benödem**

**R1:5 Patienter med tidig reumatoid artrit (symptomduration högst 12 månader)**

**MR undersökning av händer, handleder och/eller fötter för att upptäcka erosioner och benödem**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	FT	early arthritis[tiab] OR early rheumatoid arthritis[tiab] OR suspected arthritis[tiab] OR suspected rheumatoid[tiab] OR undifferentiated arthritis[tiab] OR recent onset rheumatoid[tiab] OR early RA[tiab] OR suspected RA[tiab] OR unclassified arthritis[tiab] OR (early[tiab] AND rheumatoid arthritis[tiab])	11109
2.	Mesh/FT	"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR MRI[tiab] OR magnetic resonance imaging[tiab] OR MR imaging[tiab]	566887
3.	Mesh/FT	Disease Progression[Mesh] OR Prognosis[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR radiological progression[tiab] OR radiographic progression[tiab] OR predict*[tiab] OR prognos*[tiab] OR progression[ti]	32059082
4.	FT	1 AND 2 AND 3 NOT (Juvenile idiopathic arthritis[ti] OR septic arthritis[ti] OR psoriatic arthritis[ti]) Filters activated: Publication date from 2010/01/01; English	<b>161</b>

## Referenser

1. Suter, LG, Fraenkel, L, Braithwaite, RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2011; 63(5):675-88.
2. Colebatch, AN, Edwards, CJ, Ostergaard, M, van der Heijde, D, Balint, PV, D'Agostino, MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6):804-14.
3. Duer-Jensen, A, Horslev-Petersen, K, Hetland, ML, Bak, L, Ejbjerg, BJ, Hansen, MS, et al. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2011; 63(8):2192-202.
4. Tamai, M, Kita, J, Nakashima, Y, Suzuki, T, Horai, Y, Okada, A, et al. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12):2219-20.
5. Ji, L, Li, G, Xu, Y, Zhou, W, Zhang, Z. Early prediction of rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and radiographic erosions in undifferentiated inflammatory arthritis patients: a prospective study. *International journal of rheumatic diseases*. 2015; 18(8):859-65.
6. Li, R, Liu, X, Ye, H, Yao, HH, Guo, JL, Li, GT, et al. Magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: a multicenter, prospective study. *Clinical rheumatology*. 2016; 35(2):303-8.
7. Boeters, DM, Boer, AC, van der Helm-van Mil, AHM. Evaluation of the predictive accuracy of MRI-detected erosions in hand and foot joints in patients with undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(1):144-6.
8. Dakkak, YJ, Boeters, DM, Boer, AC, Reijnierse, M, van der Helm-van Mil, AHM. What is the additional value of MRI of the foot to the hand in undifferentiated arthritis to predict rheumatoid arthritis development? *Arthritis research & therapy*. 2019; 21(1):56.
9. Ostergaard, M, Peterfy, C, Conaghan, P, McQueen, F, Bird, P, Ejbjerg, B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol*. 2003; 30(6):1385-6.

Rad: R1:5

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit

Åtgärd: Magnetkameraundersökning av händer, handleder och fötter för att bedöma risken för leddskador

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden har liten betydelse för att bedöma sjukdomens utveckling och hur svår den blir. Åtgärden är dessutom resurskrävande.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit (RA) är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt leddskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig RA, det vill säga en symtomduration på mindre än 12 månader. Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka leddskador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av personer med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av leddskador.

Åtgärden avser MR-undersökning av händer, handleder och fötter för att upptäcka erosioner och benödem. Syftet med åtgärden är att förutsäga vidare utveckling av dessa leddskador, vilka vanligtvis detekteras med konventionell röntgen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig reumatoid artrit

- har MR-undersökning för att detektera benödem eller erosioner troligen en sensitivitet på 18-100%, i flertalet studier 80-100 %, och en specificitet på 58-97% för att förutsäga progress av radiografiska erosioner (måttlig tillförlitlighet)

- kan benödem vid MR-undersökning möjligen förutsäga snabb radiografisk progress av ledsador, justerad oddskvot (OR) 2,18 (95% konfidensintervall (KI) 1,32-3,59) efter 1 år (låg tillförlitlighet)
- kan benödem vid MR-undersökning troligen förutsäga detekterbar radiografisk progress av ledsador OR 1,05 (95% KI 1,01-1,09) respektive 1,44 (95% KI 0,95-2,20) (måttlig tillförlitlighet)
- kan erosioner vid MR-undersökning troligen inte förutsäga snabb radiografisk progress av ledsador, justerad OR 0,77 (95% KI 0,48-1,25,) respektive detekterbar progress, justerad OR 1,11 (95% KI 0,66-1,86) (måttlig tillförlitlighet).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter för patienten. Åtgärden är dock resurskrävande, då MR förutsätter tillgång till kostsam utrustning och är en tidskrävande undersökning.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Ytterligare en systematisk översikt [2] med hög kvalitet (avseende litteratursökning, formulering av frågeställningar och gallring) har använts för att identifiera primärstudier. Sex primärstudier [3-8] som motsvarar frågeställningen har identifierats, och även dessa inkluderades i granskningen. En av dessa, Tamai och medarbetare [7], exkluderades p.g.a. hög risk för bias.

Slutsatserna baseras på den systematiska översikten samt fem observationsstudier med analyser av totalt 1332 personer, för bedömning av värdet av MR benödem och MR erosioner, för att hos patienter med tidig RA förutsäga utveckling av erosioner detekterade med konventionell röntgen.

Ett scoringsystem, RA MRI scoring (RAMRIS), har utarbetats för att kvantifiera graden av benödem respektive erosioner [9]. Detta har använts i samtliga granskade primärstudier vilket gör dem mer homogena än motsvarande studier avseende ultraljudsundersökning.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det är önskvärt med flera studier som använder samma referenstest. De granskade studierna skiljer sig åt vad gäller detta.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter primärstudier eller systematiska översikter genomfördes i oktober 2019 (sökning april, 2010-oktober, 2019).

Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	35
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	7 SÖ	21
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ	5

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
Suter 2011 [1]	SÖ Sökning till april 2010	RA<60 mån (3-264 mån) 17 studier, 710 individer	Indextest: Benödem Erosioner	Utv/progress av erosioner	Förmågan hos 'MRI fynd' att prediktera radiografiska erosioner: Sensitivitet 18-100% Specificitet 5.9 – 97%*	Låg för SÖ. Medelhög avseende utfallsmått.	Kvalitetsgranskning enligt AMSTAR Full poäng förutom: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ingen bedömning av publikationsbias har gjorts av författarna</b></li> <li>Exkluderade studier är inte listade (3542 ej medtagna studier, finns dock flödesschema som visar orsaker till att studier inte inkluderats, ex icke humana, fel population, fel intervention)</li> <li>Bidragsgivare i de inkluderade studierna (28 studier) är inte angivna</li> </ul> <p>*18 % är en outlier – i övrigt ligger sensitiviteten för erosioner och/eller benödem på 80-100 %. 5.9 % är en outlier, från en studie baserad på 26 individer. I övrigt låg specificiteten för erosioner och/eller benödem på 58-97% och bland studier med &gt;30 deltagare ligger den på 70-97 %, för att förutsäga progress av radiografiska erosioner.</p>
Hetland 2010 [3]	RCT (CIMESTRA, 5-års-uppföljning)	Tidig RA (ACR 1987)<6 mån, >1 svullen led N=139	Indextest: MRI icke dominant handled MRI benödem MRI erosioner	1. Radiografisk progression efter 5 år (delta-TSS) 2. Progr ja/nej	1. Multivariat regressionsanalys med delta-TSS 0-5 år som beroende variabel: Ingående oberoende variabler (baseline): Anti-CCP MRI benödem MRI erosioner	Låg	OMERACT RAMRIS använt

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
			Referenstest: Anti-CCP TSS vid baseline		MRI synoviter DAS28 TSS  Oberoende prediktorer var: MRI benödem förklarade 23% av variationen, Pearson's r=0.48. TSS Anti-CCP  2.MRI benödem inte signifikant i multivariat logistisk regression: OR=1.44 (95%CI 0.95-2.20) p=0.09  Referenstest: Anti-CCP OR=4.03 (1.65-9.82) p=0.002 TSS OR=1.12 (1.03-1.21) p=0.006		
Boyesen 2011 [4]	Observationsstudie  Samma kohort som Haavardsholm 2008, som var en 1-års-uppföljning (ingår i Suters SÖ)	RA <1 år (ACR87) N=55	Indextest: MRI erosioner, benödem vid baseline Handled  Referenstest: Anti-CCP MRI synovit	Progress av vdHSS 3 år	Multivariat analys inkluderande ålder, kön, anti-CCP, SR, MRI benödem och MRI synovit.  MRI benödem $\beta$ 0.26 (p=0.06) MRI erosioner NS  Referenstest: MRI synovit $\beta$ 0.34 (p=0.02) Anti-CCP $\beta$ 0.28 (p=0.04)	Medelhög	OMERACT RAMRIS använt Tämligen liten studie
Baker 2014 [5]	RCT Golimumab	mtx-naiva N=256	MRI erosioner, benödem Vid baseline	Progression av van der Heijde-Sharp score efter 1 och 2 år	Multivariat analys (justerad för ålder, kön, DAS28CRP vid baseline, vdSH vid baseline, behandlingsgrupp, DAS28CRP förändring på 24 v): 1 år:	Låg	OMERACT RAMRIS använt



Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
			Mcp 2-5 + handleder  Multivariat analys justerad för ålder, kön, DAS28 vid baseline, vdSH vid baseline	Cut-off >0.5 enheter	MRI benödem OR 1.05 (95% CI 1.01-1.09) p=0.02  2 år: MRI benödem OR 1.06 (95% CI 1.02-1.11) p=0.007  MRI erosioner OR 1.11 (0.66-1.86) p=0.7		
Na-kashima 2016 [6]	Observationsstudie	RA<12 mån (Japan) N=76 Snabb rtgprogress hos 12 individer	MRI erosioner, benödem Handleder + händer  Jämförelse mellanpatienter som uppvisar vs inte uppvisar snabb röntgenprogress.	Röntgenprogress efter 1 år. Händer. Genant-modified Sharp Score (GSS) >3 poängs ökning bedömdes som "snabb progress"	Univariat analys: MRI benödem, erosioner, MMP-3 signifikanta MRI synoviter, GSS, ACPA, CRP, TJC, SJC ej signifikanta. Multivariat logistisk regression Odds ratio för att MRI benödem vid baseline predikterar snabb rtg-progress efter 1 år: OR 2.18 (95% CI 1.32-3.59) p=0.002  MRI erosioner vid baseline OR 0.77 (95% CI 0.48-1.25) p=0.29	Medelhög	OMERACT RAMRIS använt Tämligen liten studie
Hetland 2019 [8]	RCT (CIMESTRA, 11-års-uppföljning) 2 år treat-to-target, mtx +/- cyklosporin + intra-artikulära steroider Vid 11 års uppföljning var 68% i	Tidig RA (ACR 1987)<6 mån, > 1 svullen led N=96	MRI icke dominant handled Bedömning av: MRI benödem MRI erosioner	Radiografisk progression efter 11 år (delta-TSS)	Multivariabel linjär regression: För varje enhet MRI benödem vid baseline, ökar delta-TSS efter 11 år med 0.87 enheter (p=0.01)	Låg	RCT med huvudsyfte att utvärdera T2T-strategi. Man gör ingen jämförelse mellan de som progredierar och de som inte progredierar vad gäller TSS, således ingen OR, sensitivitet eller specificitet rapporterad.  OMERACT RAMRIS använt

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
	DAS28-remission, 20% fick bio-beh.						

TSS Total Sharp Score

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda Jämförelse radiologisk progress ja/nej	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Förmågan hos 'MRI fynd' (benödem eller erosioner) att prediktera radiografiska erosioner	710 individer, 1 SÖ med 17 studier. [1]			Sensitivitet 18 – 100%, i flertalet studier 80-100% Specificitet 58 – 97%	⊕⊕⊕○	Överensstämmelse (-1)	Kvalitetsgranskning enligt AMSTAR Full poäng förutom: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ingen bedömning av publikationsbias har gjorts av författarna</b></li> <li>• Exkluderade studier är inte listade (3542 ej medtagna studier, finns flödesschema med orsaker till att de inte inkluderats, ex icke humana, fel population, fel intervention)</li> <li>• Bidragsgivare i de inkluderade studierna (28 studier) är inte angivna</li> </ul> 18 % är en outlier – i övrigt ligger sensitiviteten för erosioner och/eller benödem på <b>80-100 %</b> .

Effektått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda Jämförelse radiologisk progress ja/nej	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							En studie redovisade en specificitet på 5.9 %, baserad på 26 individer. I övrigt låg specificiteten för erosioner och/eller benödem på 58-97% och bland studier med >30 deltagare ligger den på <b>70-97%</b> , för att förutsäga progress av radiografiska erosioner. De inkluderade studier som rapporterar sensitivitet och specificitet uppfyller enligt översikten 50-56 % av granskade kvalitetskriterier. I översikten ingår dock därtöver ytterligare två studier (Hetland 2009, Syversen 2008), som uppfyller 100 % respektive 69 % av granskade kvalitetskriterier och visar signifikanta samband mellan benödem och radiografisk progress.
Förmågan hos benöden att prediktera snabb radiografisk progress	76 (1) [6]	Justerad oddskvot (OR) = 2.18 (95% KI 1.32-3.59)			⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	OMERACT RAMRIS använt
Förmågan hos benöden att prediktera detekterbar radiografisk progress	395 (2) [3, 5]	OR = 1.05 (95% KI 1.01-1.09) OR = 1.44 (95% KI 0.95-2.20)			⊕⊕⊕○	Generellt avdrag(-1)	OMERACT RAMRIS använt 2 välgjorda, relativt stora studier Slutsatserna stöds även av två studier med radiografisk progress som kontinuerligt utfallsmått, som uppvisar signifikanta samband (ref Boyesen, Hetland 2019)

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda Jämförelse radiologisk progress ja/nej	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Förmågan hos erosioner att prediktera snabb respektive detekterbar radiografisk progress	332 (2) [5, 6]	snabb radiografisk progress: justerad OR 0.77 (95% KI 0.48-1.25,) detekterbar progress: justerad OR 1.11 (95% KI 0.66-1.86)			⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	OMERACT RAMRIS använt 2 välgjorda, relativt stora studier

## Litteratursökning

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-10-17**

**Ämne: R1.4 Patienter med odifferentierad artrit – tidig artrit som inte kan klassificeras som etablerad reumatisk sjukdom, MR undersökning av händer, handleder och/eller fötter för att upptäcka erosioner och benödem**

**R1:5 Patienter med tidig reumatoid artrit (symptomduration högst 12 månader)**

**MR undersökning av händer, handleder och/eller fötter för att upptäcka erosioner och benödem**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	FT	("early arthritis" OR "early rheumatoid arthritis" OR "suspected arthritis" OR "suspected rheumatoid" OR "undifferentiated arthritis" OR "recent onset rheumatoid" OR "early RA" OR "suspected RA" OR "unclassified arthritis");ti; ab	1350
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees OR (MRI OR "magnetic resonance imaging" OR "MR imaging");ti,ab,kw	31687
3.	FT	("radiological progression" OR "radiographic progression" OR predict OR predictive OR predicted OR prognostic OR prognosis OR "disease progression");ti,ab,kw	125099
4.		1 AND 2 AND 3 Publication date from 2010/01/01	<b>34</b> <b>CENTRAL 34</b>

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-10-17**

**Ämne: R1.4 Patienter med odifferentierad artrit – tidig artrit som inte kan klassificeras som etablerad reumatisk sjukdom, MR undersökning av händer, handleder och/eller fötter för att upptäcka erosioner och benödem**

**R1:5 Patienter med tidig reumatoid artrit (symptomduration högst 12 månader)**

**MR undersökning av händer, handleder och/eller fötter för att upptäcka erosioner och benödem**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	FT	early arthritis[tiab] OR early rheumatoid arthritis[tiab] OR suspected arthritis[tiab] OR suspected rheumatoid[tiab] OR undifferentiated arthritis[tiab] OR recent onset rheumatoid[tiab] OR early RA[tiab] OR suspected RA[tiab] OR unclassified arthritis[tiab] OR (early[tiab] AND rheumatoid arthritis[tiab])	11109
2.	Mesh/FT	"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR MRI[tiab] OR magnetic resonance imaging[tiab] OR MR imaging[tiab]	566887
3.	Mesh/FT	Disease Progression[Mesh] OR Prognosis[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR radiological progression[tiab] OR radiographic progression[tiab] OR predict*[tiab] OR prognos*[tiab] OR progression[2]	32059082
4.	FT	1 AND 2 AND 3 NOT (Juvenile idiopathic arthritis[2] OR septic arthritis[2] OR psoriatic arthritis[2]) Filters activated: Publication date from 2010/01/01; English	<b>161</b>

## Referenser

1. Suter, LG, Fraenkel, L, Braithwaite, RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2011; 63(5):675-88.
2. Colebatch, AN, Edwards, CJ, Ostergaard, M, van der Heijde, D, Balint, PV, D'Agostino, MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6):804-14.
3. Hetland, ML, Stengaard-Pedersen, K, Junker, P, Ostergaard, M, Ejbjerg, BJ, Jacobsen, S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTR trial. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(10):1789-95.
4. Boyesen, P, Haavardsholm, EA, van der Heijde, D, Ostergaard, M, Hammer, HB, Sesseng, S, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(1):176-9.
5. Baker, JF, Ostergaard, M, Emery, P, Hsia, EC, Lu, J, Baker, DG, et al. Early MRI measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: secondary analysis from a large clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(11):1968-74.
6. Nakashima, Y, Tamai, M, Kita, J, Michitsuji, T, Shimizu, T, Fukui, S, et al. Magnetic Resonance Imaging Bone Edema at Enrollment Predicts Rapid Radiographic Progression in Patients with Early RA: Results from the Nagasaki University Early Arthritis Cohort. *The Journal of rheumatology*. 2016; 43(7):1278-84.
7. Tamai, M, Arima, K, Nakashima, Y, Kita, J, Umeda, M, Fukui, S, et al. Baseline MRI bone erosion predicts the subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients who achieved sustained good clinical response. *Modern rheumatology*. 2017; 27(6):961-6.
8. Hetland, ML, Ostergaard, M, Stengaard-Pedersen, K, Junker, P, Ejbjerg, B, Jacobsen, S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, 28-joint Disease Activity Score, and magnetic resonance imaging bone oedema at baseline predict 11 years' functional and radiographic outcome in early rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2019; 48(1):1-8.
9. Ostergaard, M, Peterfy, C, Conaghan, P, McQueen, F, Bird, P, Ejbjerg, B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *The Journal of rheumatology*. 2003; 30(6):1385-6.

Rad: R1:6

Tillstånd: Odifferentierad artrit med välgrundad misstanke om reumatoid artrit

Åtgärd: Ultraljudsundersökning av lederosioner i händer och fötter för att bedöma risken för reumatoid artrit eller utveckling av ledsador

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	lcke-göra	FoU

Motivering  
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt.  
Det pågår studier på området.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artrit, som inte kan klassificeras som en etablerad reumatisk sjukdom, benämns odifferentierad artrit. Odifferentierad artrit kan vara ett beskedligt tillstånd som läker ut spontant, men kan i vissa fall utvecklas till en kronisk inflammatorisk sjukdom där reumatoid artrit (RA) är den vanligaste.

RA är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningsvärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka ledsador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av personer med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av odifferentierad artrit till RA, och för utveckling av ledsador

Åtgärden avser ultraljudsundersökning med gråskalebild av händer och fötter för att upptäcka lederosioner. Syftet med åtgärden är att förutsäga RA (enligt klassifikationskriterier ACR 1987 eller ACR/EULAR 2010) eller ledsador, vilka vanligtvis detekteras med konventionell röntgen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ultraljudsundersökning för att detektera erosioner i händer och fötter i syfte att

prediktera utveckling till RA enligt ACR/EULAR 2010, vid odifferentierad artrit. Underlaget baseras på en enskild studie med betydande svagheter.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ultraljudsundersökning för att detektera erosioner i händer och fötter i syfte att prediktera risken att senare utveckla lederosioner detekterade med konventionell röntgenundersökning, vid odifferentierad artrit. Underlaget baseras på en enskild studie med betydande svagheter.

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

*Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår två studier; en systematisk översikt [1] och en observationsstudie [2]. Endast en primärstudie som ingår i översikten är relevant för granskningen; även den en observationsstudie [3].

Slutsatserna i observationsstudierna baseras på 94 personer för utveckling till RA enligt ACR/EULAR 2010 [2] och 127 personer för utveckling av radiologiska erosioner [3].

Inga pågående studier har identifierats.

*Saknas någon information i studierna?*

Det saknas stora studier av god kvalitet som undersöker det prediktiva värdet av ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter hos patienter med odifferentierad artrit. Det vore önskvärt med studier med ett större antal individer. De två identifierade studierna omfattar totalt 221 patienter.

Det saknas även studier med en homogen population. Populationerna i de identifierade studierna är heterogena. Även om man presenterar dem som tidig artrit så uppfyller 32 procent 2010 års ACR/EULAR-kriterier för RA [2] och 77 procent 1987 års ACR kriterier [3] vid inklusion i studierna.

Dessutom vore det önskvärt med studier där man undersöker leder på ett standardiserat sätt. Det finns inte någon konsensus kring hur erosioner ska bedömas, i den ena studien har man använt en semikvantitativ skala [3] och i den andra en dikotom skala [2]. Det finns inte heller någon konsensus kring vilka leder som ska ingå i en bedömning, handlederna är inkluderade i den ena men inte den andra av de två identifierade studierna.

I granskningen identifierades ingen studie som undersöker den prediktiva nyttan av att identifiera erosioner med hjälp av ultraljud, när det gäller progress av ledförändringar som detekteras vid konventionell röntgenundersökning (mätt med modifierad Sharp vd Heijde score, Genant score eller Larsen score) vid odifferentierad artrit.

*Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april, 2018. Kompletterande sökning efter RCT:er eller systematiska översikter genomfördes i november 2018. Ytterligare en kompletterande litteratursökning efter RCT:er eller systematiska översikter genomfördes i februari 2020.

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (april och november 2018)	Antal, uppdatering (februari 2020)
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	44 (34 primär+ 10 sö)	122 RCT 7 SÖ
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	7	7 RCT 2 SÖ
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2	0 RCT 0 SÖ

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI)	Risk för bias	Kommentarer
Hua, 2017 [1]	SÖ	88 studier granskade, endast en med relevant PICO. 5 studier berör bild-diagnostik, varav 1 ultraljud.					Låg	Innehåller endast en relevant studie; Funck-Brentano Syftet med SÖ:n var att identifiera studier som utvärderar den diagnostiska nyttan med lab- och bild-diagnostik. Slutsatsen lyder: "Data are sparse and longitudinal studies are needed to explore the diagnostic and prognostic value of US in patients with EA"

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI)	Risk för bias	Kommentarer
Funck-Brentano, 2013 [3]	Observationsstudie, prospektiv	N=127 Tidig artrit 77 % uppfyllde ACR-kriterierna för RA vid baseline	Indextest: Ultraljud (GS) för att detektera erosioner vid baseline Mcp 2-5, mtp 5, handleder  Referenstest: -	Radiografiska erosioner efter 2 år		OR=1.44(1.04-1.58) Multivariat analys justerad för ålder, DAS28, ESR, CRP, RF, ACPA, steroider.  I subgruppen (n=93) utan radiografiska erosioner vid baseline, sågs ingen signifikant association mellan ultraljuds-detekterade erosioner vid baseline och radiografiska erosioner vid 2 år	Medelhög	-Heterogen population -Oklart om konsekutivt urval  Inget referenstest; man jämför baseline US fynd i gruppen med erosioner efter 2 år med gruppen utan erosioner vid samma tidpunkt
Ji, 2017 [2]	Observationsstudie, prospektiv	N=94 Tidig artrit, ACPA-negativ 32 % uppfyllde 2010 års ACR/EULAR-kriterierna för RA vid baseline	Indextest: Ultraljud (GS) för att detektera erosioner vid baseline Mcp 1-5, mtp 1-5, handleder Referenstest: RA eller inte, enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier vid baseline	RA enligt 1987 års ACR-kriterier eller pågående DMARD behandling (som tecken på säker RA-diagnos) efter 1 år.	Sens 44.8 % Spec 84.6 % PPV 56.5 % NPV 77.5 %  Referenstest Sens 55.2 % Spec 78.5 % PPV 53.3 % NPV 79.7 %		Låg	-Heterogen population (32 % uppfyllde ACR/EULAR 2010 vid baseline)

ACPA anti-citrullinated peptide antibodies, AEtidig artrit, GS gråskala, US ultraljud

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Utveckling av RA som uppfyller aktuella klassifikationskriterier	94 (1) [2]	Sensitivitet 44.8 % Specificitet 84.6 % PPV 56.5% NPV 77.5 %	⊕○○○	Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) Generellt avdrag (-1)	Endast en studie identifierad Heterogen population (32 % uppfyllde ACR 1987 vid baseline) Ingen klar koncensus fanns avseende val av leder att undersöka
Utveckling av lederosioner (detekterade vid konventionell röntgenundersökning)	127 (1) [3]	OR=1.44(1.04-1.58)	⊕○○○	Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) Generellt avdrag (-1)	Endast en studie identifierad Heterogen population (77 % uppfyllde ACR/EULAR 2010 vid baseline) Ingen klar koncensus fanns avseende val av leder att undersöka

## Litteratursökning

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-11-05**

**Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis/pathology"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid/pathology"[Mesh:NoExp] OR arthritis[tiab] OR RA[tiab]	198175
2.	FT	Gout[ti] OR Cancer[ti] OR Juvenile[ti] OR Spondyloarthritis[ti] OR Psoriatic arthritis[ti] OR Pyrophosphate[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Surgical[ti] OR surgery[ti] OR Biopsy[ti]	1498601
3.		1 NOT 2	178583
4.	Mesh/FT	"Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR ultrasonic[tiab]	566372
5.	Mesh/FT	"Synovitis"[Mesh] OR synovitis[tiab] OR synovial[tiab] OR synovitid*[tiab] OR "Bone and Bones/diagnostic imaging"[Mesh] OR erosion*[tiab] OR erosive[tiab] OR structural damage*[tiab] OR lesion*[tiab]	964644
6.		3 AND 4 AND 5	1549
7.	Mesh/FT	"Early Diagnosis"[Mesh:NoExp] OR early[ti] OR early diagnos*[tiab] OR Early arthritis[tiab] OR undifferentiated arthritis[tiab] OR new-onset arthritis[tiab] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Prognosis"[Mesh] OR predict*[tiab] OR detect*[tiab] OR prognos*[tiab]	49334144
8.		3 AND 4 AND 7	1975
9.		6 OR 8 published in the last 10 years; English	1550
10.		6 OR 8 Filters: Systematic Reviews;	<b>53</b>
11.		6 AND 7 NOT 10 published in the last 10 years; English	<b>540</b>

### Uppdatering 2020-02-28

12.		6 OR 8 Publication date from 2018/10/01, English	309
13.		Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018/10/01	<b>7</b>
14.		6 AND 7 Publication date from 2018/10/01	<b>105</b>

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-11-06**

**Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis] this term only and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG] OR MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG]	198175

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-11-06

**Ämne:** Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter  
OR (arthritis OR RA):ti,ab,kw

2.	FT	(Gout OR Cancer OR Juvenile OR Spondyloarthritis OR Psoriatic arthritis OR Pyrophosphate OR Osteoarthritis OR Surgical OR surgery OR Biopsy):ti	128352
3.		1 NOT 2	14479
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultrasonic):ti,ab,kw	32398
5.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Synovitis] explode all trees OR (synovitis OR synovial OR synoviid* OR erosion* OR erosive OR structural NEXT damage* OR lesion*):ti,ab,kw	34525
6.		3 AND 4 AND 5	157
7.		published in the last 10 years	CDSR 3
			<b>CENTRAL 154</b>

**Uppdatering 2020-02-28**

Publication date from 2018-10-01

CDSR 0

**CENTRAL 26**

## Referenser

1. Hua, C, Daien, CI, Combe, B, Landewe, R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open*. 2017; 3(1):e000406.
2. Ji, L, Deng, X, Geng, Y, Song, Z, Zhang, Z. The additional benefit of ultrasonography to 2010 ACR/EULAR classification criteria when diagnosing rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical rheumatology*. 2017; 36(2):261-7.
3. Funck-Brentano, T, Gandjbakhch, F, Etchepare, F, Jousse-Joulin, S, Miquel, A, Cyteval, C, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis care & research*. 2013; 65(6):896-902.

Rad: R1:7

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit

Åtgärd: Ultraljudsundersökning av lederosioner i händer och fötter för att bedöma risken för utveckling av ledsador

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt. Det pågår studier på området.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit (RA) är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig RA, det vill säga en symtomduration på mindre än 12 månader. Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka ledsador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av personer med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av ledsador.

Åtgärden avser ultraljudsundersökning med gråskalebild av händer och fötter för att upptäcka lederosioner. Syftet med åtgärden är att förutsäga vidare utveckling av dessa ledsador, vilka vanligtvis detekteras med konventionell röntgen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ultraljudsundersökning för att detektera erosioner i händer och fötter i syfte att prediktera risken att senare utveckla lederosioner detekterade med konventionell röntgenundersökning, vid tidig reumatoid artrit. Underlaget baseras på en enskild studie med betydande svagheter.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 1 observationsstudie [1] vilken inkluderar 127 personer. Studien utvärderar om patienter med tidig artrit, som vid inklusion i studien har erosioner detekterade med ultraljud, har en ökad risk att utveckla radiografiska erosioner efter 2 år, jämfört med patienter som inte har erosioner detekterade med ultraljud vid inklusion.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas stora studier av god kvalitet som undersöker det prediktiva värdet av ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter hos patienter med tidig RA. Det vore önskvärt med studier med större antal individer. Den identifierade studien omfattar 127 patienter.

Det saknas även studier med en mer homogen population. Populationen i den identifierade studien är heterogen, endast 77 procent uppfyllde 1987 års ACR-kriterier vid inklusion.

Dessutom vore det önskvärt med studier där man undersöker leder på ett standardiserat sätt samt konsensus kring vilka leder som ska undersökas.

I granskningen identifierades ingen studie som undersöker den prediktiva nyttan av att identifiera erosioner med hjälp av ultraljud, när det gäller progress av ledförändringar som detekteras vid konventionell röntgenundersökning (mätt med modifierad Sharp vd Heijde score, Genant score eller Larsen score) vid RA.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april, 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i november 2018.

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	45 (34 primär+11 sö)
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	7
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI)	Risk för bias	Kommentarer
Funck-Brentano, 2013 [1]	Observationsstudie, prospektiv	N=127 RA 77 % uppfyllde ACR-kriterierna för RA vid baseline	Indextest: Ultraljud (GS) för att detektera erosioner vid baseline Mcp 2+5, mtp 5  Referenstest: -	Radiografiska erosioner efter 2 år		OR=1.44(1.04-1.58) Multivariat analys justerad för ålder, DAS28, ESR, CRP, RF, ACPA, steroider.  I subgruppen (n=93) utan radiografiska erosioner vid baseline, sågs ingen signifikant association mellan ultraljuds-detekterade erosioner vid baseline och radiografiska erosioner vid 2 år	Medelhög	-Heterogen population (77 % uppfyllde kriterier för RA) -Oklart om konsekutivt urval  Inget referenstest; man jämför baseline US fynd i gruppen med erosioner efter 2 år med gruppen utan erosioner vid samma tidpunkt.

US ultraljud, GS gråskala, ACPA antikroppar mot citrullinerade peptider



### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Utveckling av lederosioner (detekterade vid konventionell röntgenundersökning)	127 (1) [1]	OR=1.44(1.04-1.58)	⊕○○○	Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) Generellt avdrag (-1)	Endast en studie identifierad Heterogen population (77 % uppfyllde ACR 1987 vid baseline) Ingen klar konsensus fanns avseende val av leder att undersöka

## Litteratursökning

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-11-06**

**Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis] this term only and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG] OR MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG] OR (arthritis OR RA):ti,ab,kw	198175
2.	FT	(Gout OR Cancer OR Juvenile OR Spondyloarthritis OR Psoriatic arthritis OR Pyrophosphate OR Osteoarthritis OR Surgical OR surgery OR Biopsy):ti	128352
3.		1 NOT 2	14479
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultrasonic):ti,ab,kw	32398
5.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Synovitis] explode all trees OR (synovitis OR synovial OR synoviid* OR erosion* OR erosive OR structural NEXT damage* OR lesion*):ti,ab,kw	34525
6.		3 AND 4 AND 5	157
7.		published in the last 10 years	CDSR 3 <b>CENTRAL 154</b>

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-11-05**

**Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis/pathology"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid/pathology"[Mesh:NoExp] OR arthritis[tiab] OR RA[tiab]	198175
2.	FT	Gout[ti] OR Cancer[ti] OR Juvenile[ti] OR Spondyloarthritis[ti] OR Psoriatic arthritis[ti] OR Pyrophosphate[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Surgical[ti] OR surgery[ti] OR Biopsy[ti]	1498601
3.		1 NOT 2	178583
4.	Mesh/FT	"Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR ultrasonic[tiab]	566372
5.	Mesh/FT	"Synovitis"[Mesh] OR synovitis[tiab] OR synovial[tiab] OR synoviid*[tiab] OR "Bone and Bones/diagnostic imaging"[Mesh] OR erosion*[tiab] OR erosive[tiab] OR structural damage*[tiab] OR lesion*[tiab]	964644
6.		3 AND 4 AND 5	1549
7.	Mesh/FT	"Early Diagnosis"[Mesh:NoExp] OR early[ti] OR early diagnos*[tiab] OR Early arthritis[tiab] OR undifferentiated arthritis[tiab] OR new-onset arthritis[tiab] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Prognosis"[Mesh] OR predict*[tiab] OR detect*[tiab] OR prognos*[tiab]	49334144

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-11-05

Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter

8.	3 AND 4 AND 7	1975
9.	6 OR 8 published in the last 10 years; English	1550
10.	6 OR 8 Filters: Systematic Reviews;	<b>53</b>
11.	6 AND 7 NOT 10 published in the last 10 years; English	<b>540</b>

### Referenser

1. Funck-Brentano, T, Gandjbakhch, F, Etchepare, F, Jousse-Joulin, S, Miquel, A, Cyteval, C, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis care & research.* 2013; 65(6):896-902.

Rad: R1:8

Tillstånd: Odifferentierad artrit med välgrundad misstanke om reumatoid artrit

Åtgärd: Ultraljudsundersökning av synovit för att bedöma risken för reumatoid artrit eller ledsador

Prioritet									
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Motivering									
Åtgärden har liten betydelse för den fortsatta handläggningen, men tillståndet har en stor svårighetsgrad.									

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artrit, som inte kan klassificeras som en etablerad reumatisk sjukdom, benämns odifferentierad artrit. Odifferentierad artrit kan vara ett beskedligt tillstånd som läker ut spontant, men kan i vissa fall utvecklas till en kronisk inflammatorisk sjukdom där reumatoid artrit (RA) är den vanligaste.

RA är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningsvärk. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka ledsador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av personer med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av odifferentierad artrit till RA, och för utveckling av ledsador

Åtgärden avser ultraljudsundersökning med gråskalebild och doppler för att upptäcka synoviter. Syftet med åtgärden är att förutsäga RA (enligt klassifikationskriterier ACR 1987 eller ACR/EULAR 2010) eller ledsador, vilka vanligtvis detekteras med konventionell röntgen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

- Vid odifferentierad artrit har ultraljudsundersökning för att upptäcka synoviter, i syfte att prediktera utveckling till RA enligt 1987 års ACR-

kriterier, i tillägg till "Leiden prediction rule" en bättre diagnostisk prestanda än enbart "Leiden prediction rule" (AUC-värde på 0,962 jämfört med 0,905,  $p < 0,05$ ) (begränsat vetenskapligt underlag)

- Vid odifferentierad artrit har ultraljudsundersökning för att upptäcka synoviter, i syfte att prediktera utveckling till RA enligt 1987 års ACR-kriterier, en sämre diagnostisk prestanda än magnetkameraundersökning (AUC-värde på 0,853 jämfört med 0,959,  $p = 0,027$ ) (begränsat vetenskapligt underlag)
- Vid jämförelse mellan patienter med odifferentierad artrit som utvecklade RA enligt 1987 års ACR-kriterier efter 1 år, och de som inte utvecklade RA, var odds ration (OR)=9.9 (95 % konfidensintervall (KI) 2,3-43,0) vid synovit (GS+PD) i 1 led, medan OR var högre vid synovitfynd i fler leder (begränsat vetenskapligt underlag)
- Vid jämförelse mellan patienter med odifferentierad artrit som utvecklade RA efter 1 år enligt 1987 års ACR-kriterier, och de som inte utvecklade RA, var hazard ratio 8,76 (95 % KI 1,99-38,3) vid ultraljudsfynd av synovit med gråskala  $\geq$  grad 2 eller ultraljudsfynd av synovit med doppler  $\geq$  grad 1 (begränsat vetenskapligt underlag)
- Vid odifferentierad artrit predikterade ultraljudsfynd av synovit med gråskala ( $\geq$  grad 1) och doppler ( $\geq$  grad 1) i enskilda leder (pip, mcp, handled och mtp;  $p < 0,05$  för samtliga utom gråskala i mtp2) utveckling av RA efter 1,5 år enligt 2010 års ACR/EULAR kriterier (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ultraljudsundersökning för att upptäcka synovit, i syfte att prediktera utvecklingen av odifferentierad artrit till RA enligt klassifikationskriterier, jämfört med att använda 2010 års ACR/EULAR-kriterier som prediktivt test.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ultraljudsundersökning för att upptäcka synovit, i syfte att prediktera utvecklingen av odifferentierad artrit till RA enligt klassifikationskriterier, jämfört med att använda antal svullna leder som prediktivt test.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ultraljudsundersökning för att upptäcka synovit, i syfte att prediktera progress av röntgenförändringar, vid odifferentierad artrit. Man har jämfört ultraljudsfynd vid baslinjen i gruppen med progress av röntgenförändringar (försämring mätt med Sharp-van der Heijde score  $\geq 5$  under 1 år), med den grupp som inte uppvisade en sådan försämring.

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

*Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 2 systematiska översikter. Endast 4 primärstudier i dessa motsvarar den aktuella frågeställningen [1-4]. Fem observationsstudier [5-9] som motsvarar frågeställningen hade publicerats efter litteratursökningarna i de identifierade översikterna och även dessa inkluderades i granskningen.

Slutsatserna baseras på analyser av 720 personer för utveckling av RA enligt kriterier och på analyser av 127 personer för progress av radiografiska erosioner.

Alla deltagare undersöktes med gråskale- och dopplerultraljud, men bedömningen av synoviter var inte samstämmig mellan studierna. Dessutom användes olika referenstest i studierna med utveckling av RA som utfall; i 3 studier användes RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier [6-8], i en studie Leiden prediction rule [2], i en studie magnetkameraundersökning [4], i en studie antal svullna leder [6] och i 3 studier saknades referenstest [1, 5, 9].

Det finns ett tydligt dos-responsförhållande mellan ultraljudsfynd och utfallet i flera studier [1, 5, 7].

En subgruppsanalys på seropositiva respektive seronegativa patienter med odifferentierad artrit är gjord i en av de ingående studierna [7]. Den visar att det framför allt är hos seronegativa patienter med tidig artrit som synovit detekterad med ultraljud har ett prediktivt värde.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

För samtliga utfallsmått saknas studier där man dels bedömer enstaka leder på ett standardiserat sätt, och dels konsensus kring vilka leder som ska undersökas. Det finns sedan 2017 en konsensus kring hur enskilda leder ska bedömas [10], men innan dess har man använt olika metoder för bedömning och gradering. Det finns i dag ingen konsensus kring vilka leder som ska ingå i en bedömning.

För utfallsmåttet ”prediktion av progress av leddskador mätt med Sharp-vander Heijde score” saknas även studier med ett större antal individer. Den identifierade studien omfattar 127 patienter. Dessutom vore det önskvärt med studier med en mer homogen population. Populationen i den identifierade studien är heterogen, 77 procent uppfyller 1987 års ACR kriterier.

När det gäller utfallsmåttet ”prediktion av utveckling av ledererosioner” identifierades inga studier.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april, 2018. Kompletterande sökning efter RCT:er eller systematiska översikter genomfördes i november 2018. Ytterligare en kompletterande litteratursökning efter RCT:er eller systematiska översikter genomfördes i februari 2020.

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (april och november 2018)	Antal, uppdatering (februari 2020)
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	47 (34 primär+ 13 sö)	122 RCT 7 SÖ
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	28 (23 primär+ 5 sö)	7 RCT 2 SÖ
Systematiska översikter/RCT:er/observationstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	5 primärstudier + 2 sö	0 RCT 0 SÖ

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI) AUC	Risk för bias	Kommentarer
Hua, 2017 [11]	SÖ som inkluderar 88 studier, 1 av dessa är relevanta för frågeställningen.  Litteratursökning t.o.m. oktober 2015	Flertalet inkluderade studier utvärderar det prediktiva värdet av antikroppar mot citrullinerade proteiner (ACPA) och reumatoid faktor (RF). 5 studier berör bilddiagnostik, 4 av dess magnetkameraundersökning,					Låg	Syftet med SÖ:n var att identifiera studier som utvärderar den diagnostiska nyttan med lab- och bild-diagnostik.  Slutsatsen lyder: "Data are sparse and longitudinal studies are needed to explore the diagnostic and prognostic value of US in patients with EA"

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI) AUC	Risk för bias	Kommentarer
		och bara 1 ultraljud: Funck-Brentano 2013.						
Lage-Hansen, 2017 [12]	SÖ som inkluderar 15 studier, 3 av dessa är relevanta för frågeställningen.  Litteratursökning t.o.m. november 2015	6/15 identifierade studier berör patienter med artrit, övriga patienter med artralgi. 3 av dessa 6 utvärderar röntgenprogress: Salaffi 2010 Filer 2011 Navelho 2013					Låg	"In conclusion, the use of MSUS is useful in diagnosing early RA, especially in seronegative arthritis. ... further studies are needed to establish a minimum set of joints to evaluate for diagnostic purposes."
Salaffi, 2010 [1]	Observationsstudie, prospektiv	N=149 Tidig artrit < 4mån	Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. mcp 2-5. mtp 2-5, handleder Synovialhypertrofi (GS) och Dopplersignal (PD) bedömd enligt skala 0-3. Cut-off för 'led med synovit' var satt till samtidig synovialhypertrofi enligt GS (ej närmare	RA-diagnos enligt kriterier  RA enligt 1987 års ACR kriterier efter 1 år.		Synovit enligt GS+PD 1 led: OR 9.9( 95 % KI 2.3-43.0) 2-3 leder: OR 17.6(95 % KI 4.7-65.5) >4 leder: OR 48.7(95 % KI 8.7-271.7)	Medelhög	-Oklart om konsekutivt urval -Bedömning av GS synovit inte klart beskriven. +Bedömning av GS synovit gjord enligt skala (Szkudlarek et al 2003) som liknar EULAR-OMERCT konsensus 2017.  Studien är primärt en utvärdering av ett nytt risk-score innehållande symptomduration, morgonstelhet, ESR/CRP, CCP/RF, Antal PD+ leder.



Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI) AUC	Risk för bias	Kommentarer
			<p>definierat) samt PD&gt;1. Indelning av patienterna i tre grupper: 1, 2-3, &gt;4 leder med synovit.</p> <p>Referenstest saknas. OR är beräknat för oddset att utveckla RA jämfört med att inte utveckla RA, om man har en viss grad av US-fynd vid baseline</p>					
Filer, 2011 [2]	Observationsstudie, prospektiv	N=58 Tidig artrit < 3 mån	<p>Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. mcp 1-5, Pip 1-5, mtp 2-5, handleder, armbågar, axlar, knän, fotleder.</p> <p>Mcp 2+3, handleder, armbågar+fotleder ingår i AUC-beräkningen***, övriga bedömdes mindre specifika.</p> <p>Referenstest:</p>	<p>RA-diagnos enligt kriterier</p> <p>RA enligt 1987 års ACR-kriterier efter 18 mån.</p>		AUC = 0.962*** Ref test: AUC = 0.905 P<0.05	Låg	<p>-Oklart om konsekutivt urval</p> <p>+Bedömning av GS och PD synovit (mcp, pip, mtp) gjord enligt skala (Szkudlarek et al 2003) som liknar EULAR-OMERCT konsensus 2017.</p> <p>Studien utvärderar primärt vilka leder som är mest specifika och sensitiva för att prediktera utveckling till RA, vilket resulterar i en jämförelse mellan många olika ledkombinationer och deras AUC-värden. Den redovisade kombinationen av leder*** är den som gav högst AUC-värde.</p>

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI) AUC	Risk för bias	Kommentarer
			"Leiden prediction rule" (ålder, kön, distribution av leder, morgonstelhet, TJC, SJC, CRP, RF, CCP)					
Navalho, 2013 [4]	Observationsstudie, prospektiv	N=45 Tidig artrit <12 mån	Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. mcp 1-5, pip 1-5, handleder  Referenstest: MR av mcp 1-5, pip1-5, handleder.	RA-diagnos enligt kriterier  RA enligt 1987 års ACR-kriterier efter 1 år.		MR bättre än US för att prediktera RA: US: OR 1.36 (1.11-1.66) MR: OR 2.00 (1.24-3.22)  AUC (US) =0.853 AUC (MR) =0.959 p=0.027	Låg	+Konsekutivt urval +Bedömning av synovit gjord enligt skala (Szkudlarek et al 2003) som liknar EULAR-OMERCT konsensus 2017.  Huvudsyfte: jämförelse mellan US och MR
Nakagomi, 2013 [8]	Observationsstudie, prospektiv	N=104 Symtom <3år, Md 24w (56% med synovit)	Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. mcp, pip, axel, armbåge, handled, fotled Graderat 0-3 Två olika cut-offvärden för 'positiv patient' bestämdes arbiträrt.  Referenstest: RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier	Utveckling av RA. Sjukdom som kräver metotrexatbehandling inom 1 år		AUC 0.893 2010 års kriterier med SJC ersatt av US GS>1 eller PD>0  Referenstest: AUC 0.844 2010 års kriterier (ej signifikant skillnad)	Medelhög	+Konsekutivt urval -Bedömning av GS synovit gjord enligt skala (Naredo et al 2008) som inte är samma som EULAR-OMERCT konsensus 2017, bedömning av PD enligt egen skala. -Arbiträr cut-off vald -Bara 56% med synovit, ger låg validitet för vår PICO. -Utfallet i studien var "Sjukdom som kräver metotrexatbehandling inom 1 år", vilket ger lägre överförbarhet till vårt utfall.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95% KI)	Odds Ratio (95% KI) AUC	Risk för bias	Kommentarer
Minowa, 2016 [7]	Observationsstudie, retrospektiv	N=122 Handsymtom (52/122 utvecklade RA inom 6 mån)	Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. mcp, pip, handleder GS och PD graderat 0-3, och man redovisar  Referenstest: RA enligt 2010 års ACR/EULAR	Utveckling av RA. RA-diagnos enligt behandlande läkare + metotrexatbehandling efter 6 månader.		Alla patienter med RA OR 3.64 (2.06-63.77) (GS ≥ 3) Referenstest OR 4.74 (3.04-102.03)  Seropositiv RA* OR 10.48 (2.06-63.77) (PD ≥ 2) Referenstest OR 15.53 (3.04-102.03)  Seronegativ RA* OR 20.00 (2.45-431) (PD ≥ 1) Referenstest OR 1.74 (0.26-15.59)	Hög	-Läkare som vid uppföljning bedömde om patienterna hade RA eller inte hade tillgång till US-resultaten. -Oklart om konsekutivt urval -Bedömning av GS synovit gjord enligt egen skala -Dåligt definierad population. -Utfallet i studien var "RA-diagnos enligt behandlande läkare + metotrexatbehandling", vilket ger lägre överförbarhet till vårt utfall. - Det är en svaghet att det blir olika cut-off-nivåer redovisas som bästa prediktor för olika patientgrupper - I studiens tabell 1 kan man utläsa att 47/122 patienter var RF-positiva och 31/122 var ACPA-positiva. Man preciserar dock inte hur man definierat "seropositivitet" i subgruppsanalysen.
Hortan, 2017 [5]	Observationsstudie, prospektiv	N=41 Tidig artrit Median 9 mån (4-18 mån)	Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. Mcp 2+3, pip 2+3, mtp 1-5, handleder, armbågar, knän, fotleder Graderat 0-3, cut-off för positivt test	RA-diagnos enligt kriterier  RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier efter 1 år		HR 1.25 (1.07 - 1.45) GS ≥ grad 2, justerat för SJC.  HR 8.76 (1.99 - 38.3) GS ≥ grad 2 och/eller PD ≥ grad 1  HR 16.3 (2.67 - 99.1) GS ≥ grad 2 (3 i mtp) och/eller PD ≥ grad 1 (2 i handleder)	Låg	+Konsekutivt urval -Bedömning av GS enligt egen skala +Bedömning av PD gjord enligt EULAR/OMERACT  Inget referenstest; man jämför baseline US fynd i gruppen som utvecklar RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier efter 1

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI) AUC	Risk för bias	Kommentarer
			GS ≥ grad 2 resp PD ≥ grad 1  Referenstest saknas.					år med gruppen som inte utvecklar RA under samma tid
Ji, 2017 [6]	Observationsstudie, prospektiv	N=94 Tidig artrit, ACPA-negativ 32% uppfyllde 2010 års ACR/EULAR-kriterierna för RA vid baseline	Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. Mcp 1-5, pip 1-5, handleder  Synovialhypertrofi (GS) och Dopplersignal (PD) bedömd enligt skala 0-3. Cut-off för 'led med synovit' var satt till >1 för GS och >1 för PD (handled) samt >0 för PD (övriga leder). Cut-off för 'patient med synovit' var ≥ 2 leder med synovit.  2 Referenstest: RA eller inte, enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier vid baseline	RA-diagnos enligt kriterier  RA enligt 1987 års ACR-kriterier eller DMARD-behandling efter 1 år.	Gråskala Sens 69.0% Spec 86.2% PPV 69.0% NPV 86.2%  Doppler Sens 72.4% Spec 87.7% PPV 72.4% NPV 87.7%  Referens: 2010 års ACR/EULAR kriterier Sens 55.2% Spec 78.5% PPV 53.3% NPV 79.7%  SJC Sens 79.3% Spec 56.9% PPV 45.1% NPV 86.0%	AUC 0.872 (PD US "synovitis joint count" + 2010 ACR/EULAR-kriterier)  AUC 0.738 (2010 ACR/EULAR-kriterier)	Låg	-Oklart om konsekutivt urval -Heterogen population (32% uppfyllde ACR/EULAR 2010 vid baseline)  +Bedömning av synovit gjord enligt skala (Szkudlarek et al 2003) som liknar EULAR-OMERCT konsensus 2017.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI) AUC	Risk för bias	Kommentarer
Sahbudin, 2018 [9]	Observationsstudie, prospektiv	N=107 Tidig artrit <3 mån	Swollen joint count (SJC)  Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. Mcp+pip 1-5, mtp 2,3,5, handleder, armbågar Graderat enligt skala 0-3. GS≥1 och PD≥1 räknades som positivt.  Referenstest saknas. OR-värde beräknat för pat som utvecklar RA jämfört med de som inte utvecklar RA	RA-diagnos enligt kriterier  RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier efter 18 mån		mcp PD OR 3.8-7.3* mcp GS OR 4.0-6.3 pip PD OR 3.5-9.4 pip GS OR 3.1-10.3 mtp PD OR 5.0-8.1 mtp GS OR 2.0-7.6 Handled PD OR 6.0 Handled GS OR 5.0  *intervallen inkluderar alla undersökta fingrar inom en ledkategori, såsom mcp 1, mcp 2, mcp 3 osv. Detta är separat redovisat i studien. p<0.05 för PD och GS i samtliga leder, utom mtp2 GS	Låg	+Konsekutivt urval +Bedömning av synovit gjord enligt skala (Szkudlarek et al 2003) som liknar EULAR-OMERCT konsensus 2017. Man jämför OR för alla undersökta leder med varandra, både GS och PD, för att säga vilken led+modalitet som bäst predikterar utveckling till RA
Funck-Brentano, 2013 [3]	Observationsstudie, prospektiv	N=127 Tidig artrit 77% uppfyllde ACR-kriterierna för RA vid baseline	Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. Synovialhypertrofi (GS) bedömd som ja/nej. Dopplersignal (PD) bedömd enligt 4-gradig skala. Mcp 2-5, mtp 5 "PD score" beräknat som summan av PD-grad i alla undersökta leder.	Prediktion av progress av ledskador.  Progress av Sharp-van der Heijde score efter 1 år		OR 1.22 (1.04-1.42) (PD score) OR 1.33 (1.04-1.69) (antal patienter med PD-positiv synovit, kontrollerat för PD score)	Medelhög	-Heterogen population -Oklart om konsekutivt urval -Bedömning av synovit inte gjord enligt EULAR-OMERCT konsensus 2017.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Odds Ratio (95% KI) AUC	Risk för bias	Kommentarer
			Inget referenstest; man jämför baseline US fynd i gruppen som efter 1 år uppvisade en försämring av SHS(erosioner) ≥5 (n=10), med övriga (n=117)					

US ultraljud, GS gråskala, PD power doppler, ACPA antikroppar mot citrullinerade peptider, AUC area under the curve, SHS Sharp-van der Heijde score, Leiden prediction rule (inkluderar ålder, kön, distribution av leder, morgonstelhet, TJC (tender joint count), SJC (swollen joint count), CRP (c-reactive protein), RF (rheumatoid factor), CCP (cyclic citrullinated peptide)), Pip proximal interphalangeal joint, Mcp metacarpophalangeal joint, Mtp metatarsophalangeal joint

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda AUC	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
<b>Utveckling av RA som uppfyller aktuella klassifikationskriterier</b>	720 (8 studier) [1, 2, 4-9]						
<b>Referenstest saknas</b>	297 (3 studier) [1, 5, 9]	Synovit i 1 led: OR 9.9 (95 % KI 2.3-43.0) 2-3 leder: OR 17.6 (95 % KI 4.7-65.5) >4 leder: OR 48.7 (95 % KI 8.7-271.7)			⊕⊕○○	Generellt avdrag (-1)	Det är inte exakt samma leder som undersöks i alla studier och inte heller på ett exakt standardiserat sätt, vilket har lett till avdrag för överensstämmelse.

Effektått	Antal delta-gare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda AUC	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		(ref[1])  HR 1.25 (1.07 to 1.45) (ref[5])  MCP PD OR 3.8-7.3 MCP GS OR 4.0-6.3 PIP PD OR 3.5-9.4 PIP GS OR 3.1-10.3 MTP PD OR 5.0-8.1 MTP GS OR 2.0-7.6 Handled PD OR 6.0 Handled GS OR 5.0 (ref[9])				Överensstämmelse (-1)	
Utveckling av RA Referenstest <b>Leiden prediction rule</b>	58 (1 studie) [2]		AUC 0.962 (indextest) AUC 0.905 (Leiden score) P<0.05		⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Avdrag för överförbarhet eftersom det endast är en liten studie.
Utveckling av RA Referenstest <b>MR</b>	45 (1 studie) [4]	MR bättre än US för att prediktera RA: US: OR 1.36 (1.11-1.66) MR: OR 2.00 (1.24-3.22)	AUC 0.844 (indextest) AUC 0.959 (MR) p=0.027		⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Avdrag för överförbarhet eftersom det endast är en liten studie.
Utveckling av RA Referenstest <b>RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier</b>	326 (3 studier) [6-8]	Alla patienter med RA OR 3.64 (2.06-63.77) (indextest) OR 4.74 (3.04-102.03) (referenstest)  Seronegativ RA	AUC 0.893 (indextest) AUC 0.844 (referenstest) ej signifikant skillnad (ref[8])	Indextest (GS) Sens 69.0% Spec 86.2% PPV 69.0% NPV 86.2%  Indextest (PD)	⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda AUC	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		OR 20.00 (95 % KI 2.45-431) (indextest) OR 1.74 (95 % KI 0.26-15.59) (referenstest)  Seropositiv RA OR 10.48(95 % KI 2.06-63.77) (indextest) OR 15.53 (95 % KI 3.04-102.03)(referenstest) (ref[7])		Sens 72.4% Spec 87.7% PPV 72.4% NPV 87.7%  Referenstest Sens 55.2% Spec 78.5% PPV 53.3% NPV 79.7% (ref[6])		Överensstämmelse (-1)	
Utveckling av RA  Referenstest <b>Swollen joint count (SJC) ≥ 2 (av 28 leder)</b>	94 (1 studie) [6]			Indextest (GS) Sens 69.0% Spec 86.2% PPV 69.0% NPV 86.2%  Indextest (PD) Sens 72.4% Spec 87.7% PPV 72.4% NPV 87.7%  Referenstest Sens 79.3% Spec 56.9% PPV 45.1% NPV 86.0%	⊕○○○	Överförbarhet (-2) Generellt avdrag (-1)	
Prediktion av progress av ledskador.  Progress av Sharp-vander Heijde score efter 1 år	127 (1 studie) [3]	OR 1.22 (1.04-1.42) (PD score) OR 1.33 (1.04-1.69) (antal patienter med PD-positiv synovit, kontrollerat för PD score)			⊕○○○	Överförbarhet (-2)	Endast en studie identifierad Heterogen population (77 % uppfyllde ACR-kriterierna för RA vid baseline)



Effektmaß	Antal deltagere (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda AUC	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
						Generellt avdrag (-1)	

## Litteratursökning

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-11-06Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis] this term only and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG] OR MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG] OR (arthritis OR RA):ti,ab,kw	198175
2.	FT	(Gout OR Cancer OR Juvenile OR Spondyloarthritis OR Psoriatic arthritis OR Pyrophosphate OR Osteoarthritis OR Surgical OR surgery OR Biopsy):ti	128352
3.		1 NOT 2	14479
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultrasonic):ti,ab,kw	32398
5.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Synovitis] explode all trees OR (synovitis OR synovial OR synoviid* OR erosion* OR erosive OR structural NEXT damage* OR lesion*):ti,ab,kw	34525
6.		3 AND 4 AND 5	157
7.		published in the last 10 years	CDSR 3 <b>CENTRAL 154</b>

<b>Uppdatering 2020-02-28</b>		
	Publication date from 2018-10-01	CDSR 0 <b>CENTRAL 26</b>

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-11-05 Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis/pathology"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid/pathology"[Mesh:NoExp] OR arthritis[tiab] OR RA[tiab]	198175
2.	FT	Gout[ti] OR Cancer[ti] OR Juvenile[ti] OR Spondyloarthritis[ti] OR Psoriatic arthritis[ti] OR Pyrophosphate[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Surgical[ti] OR surgery[ti] OR Biopsy[ti]	1498601
3.		1 NOT 2	178583
4.	Mesh/FT	"Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR ultrasonic[tiab]	566372
5.	Mesh/FT	"Synovitis"[Mesh] OR synovitis[tiab] OR synovial[tiab] OR synoviid*[tiab] OR "Bone and Bones/diagnostic imaging"[Mesh] OR erosion*[tiab] OR erosive[tiab] OR structural damage*[tiab] OR lesion*[tiab]	964644

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-11-05			
Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter			
6.	3 AND 4 AND 5	1549	
	Mesh/FT	"Early Diagnosis"[Mesh:NoExp] OR early[ti] OR early diagnos*[tiab] OR Early arthritis[tiab] OR undifferentiated arthritis[tiab] OR new-onset arthritis[tiab] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Prognosis"[Mesh] OR predict*[tiab] OR detect*[tiab] OR prognos*[tiab]	49334144
7.			
8.	3 AND 4 AND 7	1975	
9.	6 OR 8 published in the last 10 years; English	1550	
10.	6 OR 8 Filters: Systematic Reviews;	<b>53</b>	
11.	6 AND 7 NOT 10 published in the last 10 years; English	<b>540</b>	
Uppdatering 2020-02-28			
12.	6 OR 8 Publication date from 2018/10/01, English	309	
13.	Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018/10/01	<b>7</b>	
14.	6 AND 7 Publication date from 2018/10/01	<b>105</b>	

## Referenser

- Salaffi, F, Ciapetti, A, Gasparini, S, Carotti, M, Filippucci, E, Grassi, W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28(5):686-94.
- Filer, A, de Pablo, P, Allen, G, Nightingale, P, Jordan, A, Jobanputra, P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011; 70(3):500-7.
- Funck-Brentano, T, Gandjbakhch, F, Etchepare, F, Jousse-Joulin, S, Miquel, A, Cyteval, C, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis care & research.* 2013; 65(6):896-902.
- Navalho, M, Resende, C, Rodrigues, AM, Pereira da Silva, JA, Fonseca, JE, Campos, J, et al. Bilateral evaluation of the hand and wrist in untreated early inflammatory arthritis: a comparative study of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *The Journal of rheumatology.* 2013; 40(8):1282-92.
- Horton, SC, Tan, AL, Wakefield, RJ, Freeston, JE, Buch, MH, Emery, P. Ultrasound-detectable grey scale synovitis predicts future fulfilment of the 2010 ACR/EULAR RA classification criteria in patients with new-onset undifferentiated arthritis. *RMD open.* 2017; 3(1):e000394.

6. Ji, L, Deng, X, Geng, Y, Song, Z, Zhang, Z. The additional benefit of ultrasonography to 2010 ACR/EULAR classification criteria when diagnosing rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical rheumatology*. 2017; 36(2):261-7.
7. Minowa, K, Ogasawara, M, Murayama, G, Gorai, M, Yamada, Y, Nemoto, T, et al. Predictive grade of ultrasound synovitis for diagnosing rheumatoid arthritis in clinical practice and the possible difference between patients with and without seropositivity. *Modern rheumatology*. 2016; 26(2):188-93.
8. Nakagomi, D, Ikeda, K, Okubo, A, Iwamoto, T, Sanayama, Y, Takahashi, K, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2013; 65(4):890-8.
9. Sahbudin, I, Pickup, L, Nightingale, P, Allen, G, Cader, Z, Singh, R, et al. The role of ultrasound-defined tenosynovitis and synovitis in the prediction of rheumatoid arthritis development. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018.
10. D'Agostino, MA, Terslev, L, Aegerter, P, Backhaus, M, Balint, P, Bruyn, GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD open*. 2017; 3(1):e000428.
11. Hua, C, Daien, CI, Combe, B, Landewe, R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open*. 2017; 3(1):e000406.
12. Lage-Hansen, PR, Lindegaard, H, Chrysidis, S, Terslev, L. The role of ultrasound in diagnosing rheumatoid arthritis, what do we know? An updated review. *Rheumatology international*. 2017; 37(2):179-87.

Rad: R1:9

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit

Åtgärd: Ultraljudsundersökning av synovit för att bedöma risken för ledsador

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt.  
Det pågår studier på området.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit (RA) är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig RA, det vill säga en symtomduration på mindre än 12 månader. Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka ledsador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av personer med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av ledsador.

Åtgärden avser ultraljudsundersökning med gråskalebild och doppler för att upptäcka synoviter. Syftet med åtgärden är att förutsäga vidare utveckling av dessa ledsador, vilka vanligtvis detekteras med konventionell röntgen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det går inte att bedöma effekten av ultraljudsundersökning vid upprepade tillfällen för att upptäcka synovit, i syfte att prediktera utveckling av erosioner detekterade med konventionell röntgen, vid tidig reumatoid artrit (mycket låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av ultraljudsundersökning vid ett tillfälle för att upptäcka synovit, i syfte att prediktera progress av ledförändringar som detekteras vid konventionell röntgenundersökning (mätt modifierad Sharp vd Heijde score) (mycket låg tillförlitlighet).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Två observationsstudier [1, 2] som motsvarar frågeställningen har identifierats, och dessa inkluderades i granskningen. En systematisk översikt [3] identifierades. Endast två primärstudier [4, 5] i denna var relevanta för frågeställningen men ingen av dem inkluderades i granskningen på grund av fel utfallsmått.

Slutsatserna baseras på analyser av 127 personer för bedömning av progress av erosioner enligt Sharp-van der Heijde score och för 71 personer för bedömning av utveckling av radiografiska erosioner.

I de inkluderade studierna [1, 2] undersöktes alla deltagare med gråskale- och dopplerultraljud. Bedömningen av synoviter var inte samstämmig mellan studierna.

En systematisk översikt [6], som ligger till grund för European League Against Rheumatism (EULAR) rekommendationer för användning av bilddiagnostik av leder vid RA, granskades men har inte tagits med eftersom de inkluderade primärstudierna inte bygger på data från patienter med tidig RA, utan etablerad RA.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier där man dels bedömer enstaka leder på ett standardiserat sätt, och dels konsensus kring vilka leder som ska undersökas. Det finns sedan 2017 en konsensus kring hur enskilda leder ska bedömas [7], men innan dess har man använt olika metoder för bedömning och gradering. Det finns i dag ingen konsensus kring vilka leder som ska ingå i en bedömning.

Det är även önskvärt med flera studier som använder samma referenstest och samma effektmått. De granskade studierna skiljer sig åt vad gäller detta.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april, 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i november 2018. Ytterligare en kompletterande litteratursökning efter RCT:er eller systematiska översikter genomfördes i februari 2020.

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (april och november 2018)	Antal, uppdatering (februari 2020)
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	46 (34 primär+ 12 sö)	122 RCT 7 SÖ
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	13 (8 primär+5 sö)	7 RCT 2 SÖ
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2 primärstudier	0 RCT 0 SÖ

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Utfall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
Pascual-Ramos, 2009[2]	Observationsstudie, prospektiv	N=71 (1 års uppföljning) N=38 (2 års uppföljning)  Tidig RA < 1 år	Indextest 1: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid upprepade mätningar, resultatet redovisat som area under the curve (AUC).  Indextest 2: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline.	Förekomst av erosioner på röntgen efter 1 (n=71) respektive 2 (n=38) år.  (År 1 och 2 analyserades gemensamt, det senaste	Indextest 1: <b>Totalt synovit</b> AUC 2817 (erosiv sjd vid uppföljning) AUC 1585 (icke erosiv sjd) P=0.006 <b>PD positiv synovit</b> AUC 1756 (erosiv sjd) AUC 745 (icke erosiv sjd) P=0.009 <b>PD negativ synovit</b> AUC 1062 (erosiv sjd) AUC 840 (icke erosiv sjd) P=0.39	Låg	+Konsekutivt urval -radiologen (som bedömer Sharp-vander Heijde score) inte blindad  -Egen skala användes för bedömning av GS och PD synovit. Liknar inte den i EULAR-OMERCT konsensus 2017.  I multivariat regressionsanalys var PD+ synovit vid baseline (inte seriella mätningar) den enda ultraljudsvariabeln som var associerad med erosioner vid 1 respektive 2 års uppföljning.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Uffall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
			<p>Mcp+pip 1-5 samt handled på dominant hand.</p> <p>GS: När synovit identifierades (oklart hur) mättes det största måttet. PD graderades som positiv eller negativ. Ett final score beräknades för total synovit (whole synovitis), total PD+ synovit och total PD- synovit. Genom att addera måtten på synovit (i millimeter) från alla leder.</p> <p>Referenstest: Kliniska variabler vid upprepade mätningar av sjukdomsaktivitet (DAS28), swollen joint count (SJC), tender joint count (TJC), SR, CRP och antal sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARDs), där</p>	uppföljningstillfället användes.)	<p>Referenstest:</p> <p><b>DAS28</b> AUC 2087 (erosiv sjd vid uppföljning) AUC 1882 (icke erosiv sjd) P=0.71</p> <p><b>SJC</b> AUC 3244 (erosiv sjd vid uppföljning) AUC 2107 (icke erosiv sjd) P=0.21</p> <p><b>TJC</b> AUC 3333 (erosiv sjd vid uppföljning) AUC 2258 (icke erosiv sjd) P=0.29</p> <p><b>SR</b> AUC 11745 (erosiv sjd vid uppföljning) AUC 10126 (icke erosiv sjd) P=0.89</p> <p><b>CRP</b> AUC 732 (erosiv sjd vid uppföljning) AUC 453 (icke erosiv sjd) P=0.08</p> <p><b>Antal DMARDs</b> AUC 1840 (erosiv sjd vid uppföljning) AUC 1675 (icke erosiv sjd) P=0.31</p> <p>OR (95% CI) p-värde Indextest 1: <b>Totalt synovit</b> 2.76 (1.13-6.59) P=0.03 <b>PD positiv synovit</b></p>		Man jämför baseline US fynd i gruppen som utvecklar erosioner med gruppen som inte utvecklar erosioner



Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Uffall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
			resultatet redovisas som area under the curve (AUC).		<p>2.29 (1.02-5.12) p=0.04</p> <p><b>PD negativ synovit</b> 1.18 (0.58-2.39) P=0.64</p> <p>Referenstest:</p> <p><b>DAS28</b> 0.78 (0.39-1.55) p=0.48</p> <p><b>SJC</b> 1.58 (0.78-3.2) p=0.20</p> <p><b>TJC</b> 1.35 (0.68-2.7) p=0.39</p> <p><b>SR</b> 0.75 (0.39-1.44) p=0.39</p> <p><b>CRP</b> 1.54 (0.73-3.25) p=0.26</p> <p><b>Antal DMARDs</b> 0.79 (0.37-1.68) p=0.54</p> <p>Indextest 2 multivariat analys</p> <p><b>PD positiv synovit</b> OR=1.3 (1.11-1.52), p=0.001</p> <p>(multivariat analys inkluderande antal ACR-kriterier, SJC, HAQ, patient-VAS, RF, CCP, total synovit och PD+ synovit)</p>		

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Uffall+ Metod för att bestämma 'facit' vid uppföljning	Testprestanda	Risk för bias	Kommentarer
Funck-Brentano, 2013[1]	Observationsstudie, prospektiv	N=127 Tidig artrit 77% uppfyllde ACR-kriterierna för RA vid baseline	Indextest: Ultraljud (GS+PD) för att detektera synovit vid baseline. Synovialhypertrofi (GS) bedömd som ja/nej. Dopplersignal (PD) bedömd enligt 4-gradig skala. Mcp 2-5, mtp 5 "PD score" beräknat som summan av PD-grad i alla undersökta leder.  Referenstest saknas.	Prediktion av progress av ledsador.  Progress av Sharp-vander Heijde erosion score $\geq 5$ efter 1 år	OR 1.22 (1.04-1.42) (PD score)	Medelhög	-Heterogen population -Oklart om konsekutivt urval -Bedömning av synovit inte gjord enligt EULAR-OMERCT konsensus 2017.  Inget referenstest; man jämför baseline US fynd i gruppen som utvecklar erosioner efter 2 år med gruppen som inte utvecklar erosioner under samma tid

US ultraljud, GS gråskala, PD power doppler, ACPA antikroppar mot citrullinerade peptider, AUC area under the curve, HR Hazard ratio

### Ultraljud vid ett tillfälle för att upptäcka synovit – i syfte att förutsäga ledförändringar eller utveckling av lederosion

#### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda AUC	Testprestanda sensitivitet, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Progress av Sharp-vander Heijde erosion score	127 (1 studie) [1]	OR 1.22 (1.04-1.42) (PD score)			⊕○○○	-3	Oklart om konsekutivt urval Heterogen population Endast 1 studie

Effektått	Antal delta- gare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda AUC	Testprestanda sensiti- vit, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar

### Ultraljud vid upprepade tillfållen för att upptåcka synovit – i syfte att förutsåga ledföråndringar eller utveckling av lederosion

#### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektått	Antal delta- gare (antal studier) samt referens #	Testprestanda OR	Testprestanda AUC	Testprestanda sensiti- vit, specificitet	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Förekomst av eros- ioner på konvention- ell röntgen efter 1 re- spektive 2 år.	71 (1 studie) [2]	multivariat analys <b>PD positiv synovit</b> OR=1.3 (1.11-1.52), p=0.001	<b>Totalt synovit</b> AUC 2817 (erosiv sjd vid uppfåljning) AUC 1585 (icke erosiv sjd) P=0.006 <b>PD positiv synovit</b> AUC 1756 (erosiv sjd) AUC 745 (icke erosiv sjd) P=0.009 <b>PD negativ synovit</b> AUC 1062 (erosiv sjd) AUC 840 (icke erosiv sjd) P=0.39 Inga signifikanta associat- ioner för kliniska variabler (referenstest)		⊕○○○	-3	Endast en studie identifierad Ej blindad radiolog

## Litteratursökning

<b>Databas:</b> Cochrane Library <b>Databasleverantör:</b> Wiley <b>Datum:</b> 2018-11-06			
<b>Ämne:</b> Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis] this term only and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG] OR MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG] OR (arthritis OR RA):ti,ab,kw	198175
2.	FT	(Gout OR Cancer OR Juvenile OR Spondyloarthritis OR Psoriatic arthritis OR Pyrophosphate OR Osteoarthritis OR Surgical OR surgery OR Biopsy):ti	128352
3.		1 NOT 2	14479
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultrasonic):ti,ab,kw	32398
5.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Synovitis] explode all trees OR (synovitis OR synovial OR synoviid* OR erosion* OR erosive OR structural NEXT damage* OR lesion*):ti,ab,kw	34525
6.		3 AND 4 AND 5	157
7.		published in the last 10 years	CDSR 3 <b>CENTRAL 154</b>

<b>Uppdatering 2020-02-28</b>		
	Publication date from 2018-10-01	CDSR 0 <b>CENTRAL 26</b>

<b>Databas:</b> PubMed <b>Databasleverantör:</b> NLM <b>Datum:</b> 2018-11-05			
<b>Ämne:</b> Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis/pathology"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid/pathology"[Mesh:NoExp] OR arthritis[tiab] OR RA[tiab]	198175
2.	FT	Gout[ti] OR Cancer[ti] OR Juvenile[ti] OR Spondyloarthritis[ti] OR Psoriatic arthritis[ti] OR Pyrophosphate[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Surgical[ti] OR surgery[ti] OR Biopsy[ti]	1498601
3.		1 NOT 2	178583
4.	Mesh/FT	"Ultrasonography"[Mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR ultrasonic[tiab]	566372
5.	Mesh/FT	"Synovitis"[Mesh] OR synovitis[tiab] OR synovial[tiab] OR synoviid*[tiab] OR "Bone and Bones/diagnostic imaging"[Mesh] OR erosion*[tiab] OR erosive[tiab] OR structural damage*[tiab] OR lesion*[tiab]	964644

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-11-05

Ämne: Tidig artrit, ultraljudsundersökning för att upptäcka erosioner i händer och fötter

6.		3 AND 4 AND 5	1549
7.	Mesh/FT	"Early Diagnosis"[Mesh:NoExp] OR early[ti] OR early diagnos*[tiab] OR Early arthritis[tiab] OR undifferentiated arthritis[tiab] OR new-onset arthritis[tiab] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Prognosis"[Mesh] OR predict*[tiab] OR detect*[tiab] OR prognos*[tiab]	49334144
8.		3 AND 4 AND 7	1975
9.		6 OR 8 published in the last 10 years; English	1550
10.		6 OR 8 Filters: Systematic Reviews;	<b>53</b>
11.		6 AND 7 NOT 10 published in the last 10 years; English	<b>540</b>

#### Uppdatering 2020-02-28

12.		6 OR 8 Publication date from 2018/10/01, English	309
13.		Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018/10/01	<b>7</b>
14.		6 AND 7 Publication date from 2018/10/01	<b>105</b>

#### Referenser

1. Funck-Brentano, T, Gandjbakhch, F, Etchepare, F, Jousse-Joulin, S, Miquel, A, Cyteval, C, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis care & research.* 2013; 65(6):896-902.
2. Pascual-Ramos, V, Contreras-Yanez, I, Cabiedes-Contreras, J, Rull-Gabayet, M, Villa, AR, Vazquez-Lamadrid, J, et al. Hypervascular synovitis and American College of Rheumatology Classification Criteria as predictors of radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Ultrasound quarterly.* 2009; 25(1):31-8.
3. Simpson, E, Hock, E, Stevenson, M, Wong, R, Dracup, N, Wailoo, A, et al. What is the added value of ultrasound joint examination for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis and can it be used to guide treatment decisions? A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2018; 22(20):1-258.
4. Boyesen, P, Haavardsholm, EA, van der Heijde, D, Ostergaard, M, Hammer, HB, Sesseng, S, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011; 70(1):176-9.
5. Naredo, E, Collado, P, Cruz, A, Palop, MJ, Cabero, F, Richi, P, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value

- in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(1):116-24.
6. Colebatch, AN, Edwards, CJ, Ostergaard, M, van der Heijde, D, Balint, PV, D'Agostino, MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2013; 72(6):804-14.
  7. D'Agostino, MA, Terslev, L, Aegerter, P, Backhaus, M, Balint, P, Bruyn, GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open.* 2017; 3(1):e000428.

Rad: R1:10

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit

Åtgärd: Bentäthetsmätning i mellanhanden med DXR (digital X-ray radiogrammetry) för att bedöma risken för leddskador

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Det finns andra åtgärder som bättre kan bedöma risken för leddskador, och åtgärden bidrar inte till bättre handläggning.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit (RA) är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt leddskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig RA, det vill säga en symtomduration på mindre än 12 månader. Vid insjuknandet i RA är sjukdomens aktivitet och graden av inflammation ofta som högst och har stor potential att orsaka leddskador. En del personer har en lindrigare variant av sjukdomen medan andra har en mer aggressiv variant.

Vid RA är tidigt insatt behandling avgörande för att bromsa sjukdomens utveckling, och dessutom är det viktigt att undvika överbehandling av personer med en lindrig variant. Det är därför av stor vikt att identifiera prognostiska markörer för utveckling av leddskador.

Åtgärden avser bentäthetsmätning i mellanhanden i digitala röntgenbilder med digital x-ray radiogrammetry (DXR), för att upptäcka benförlust som markör för aggressiv sjukdom med dålig prognos.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig reumatoid artrit är benförlust detekterad med DXR möjligen associerad med radiologisk progress av leddskador (låg tillförlitlighet).

Det saknas studier för att bedöma om DXR kan bedöma risken för ledrosioner detekterade med konventionell röntgen.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 4 studier, samtliga prospektiva observationsstudier, som sammanlagt omfattar 751 individer med tidig RA [1-4]. De inkluderade studierna är heterogena både med avseende på mätning av benförlust och utfallsmått, varför någon metaanalys ej låter sig göras.

En pågående systematisk översikt av DXR vid RA är identifierad, men ännu ej publicerad.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen av studierna redovisar fullständiga resultat för både patienter med och utan erosioner separat, varför det inte går att bedöma om DXR kan förutsäga utveckling av lederosioner detekterade med konventionell röntgen.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning genomfördes i december 2019.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	39
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	2	10
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	4

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Ziegelasch 2017 [4]	Prospektiv observationsstudie	167 pat med RA (<12 mån duration), som uppfyllde kriterierna från 1987 och/eller 2010. Medelålder 58 år, 64% kvinnor.	DXR i metakarpalben vid diagnos och tre månader efter diagnos av RA. Benförlust definierades som minskning av BMD >0.25mg/cm <sup>2</sup> /månad.	Benförlust efter tre månader är i enkel regression associerat med Larsen score efter ett år (p=0.002, R <sup>2</sup> = 0.05). Hos pat utan erosioner vid diagnos (n=123), är benförlust efter tre månader associerat med Larsen score efter ett år i multipel regressionsmodell (p = 0.02, R <sup>2</sup> = 0.07).	Rtg händer och fötter vid inklusion samt efter ett och två år, med gradering enl Larsen.	Låg	Initialt 176 patienter. Signifikant samband mellan Larsen score vid inklusion och kommande benförlust. Resultat hos patienter med erosioner vid diagnos särredovisas ej. Låg förklaringsgrad i regressionsmodellerna.
Forslind 2012 [1]	Prospektiv observationsstudie	355 pat med tidig RA (<12 mån duration), som uppfyllde 1987 års kriterier.	DXR i metakarpalben vid inklusion och efter ett år.	Hos patienter med respektive utan benförlust efter ett år var genomsnittlig förändring av SHS	Rtg händer och fötter vid inklusion samt efter	Medelhög	För samtliga effektmått: Ursprungligen 839 patienter i studien, men endast 379

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		18-80 år (medel 57 år), 64% kvinnor. 288 patienter röntgades även efter fem år och 240 efter åtta år.	Benförlust definierades som minskning av BMD >0,4 mg/cm <sup>2</sup> /månad.	efter två år 4,3 vs 10,8, efter fem år 11,8 vs 21,5 och efter åtta år 13,3 vs 23,6. p-värden 0,001, 0,003 och 0,005 för skillnaderna vid 2, 5 resp 8 år.	2, 5 och 8 år graderades enligt Sharp van der Heijde score (SHS).  Förändring av SHS från inklusion till aktuell röntgenundersökning.		hade röntgenbilder vid inklusion och efter ett år som gick att använda till DXR. Grafiskt visas att patienter med benförlust jämfört med patienter utan benförlust hade ungefär dubbelt så stor ökning av SHS från inklusion till röntgen efter ett år. Benförlust och SHS samvarierar alltså redan under mätningen av benförlust. Dessa data presenteras ej i siffror, varför signifikansen ej kan bedömas.
				Benförlust efter ett år hade PPV 0,49, 0,65 och 0,61 för radiologisk progression vid två, fem och åtta år.	Radiologisk progression definierat som ökning av SHS > 5,8 från inklusion till aktuell undersökning.		
Örnberg 2017 [2]	Prospektiv observationsstudie	70 patienter ≥18 år med tidig RA (<6 mån duration), som uppfyllde 1987 års kriterier för RA. Medelålder 53 år, 66% kvinnor.	DXR i metakarpalben vid inklusion och efter sex månader.	Minskning av BMD under sex månader från inklusion var i multipel regressionsmodell med RF, TNF-hämmarbehandling och HAQ signifikant associerad (p<0,01) med ökning i SHS efter två år. Modellens justerade R <sup>2</sup> = 0,17.	Rtg händer och fötter vid inklusion och efter två år graderades enligt Sharp van der Heijde score (SHS).	Medelhög	Initialt ingick 180 patienter i studien, men 110 exkluderades pga svårigheter att mäta DXR i bilderna. Låg förklaringsgrad för regressionsmodellen.
Rezaei 2013 [3]	Prospektiv observationsstudie	159 patienter med tidig RA (<12 mån duration), som uppfyllde 1987 års kriterier. 72% kvinnor	DXR i metakarpalben vid inklusion och efter ett år. Benförlust definierades som minskning av BMD >2,5 mg/cm <sup>2</sup> /månad..	Benförlust predikterar progression av SHS >5 efter två år med sensitivitet 0,26 och specificitet 0,89. Pat med benförlust har jämfört med pat utan benförlust odds ratio 3,09 (95% KI =1,20–	Rtg händer och fötter vid inklusion samt efter ett och två år, som graderades med Sharp van der Heijde score (SHS). Progression definierades som	Medelhög	Initialt 487 patienter, men 327 exkluderades, majoriteten pga tekniska svårigheter. Benförlusten mättes från inklusion till ett år, medan förändring i SHS mättes från inklusion till två år. Det är alltså oklart om

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda	Testvariabel	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				7,79 p = 0.02) för progress SHS >5.	ökning av SHS >5 från inklusion till två år		rtg-progressen skett efter mätning av DXR, eller om den redan förelåg vid ett år. Ingen uppgift om ålder på inkluderade eller exkluderade patienter.

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Radiologisk progress av ledskador	751patienter [1-4]	Signifikant samband mellan benförlust mätt med DXR och progress av ledskador.	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Tillförlitlighet -1. Generellt avdrag -1.	Stort bortfall i tre av fyra studier. Olika definitioner av benförlust och radiologisk progress i de olika studierna. Låg förklaringsgrad i regressionsmodeller. I två studier oklart om radiologisk progress skedde efter mätning av benförlust, vilket gör att det prediktiva värdet av DXR blir osäkert. Sambandet kan ha klinisk betydelse, men förklarar bara en begränsad del av variationen i progress av ledskador.

## Litteratursökning

Kompletterande litteratursökning

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-12-06**

**Ämne: R1.10 Tidig reumatoid artrit. Bentäthetsmätning i kortikalisk på metakarpalben med DXR (digital X-ray radiogrammetry) för att förutsäga utvecklingen av lederosioner eller ledförändringar**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	Arthritis, Rheumatoid/diagnosis"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	140525
2.	FT	Digital X-ray radiogrammetry[tiab] OR DXR[tiab]	1214
3.		1 AND 2 Publication date from 2011/06/01	<b>33</b>

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-12-06**

**Ämne: R1.10 Tidig reumatoid artrit. Bentäthetsmätning i kortikalisk på metakarpalben med DXR (digital X-ray radiogrammetry) för att förutsäga utvecklingen av lederosioner eller ledförändringar**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	FT	"rheumatoid arthritis" OR RA	17754
2.	FT	"Digital X-ray radiogrammetry" OR DXR	37
3.		1 AND 2 Publication date from 2011/06/01	<b>11</b>

## Referenser

1. Forslind, K, Kalvesten, J, Hafstrom, I, Svensson, B. Does digital X-ray radiogrammetry have a role in identifying patients at increased risk for joint destruction in early rheumatoid arthritis? *Arthritis research & therapy*. 2012; 14(5):R219.
2. Ornbjerg, LM, Ostergaard, M, Jensen, T, Horslev-Petersen, K, Stengaard-Pedersen, K, Junker, P, et al. Hand bone loss in early rheumatoid arthritis during a methotrexate-based treat-to-target strategy with or without adalimumab-a substudy of the optimized treatment algorithm in early RA (OPERA) trial. *Clinical rheumatology*. 2017; 36(4):781-9.
3. Rezaei, H, Saevarsdottir, S, Geborek, P, Petersson, IF, van Vollenhoven, RF, Forslind, K. Evaluation of hand bone loss by digital X-ray radiogrammetry as a complement to clinical and radiographic assessment in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013; 14:79.
4. Ziegelsch, M, Forslind, K, Skogh, T, Riklund, K, Kastbom, A, Berglin, E. Decrease in bone mineral density during three months after diagnosis of early rheumatoid arthritis measured by digital X-ray radiogrammetry predicts radiographic joint damage after one year. *Arthritis research & therapy*. 2017; 19(1):195.

Rad: S1:2

Tillstånd: Långvarig inflammatorisk ryggsmärta enligt anamnes

Åtgärd: Magnetkameraundersökning av sakroiliakaled för att upptäcka axial spondylartrit

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden tillför kliniskt relevant information för tidig diagnostik och behandling.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Inflammatorisk ryggsjukdom (spondylartrit) är ett samlingsbegrepp för flera olika kroniska sjukdomstillstånd (exempelvis ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och isolerad sakroiliit) där inflammation påverkar och ger smärta i ryggens leder och ligament (inflammatorisk ryggsmärta), ibland påverkas även perifera leder eller andra organ. Vid påverkan av ryggen benämns tillståndet *axial* spondylartrit (axSpA). Sjukdomen förvärras med tiden, med tilltagande smärta och stelhet, och kan med tiden ge strukturella förändringar och skelettförändringar i rygg och höft. När inskränkt rörlighet i ryggen samt strukturella förändringar (vanligen i sakroiliakalederna) har uppstått benämns sjukdomen ankyloserande spondylit (AS, tidigare Bechterews sjukdom). I tidigare stadier av sjukdomen, innan strukturella förändringar syns med röntgen, benämns sjukdomen icke-radiografisk axial spondylartrit.

Långvarig ryggsmärta är vanligt i befolkningen. Diagnos av axSpA bland patienter med långvarig ryggsmärta är svår, och ställs ofta flera år efter ryggsmärtans debut, speciellt vid avsaknad av sakroiliit på konventionell röntgen. Genom sin unika kapacitet att upptäcka inflammatoriska förändringar (så kallade benmärgsödem) gör magnetkameraundersökning av sakroiliakalederna det möjligt att diagnostisera axSpA i ett mycket tidigare stadium än med hjälp av röntgen.

### *Hur allvarligt är tillståndet?*

Tillståndet har en måttlig svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

- Vid långvarig ryggsmärta har förekomst av benmärgsödem och/eller erosioner vid magnetkameraundersökning av sakroiliakaleder möjligen en sensitivitet (sannolikhet att sjuka klassificeras som sjuka) på 51%-98% för att upptäcka patienter med axSpA (låg tillförlitlighet)
- Vid långvarig ryggsmärta har förekomst av benmärgsödem och/eller erosioner vid magnetkameraundersökning av sakroiliakaleder möjligen en specificitet (sannolikhet att friska klassificeras som friska) på 72%-97% för att upptäcka patienter utan axSpA (låg tillförlitlighet)

### *Kommentar*

Hos patienter med kronisk ryggsmärta och kliniskt suspekt axSpA tillför diagnos av benmärgsödem och/eller erosioner med hjälp av magnetkameraundersökning av sakroiliakaleder kliniskt relevant information för att diagnostisera axSpA.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 7 primära diagnostiska studier (1-7), varav 4 utgör huvuddelen av underlaget (1-4). Alla dessa studier ingår också i en systematisk översikt (8). I alla 7 studierna har förmågan hos magnetkamera/magnetresonans(MR)-undersökning att diagnostisera axSpA hos patienter med kronisk ryggsmärta, med eller utan suspekt axSpA, studerats. Det diagnostiska värdet av olika MR lesioner (benmärgsödem, BMÖ; erosioner, ERO; fettinfiltration, FI) eller kombinationer av lesioner (BMÖ och/eller ERO, BMÖ och FI) för att diagnostisera axSpA har undersökts. Kartläggning av förekomst av BMÖ och/eller ERO sammantaget genom MR-undersökning utgör den kliniskt mest relevanta globala bedömningen av lesioner i sakroiliakalederna, och har därför används som primär utgångspunkt för bedömning av åtgärdens diagnostiska tillförlitlighet.

Fyra studier som inkluderade totalt 795 patienter har redovisat sensitivitet och specificitet för BMÖ och/eller ERO för att upptäcka axSpA (1-4). Sensitiviteten beräknades till 51%-98% och specificitet till 72%-97%. I de studier där resultatet presenterades separat för AS och nr-axSpA var sensitivitet för att upptäcka AS 88%-98% och för att upptäcka nr-axSpA 54%-88%. Uppskattningarna varierade beroende på patientkohortens karaktäristika, definitionen av MR-lesioner och referensstandarderna som användes.

I studien från Weber et al. (1) ingick 101 patienter (<45 år gamla) med långvarig ryggsmärta, varav 75 diagnostiserades med AS. I två andra studier från samma grupp (2, 4), inkluderades 157 patienter (<50 år) med långvarig ryggsmärta från två kohorter, varav 85 hade axSpA. Kohort A omfattade 69 patienter som remitterades från primärvården till reumatologmottagning för bedömning av misstänkt axSpA, och kohort B innefattade 88 patienter från

ögonmottagning, med akut främre uveit och tidigare eller nuvarande ryggsmärtor. Slutligen studerade Jans et al (3) 517 patienter (16-45 år) med inflammatorisk ryggsmärta, varav 210 hade axSpA.

Två av fyra studier använder diagnos baserad på kliniska, laboratorie- och radiografiska fynd, men inte MR-fynd, som referensstandard för diagnos av axSpA (2, 4). De andra två studierna använder de modifierade New York kriterierna (mNY) för diagnos av AS (1), respektive ASAS-kriterierna för diagnos av SpA (3) som referensstandard.

Definitionerna av MR-detekterade lesioner varierar också mellan studierna. Weber et al (1) har estimerat det diagnostiska värdet av en global bedömning av lesioner i sakroiliakalederna, varvid man bedömer alla MR-sekvenser avseende både inflammatoriska och strukturella förändringar. I en senare studie (2) använde samma grupp lesions-baserade kriterier (BMÖ och/eller ERO på  $\geq 3$  kvadranter för Kohort A och  $\geq 6$  kvadranter för Kohort B) som beräknades efter att man fördefinierat en specificitet på 90%. De andra 2 studierna undersökte det diagnostiska värdet av BMÖ (enligt ASAS-definitionen) i kombination med ERO (3), respektive MORPHO-kriterierna (BMÖ eller ERO  $\geq 2$  kvadranter eller BMÖ och ERO  $\geq 1$  kvadrant) (4).

Slutsatserna avseende sensitivitet och specificitet för de enskilda MR-detekterade lesionerna BMÖ, ERO och FI, samt BMÖ i kombination med FI, baseras på 873, 1160, 981 respektive 674 personer. En bedömning av tillförlitligheten hos isolerade lesioners diagnostiska förmåga ingår inte i bedömning och har därför inte evidensgraderats. (Åtgärdens sammantagna diagnostiska förmåga baserad på BMÖ och/eller ERO sammantaget, se ovan). För jämförelse följer här en sammanfattning av sensitivitet och specificitet för de enskilda lesionerna, samt för BMÖ i kombination med FI.

Bland de isolerade lesionerna uppvisar BMÖ den högsta sensitiviteten (35%-83%). ERO hade en hög specificitet (90%-97%) för att upptäcka axSpA, men sensitiviteten var i flertalet studier låg/måttlig (11%-98%). Närvaro av isolerad FI på MR visade låg/måttlig sensitivitet (15%-80%) och måttlig/hög specificitet (73%-95%) för att upptäcka axSpA. Kombination av FI med BMÖ förbättrade specificiteten något (76%-91%), men sensitiviteten var låg/måttlig (27%-68%).

### Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

### Översikt av granskade studier

#### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i november 2019

Beskrivning	Antal
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	26
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	7
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, skala 0-1, 95 % KI)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Weber, 2010	Tvärsnittsstudie	<b>101</b> (<45 år) – 75 AS (mNY) pat. – 26 pat. med ospecifik ryggsmärta (non-specific back pain, NSBP) (≤ 45 år)	<b>Indextest:</b> <b>MR SI-leder</b> <b>Global bedömning</b> (SpA eller ej SpA baserat på bedömning av både STIR och T1SE)  <b>Referenstest:</b> Klinisk diagnos AS enligt mNY för AS	<b>Global bedömning</b> <b>Sensitivitet:</b> 0.90 <b>Specificitet:</b> 0.97 <b>LR+:</b> - <b>LR-:</b> 0.10	Enligt QUADAS-2: <b>Låg</b>  – Oklart om de var konsekutiva eller slumpmässigt utvalda patienter – Kohorten är dominerad av AS-patienter	
Weber, 2013	Prospektiv	<b>177</b> (kronisk ryggsmärta, KRS, < 50 år) – axSpA: 85, – AS: 34, – nr-axSpA: 51 – NSBP: 69 – Friska kontroller: 20  Två kohorter med konsekutiva pat. med KRS (≤ 50 år gamla) <b>Kohort A:</b> (från primärvård eller reuma pga. kliniskt suspekt SpA, symtom-duration ≤5 år) – 69 pat. <b>Kohort B:</b> (+akut anterior	<b>Indextest:</b> <b>MR SI-leder</b> <b>Lesion-baserade kriterier</b>  <b>Referenstest:</b> Klinisk expert diagnos baserad på kliniska, lab. och radiografiska (ej MRI) fynd	<b>Kohort A/ Kohort B</b> <b>BMÖ (≥3/≥4 kvadranter)</b> Se=0.73/0.39, Sp=0.90* LR+=7.30/3.90, LR-=0.30/0.68 <b>ERO: (≥1/≥2)</b> Se=0.77/0.54, Sp=0.90*, LR+=7.70/5.40, LR-=0.26/0.51 <b>FI: (≥12/≥9)</b> Se=0.30/0.49, Sp=0.90*, LR+=3.00/4.90, LR-=0.78/0.57 <b>BMÖ och/eller ERO: (≥3 kvadranter Kohort A/≥6 kvadranter Kohort B)</b> <b>Sensitivitet:</b> 0.82/0.51, <b>Specificitet:</b> 0.90*, <b>LR+:</b> 8.20/5.10, <b>LR-:</b> 0.20/0.54 <b>BMÖ och/eller FI: (≥12/≥14)</b> Se=0.76/0.47, Sp=0.90* <b>ERO och/eller FI: (≥12/≥11)</b> Se=0.50/0.58, Sp=0.90*	Enligt QUADAS-2: <b>Medelhög</b>  – Friska kontroller kan förknippas med RoB vid diagnostiska studier – Oklart om Kohort B matchar exakt vår population	*Fördefinierad specificitet på 0,90 för SpA diagnos. Därefter kalkylerades "Cut-offs" och sensitivitet för alla MRI-lesioner som beaktas.



Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, skala 0-1, 95 % KI)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Jans, 2014	Retro-spektiv	uveit, AAU) (från Ögonkliniken) – 88 pat.  <b>517</b> (Inflammatorisk ryggsmärta, IRS, enl. ASAS kriterier 16-45 år) – SpA: 210 (ax-SpA: 188) – 307 non-SpA	<b>Indextest:</b> MR SI-leder – BMÖ, – Entesit, – Kapsulit – Skleros, – FI, – ERO, – Ankylos  <b>Referenstest:</b> Diagnos SpA (axial och perifer) enligt ASAS kriterier (info från journalen, retro-spektivt)	<u>BMÖ (ASAS def.)</u> Se=0.65, Sp=0.75, LR+=2.56, LR-=0.47 <u>Entesit:</u> Se=0.04, Sp=0.98, LR+=2.38, LR-=0.98 <u>Kapsulit:</u> Se=0.07, Sp=0.99, LR+=6.7, LR-=0.94 <u>FI:</u> Se=0.55, Sp=0.84, LR+=3.42, LR-=0.54 <u>ERO:</u> Se=0.54, Sp=0.95, LR+=10.4, LR-=0.48 <u>Skleros:</u> Se=0.43, Sp=0.76, LR+=1.77, LR-=0.75 <u>Ankylos:</u> Se=0.15, Sp=0.97, LR+=5.7, LR-=0.87 <u>BMÖ+FI:</u> Se=0.68, Sp=0.76, LR+=2.78, LR-=0.42 <b>BMÖ+ERO:</b> <b>Sensitivitet:</b> 0.77, <b>Specificitet:</b> 0.81, <b>LR+:</b> 3.99, <b>LR-:</b> 0.29 <u>BMÖ+Entesit:</u> Se=0.05, Sp=0.96, LR+=1.31, LR-=0.99	Enligt QUADAS-2: <b>Medelhög</b>  – Risk för cirkulärt bevis eftersom MR ingår ASAS kriterier som används som RS – Både axSpA och pSpA (bara 10% pSpA). Oklar om det påverkar resultatet.	

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, skala 0-1, 95 % KI)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				<u>BMÖ+Kapsulit:</u> Se=0.10, Sp=0.96, LR+=2.67, LR-=0.93 <u>BMÖ+Skleros:</u> Se=0.57, Sp=0.60, LR+=1.43, LR-=0.71 <u>BMÖ+Ankylos:</u> Se=0.17, Sp=0.96, LR+=4.31, LR-=0.87		
Weber, 2015	Prospektiv	<b>157</b> (KRS < 50 år)** – axSpA: 85, – AS: 34, – nr-axSpA: 51 – NSBP:69  Två kohorter med konsekutiva pat. med KRS (≤ 50 år gamla) Kohort A: (från primärvård eller reuma pga. kliniskt suspekt SpA, symtom-duration ≤5 år) – 69 pat. Kohort B: (+AAU) (från Ögonkliniken) – 88 pat.	<b>Indextest:</b> MR SI-leder – Global bedömning – BMÖ (ASAS def.) – MORPHO def (BMÖ eller ERO≥2 kvadranter eller BMÖ+ERO ≥1 kvadrant)  <b>Referenstest:</b> Klinisk expert diagnos baserad på kliniska, lab. och radiografiska (ej MRI) fynd	<b>Nr-axSpA</b> <b>Kohort A/Kohort B</b>  <u>Global bedömning:</u> Se=0.74/0.44, Sp=0.95/0.83, LR+=14.38/2.5, LR-=0.28/0.68 <u>BMÖ (ASAS definition):</u> Se=0.80/0.42, Sp=0.76/0.74, LR+=3.28/1.58, LR-=0.26/0.79 <b>MORPHO:</b> <b>Sensitivitet:</b> 0.88/0.54, <b>Specificitet:</b> 0.72/0.72, <b>LR+:</b> 3.17/1.93, <b>LR-:</b> 0.17/0.64 <u>ERO≥2 kvadranter:</u> Se=0.58/0.30, Sp=0.97/0.90, LR+=17.94/3.03, LR-=0.44/0.78  <b>AS</b> <b>Kohort A/Kohort B</b>  <u>Global bedömning:</u> Se=1/0.98, Sp=0.95/0.83, LR+=19.50/5.68, LR-=<0.01/0.01 <u>BMÖ (ASAS definition):</u> Se=0.83/0.71, Sp=0.76/0.74, LR+=3.39/2.69, LR-=0.23/0.39	Enligt QUADAS-2: <b>Låg</b>  – Oklart om Kohort B matchar exakt vår population	** Samma kohort som studie Weber, 2013. Här inkluderas inte friska kontroller i analyserna.  <b>De 157 patienterna i denna studie ingår därför inte i det totala antalet patienter som redovisas</b>

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, skala 0-1, 95 % KI)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				<b>MORPHO:</b> <b>Sensitivitet:</b> 0.98/0.88, <b>Specificitet:</b> 0.72/0.72, <b>LR+:</b> 3.54/3.16, <b>LR-:</b> 0.03/0.16 <u>ERO<math>\geq</math>2 kvadranter:</u> Se=0.98/0.77, Sp=0.97/0.90, LR+=30.42/7.93, LR-=0.03/0.24		
Wick, 2010	Retro-spektiv	<b>179</b> (kortvarig KRS och suspekt AS) – SpA: 128 (AS: 27, HLA-B27 neg. SpA: 101) – Ej SpA: 51  Retrospektivt analyserade pat. som sökte p.g.a. smärta över SI-leder (<1 år) och klinisk misstanke om AS som remitterades till MR-SI (från reumatolog)	<b>Indextest:</b> MR SI-leder – BMÖ – ERO  <b>Referenstest:</b> Klinisk diagnos enl. klassifikationskriterier (ESSG,mNY) (från journal – MR score var inte tillgänglig vid diagnos, med kvalitativt bedömning av MR bilder var tillgänglig)	<b>BMÖ:</b> Se=0.35, Sp=0.78, LR+=1.59, LR-=0.83  <b>ERO:</b> Se=0.11, Sp=0.93, LR+=1.57, LR-=0.96	Enligt QUADAS-2: <b>Medelhög</b>  – Oklart om konsekutiva eller slumpmässigt utvalda patienter – Oklart om studien undvek olämpliga exklusioner – Blindning för MR innan diagnos inte är specificerad – Oklar om diagnosen ställdes innan eller efter MR undersökningen. – RS är SpA ej axSpA och vi vet inte hur stor andel bland SpA har axSpA	Ingår inte i sammantagen bedömning av åtgärden, och har inte vägts in i evidensgraderingen.
Weber, 2014	Prospektiv	<b>157</b> (KRS < 50 år)** – axSpA: 85, – AS: 34, – nr-axSpA: 51 – NSBP: 69	<b>Indextest:</b> MR SI-leder – BMÖ – ERO – FI  <b>Referenstest:</b>	<b>Nr-axSpA Kohort A/Kohort B</b>  <u>FI<math>\geq</math>2 kvadrat (som ASAS def för BMÖ):</u> Se=0.44/0.42, Sp=0.73/0.78, LR+=1.62/1.91, LR-=0.77/0.74  <u>FI+ERO:</u>	Enligt QUADAS-2: <b>Låg</b>  – Oklart om Kohort B matchar exakt vår population	Ingår inte i sammantagen bedömning av åtgärden, och har inte vägts in i evidensgraderingen.

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, skala 0-1, 95 % KI)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		<p>Två kohorter med konsekutiva pat. med KRS (<math>\leq 50</math> år gamla)</p> <p><u>Kohort A:</u> (från primärvård eller reuma pga. kliniskt suspekt SpA, symtom-duration <math>\leq 5</math> år) – 69 pat.</p> <p><u>Kohort B:</u> (+AAU) (från Ögonkliniken) – 88 pat.</p>	<p>Klinisk expert diagnos baserad på kliniska, lab. och radiografiska (ej MRI) fynd</p>	<p>Se=0.34/0.26, Sp=0.98/0.89, LR+=17.55/2.43, LR-=0.68/0.83</p> <p><u>BMÖ+FI:</u> Se=0.39/0.27, Sp=0.91/0.86, LR+=4.32/1.85, LR-=0.67/0.86</p> <p><b>AS</b> <b><u>Kohort A/Kohort B</u></b></p> <p><u>FI<math>\geq 2</math> quadrants (som ASAS def för BMÖ):</u> Se=0.70/0.80, Sp=0.73/0.78, LR+=2.60/3.63, LR-=0.41/0.26</p> <p><u>FI+ERO:</u> Se=0.68/0.67, Sp=0.98/0.89, LR+=35.10/6.31, LR-=0.33/0.37</p> <p><u>BMÖ+FI:</u> Se=0.58/0.61, Sp=0.91/0.86, LR+=6.41/4.22, LR-=0.47/0.46</p>		
de Hooge, 2016	Prospektiv	<p>287 (KRS &lt;2 år, 16-45) av oklar orsak från PV</p> <p>– axSpA: 126, – nr-axSpA: 104, – AS: 22 – Ej SpA: 161</p>	<p>Indextest: MR lesioner (SI-leder) – Fettinfiltration (FI) olika cut-offs – Erosioner (ERO) olika cut-offs (1.5 T MRI unit)</p> <p>Referenstest: Diagnos axSpA enligt ASAS kriterier och klinisk diagnos 'suspekt axSpA' på basen av närvaro av SpA typiska symptom/fynd.</p>	<p><b>AS</b> <u>FI<math>\geq 3</math>:</u> Se=0.46, Sp=0.95*, LR+=9.20, LR-=0.57</p> <p><u>ERO<math>\geq 3</math>:</u> Se=0.64, Sp=0.95*, LR+=12.80, LR-=0.38</p> <p><b>Nr-axSpA</b> <u>FI<math>\geq 3</math>:</u> Se=0.15, Sp=0.95*, LR+=3.00, LR-=0.89</p> <p><u>ERO<math>\geq 3</math>:</u> Se=0.47, Sp=0.95*, LR+=9.40, LR-=0.56</p>	<p>Enligt QUADAS-2: <b>Låg</b></p> <p>– MR inflammation ingår ASAS kriterier som användes som RS, men studien har tittat på strukturella förändringar. Oklar om viss risk för cirkulärt bevis.</p>	<p>*Fördefinierad specificitet på 0,95 för SpA diagnos. Därefter kalkylerades "Cut-offs" och sensitivitet för alla MRI-lesioner som beaktas.</p> <p>Ingår inte i sammantagen bedömning av åtgärden, och</p>

Författare, år	Studiedesign	Population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/specificitet, skala 0-1, 95 % KI)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						har inte vägts in i evidensgrade-ringen.

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier) samt referens #	Testprestanda Sensitivitet/specificitet (skala 0-1)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Sensitivitet (BMÖ och/eller ERO) för axSpA	795, (1-4)	0.51-0.98	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) <sup>1</sup> Precision (-1) <sup>2</sup>	Även smärre brister som inte gav avdrag avseende: Studiernas tillförlitlighet, överensstämmelse mellan studier och publikationsbias. <sup>3</sup>
Specificitet (BMÖ och/eller ERO) för axSpA	795, (1-4)	0.72-0.97	Låt tillförlitlighet ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) <sup>1</sup> Summan av smärre brister (-1) <sup>3</sup>	Smärre brister i <sup>3</sup> : Studiernas tillförlitlighet, heterogenitet, precision och publikationsbias.

<sup>1</sup>Olika populationer i studiernas om kan vara av olika relevans för axSpA-populationen som helhet. Två studier, som använde samma population, har inkluderat en kohort med KRS och AAU från en ögonklinik, oklart om detta är fullt relevant population. En studie hade bara AS patienter, oklart om de är representativa för hela axSpA populationen. En studie inkluderade en liten andel (10%) patienter med pSp, oklar påverkan. Alla studiers population bestod av pat. med KRS och suspekt SpA, bedöms relevant.

<sup>2</sup>Det saknas konfidensintervall för sensitivitet och specificitet. Värdet på sensitiviteten spänner från kliniskt irrelevant (51%) till hög sensitivitet (98%) i de olika studierna.

<sup>3</sup>Studiernas tillförlitlighet: En studie har risk för cirkulärt bevis då ASAS-kriterierna användes som referensstandard, en studie inkluderar 20 friska individer i kontrollgruppen vilket kan överskatta diagnostiska prestandan, en studie oklart om konsekutiva patienter använts, en fallkontroll-studie, 2 studier använde samma population vilket ger risk för bias. Överensstämmelse: Viss heterogenitet (främst för sensitivitet) som drivs framförallt från resultat som kommer från en kohort med KRS och AAU från ögonklinik. Olika referenstest och olika definition av lesioner i studierna (dock inkluderas BMÖ och/eller ERO sammantaget i samtliga studier). En studie hade fördefinierad specificitet på 0.90. Publikationsbias: 3 studier kommer från samma forskningsgrupp.

## Referenser

1. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3048-58.
2. Weber U, Zubler V, Pedersen SJ, Rufibach K, Lambert RG, Chan SM, et al. Development and validation of a magnetic resonance imaging reference criterion for defining a positive sacroiliac joint magnetic resonance imaging finding in spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(6):977-85.
3. Jans L, Coeman L, Van Praet L, Carron P, Elewaut D, Van den Bosch F, et al. How sensitive and specific are MRI features of sacroiliitis for diagnosis of spondyloarthritis in patients with inflammatory back pain? *JBR-BTR.* 2014;97(4):202-5.
4. Weber U, Ostergaard M, Lambert RG, Pedersen SJ, Chan SM, Zubler V, et al. Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1976-82.
5. Wick MC, Weiss RJ, Jaschke W, Klauser AS. Erosions are the most relevant magnetic resonance imaging features in quantification of sacroiliac joints in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37(3):622-7.
6. Weber U, Pedersen SJ, Zubler V, Rufibach K, Chan SM, Lambert RG, et al. Fat infiltration on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints has limited diagnostic utility in nonradiographic axial spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(1):75-83.
7. de Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compan V, Reijnierse M, van Gaalen F, Fagerli K, et al. Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1308-14.
8. Jones A, Bray TJP, Mandl P, Hall-Craggs MA, Marzo-Ortega H, Machado PM. Performance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(11):1955-65.

## Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-11-20

Ämne: Datortomografi, respektive magnetresonansundersökning, respektive konventionell röntgenundersökning av sakro-iliakaled för att upptäcka sakroiliit som tecken på axial spondylartrit.

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
		<b>Samsöker på samtliga 3 picon. Systematiska översikter från 2018-, övriga studier från 2013- Population-</b> Patienter med långvarig ryggsmärta	
		<b>Intervention 1</b> - Datortomografiundersökning av sakroiliakaleder, ensamt eller i kombination med andra metoder och kliniska fynd	

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-11-20

Ämne: Datortomografi, respektive magnetresonansundersökning, respektive konventionell röntgenundersökning av sakro-iliakaled för att upptäcka sakroiliit som tecken på axial spondylartrit.

**Intervention 2** - Magnetresonansundersökning av sakroiliakaleder, ensamt eller i kombination med andra metoder och kliniska fynd.

**Intervention 3** - Konventionell röntgenundersökning av sakroiliakaleder, ensamt eller i kombination med andra metoder och kliniska fynd.

1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Spondylarthritis] this term only OR MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] this term only OR MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] this term only OR ("ankylosing spondyl*" or "ankylosis spondyl*" or "axial spondylarthr*" or "axial spondyloarthr*" or "Bechterev*" or "Bechterew*" or "spinal ankylosis" or "spondylarthr*" or "spondyloarthr*" or "spondylitis ankylopoietica*" or "vertebral ankylosis*");ti,ab,kw	2 301
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees OR MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] this term only OR MeSH descriptor: [Radiography] this term only OR ("computed x ray tomography" or "Computed X-Ray Tomography" or "X Ray Computer Assisted Tomography" or "X-Ray Computer Assisted Tomography" or "X-Ray Computerized Tomography" or "CT X Ray*" or "NMR Imaging" or "MR Tomography" or "NMR Tomography" or Zeugmatography or "Diagnostic X-Ray*" or "Diagnostic X Ray*" or Roentgenography or "Conventional radiographs" or Imaging);ti,ab,kw	81 016
3.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Diagnostic Errors] explode all trees OR MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [False Negative Reactions] explode all trees OR MeSH descriptor: [False Positive Reactions] explode all trees OR MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees OR MeSH descriptor: [Reproducibility of Results] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees OR MeSH descriptor: [Validation Studies as Topic] explode all trees OR (accuracy or detect* or assessment or "diagnostic criteria*" or "diagnostic evaluation" or "early diagnos*" or "early identification" or "false negative" or "false positive" or "gold standard" or "predictive value" or predict* or QUADAS or "Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies" or "quick identification" or reliability or reproducibility or sensitiv* or screen* or specificity or utility or validat* or validity or value or suitability or prognos*);ti,ab,kw	780879
4.		1 AND 2 AND 3	369
5.		4 AND Cochrane Reviews AND publication date from 2018-01-01-	0
6.		4 AND Cochrane Central (Trial) AND publication date 2013-2019	282
7.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Sacroiliac Joint] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sacroiliitis] explode all trees OR ("sacroiliac joint*" or sacroiliitis or Sacroiliitides);ti,ab,kw	615
8.		1 AND 2 AND 7	208

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-11-20

Ämne: Datortomografi, respektive magnetresonansundersökning, respektive konventionell röntgenundersökning av sakro-iliakaled för att upptäcka sakroiliit som tecken på axial spondylartrit.

9.	8 AND Cochrane Reviews AND publication date from 2018-01-01-	0
10.	8 AND Cochrane Central (Trial) AND publication date 2013-2019	165

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-11-20

Ämne: Datortomografi, respektive magnetresonansundersökning, respektive konventionell röntgenundersökning av sakro-iliakaled för att upptäcka sakroiliit som tecken på axial spondylartrit.

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
-------	---------	-----------	------------------------

**Samsöker på samtliga 3 picon. Systematiska översikter från 2018-, övriga studier från 2013- Population-** Patienter med långvarig ryggsmärta

**Intervention 1** - Datortomografiundersökning av sakroiliakaleder, ensamt eller i kombination med andra metoder och kliniska fynd

**Intervention 2** - Magnetresonansundersökning av sakroiliakaleder, ensamt eller i kombination med andra metoder och kliniska fynd.

**Intervention 3** - Konventionell röntgenundersökning av sakroiliakaleder, ensamt eller i kombination med andra metoder och kliniska fynd.

1.		Spondylarthritis[MeSH:NoExp] OR Spondylarthropathies[Mesh:NoExp] OR Spondylitis, Ankylosing[MeSH] OR ((ankylosing spondyl*[tiab] OR ankylosis spondyl*[tiab] OR axial spondylarthr*[tiab] OR axial spondyloarthr*[tiab] OR Bechterev*[tiab] OR Bechterew*[tiab] OR spinal ankylosis[tiab] OR spondylarthr*[tiab] OR spondyloarthr*[tiab] OR spondylitis ankylopoietica*[tiab] OR vertebral ankylosis*[tiab] OR (spondylitis[tiab] AND ankylosing[tiab]) OR SpA[tiab]) NOT Medline[sb]) OR ankylosing spondylitis[ti]	20 306
2.		"Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:NoExp] OR "Radiography"[Mesh:NoExp] OR computed x ray tomography[tiab] OR Computed X-Ray Tomography[tiab] OR X Ray Computer Assisted Tomography[tiab] OR X-Ray Computer Assisted Tomography[tiab] OR X-Ray Computerized Tomography[tiab] OR CT X Ray*[tiab] OR NMR Imaging[tiab] OR MR Tomography[tiab] OR NMR Tomography[tiab] OR Zeugmatography[tiab] OR Diagnostic X-Ray*[tiab] OR Diagnostic X Ray*[tiab] OR Roentgenography[tiab] OR Conventional radiographs[tiab] OR Imaging[tiab]	1,541,118
3.		"Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "False Negative Reactions"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Validation Studies as Topic"[MeSH] OR "Validation Studies"[Publication Type] OR accuracy[tiab] OR detect*[tiab] OR assessment[tiab] OR diagnostic criteria*[tiab] OR diagnostic evaluation[tiab] OR diagnosis[ti] OR early diagnos*[tiab] OR early	7,629,749



Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-11-20

Ämne: Datortomografi, respektive magnetresonansundersökning, respektive konventionell röntgenundersökning av sakro-iliakaled för att upptäcka sakroiliit som tecken på axial spondylartrit.

	identification[tiab] OR false negative[tiab] OR false positive[tiab] OR gold standard[tiab] OR predictive value[tiab] OR predict*[tiab] OR QUADAS[tiab] OR Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR quick identification[tiab] OR reliability[tiab] OR reproducibility[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR screen*[tiab] OR specificity[tiab] OR utility[tiab] OR validat*[tiab] OR validity[tiab] OR value[tiab] OR diagnostic[ti] OR suitability[tiab] OR prognos*[tiab]	
4.	1 AND 2 AND 3	1 672
5.	4 AND Filters activated: publication date from 2018-01-01-	243
6.	5 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic reviews	<b>9</b>
7.	4 AND Filters activated: Publication date from 2013-01-01-, English, Swedish, Danish, Norwegian, RCT, Clinical Trial	<b>42</b>
8.	4 AND Filters activated: Publication date from 2013-01-01-, Review, English, Danish, Swedish, Norwegian	<b>155</b>
9.	"Sacroiliac Joint/diagnosis"[Mesh] OR "Sacroiliac Joint"[Mesh] OR "Sacroiliitis"[Mesh] OR "Sacroiliitis/diagnosis"[Mesh] OR sacroiliac joint*[tiab] OR sacroiliitis[tiab] OR Sacroiliitides[tiab]	6 726
10.	1 AND 2 AND 9	1 164
11.	10 AND Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018-01-01-	<b>4</b>
12.	10 AND Filters activated: publication date from 2013-01-01-, English, Danish, Swedish, Norwegian	487
13.	12 AND Filters activated: RCT, Clinical Trial	<b>34</b>
14.	12 AND Filters activated: Review	<b>93</b>

Rad: S1:5

Tillstånd: Axial spondylartrit, otillräcklig effekt av cox-hämmare

Åtgärd: Magnetkameraundersökning av sakroiliakaleder för att bedöma effekten av biologisk läkemedelsbehandling

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden kan inte förutsäga behandlingens resultat.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Inflammatorisk ryggsjukdom (spondylartrit) är ett samlingsbegrepp för flera olika kroniska sjukdomstillstånd (exempelvis ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och isolerad sakroilit) där inflammation påverkar och ger smärta i ryggens leder och ligament (inflammatorisk ryggsmärta), ibland påverkas även perifera leder eller andra organ. Vid påverkan av ryggen benämns tillståndet *axial* spondylartrit. Sjukdomen förvärras med tiden, med tilltagande smärta och stelhet, och kan med tiden ge strukturella förändringar och skelettförändringar i rygg och höft. När inskränkt rörlighet i ryggen samt strukturella förändringar (vanligen i sakroiliakalederna) har uppstått benämns sjukdomen ankyloserande spondylit (AS, tidigare Bechterews sjukdom). I tidigare stadier av sjukdomen, innan strukturella förändringar syns med röntgen, benämns sjukdomen icke-radiografisk axial spondylartrit. Grundbehandlingen består av träning och behandling med cox-hämmare för att minska smärta och stelhet.

Åtgärden syftar till att använda magnetresonansundersökning för att predicera effekten av behandling med TNF-hämmare, vilka kan användas som tillägg till grundbehandling då denna inte gett tillräcklig effekt. Genom en MRI-undersökning kan förekomsten av sakroilit och inflammatoriska förändringar i sakroiliakalederna fastställas. Resultatet av undersökningen är tänkt att användas som indikation på om en patient kommer att svara på behandling med TNF-hämmare.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid axial spondylartrit ger behandling med TNF-hämmare

- möjligen bättre klinisk respons hos **MRI-negativa** patienter jämfört med placebo. Riskskillnaden i ASAS40-respons jämfört med placebo är 0,15; 95% KI 0,03 till 0,27 (låg tillförlitlighet)
- möjligen bättre klinisk respons hos **MRI-positiva** patienter jämfört med placebo. Riskskillnaden i ASAS40-respons jämfört med placebo är 0,20; 95% KI 0,11 till 0,29 (låg tillförlitlighet)

Skillnaden i ASAS40-respons mellan **MRI-negativa** och **MRI-positiva** patienter är inte statistiskt signifikant ( $p=0,23$ ).

Det går inte att bedöma effekten avseende strukturella förändringar (mycket låg tillförlitlighet).

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

*Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 5 studier, varav 4 är randomiserade kontrollerade studier [1-4] och en är en icke-randomiserad kontrollerad observationsstudie [5]. I de randomiserade kontrollerade studierna som ingår i granskningen jämförs behandling med en TNF-hämmare med placebo, och de inkluderar även en presentation av behandlingseffekten i subgrupper avseende förekomst av MRI-bestämd sakroiliit vid baslinjen. I den kontrollerade observationsstudien jämförs behandling med olika TNF-hämmare med standardbehandling i en kohort av patienter med inflammatorisk ryggsmärta (retrospektiv kohortstudie med historisk kontroll).

I de inkluderade studierna redovisas utfallsmått i förhållande till subgruppen MRI-status vid baslinjen för följande utfall: ASAS40, ASAS20 och SPARCC SIJ score för strukturella förändringar (erosion, fettinlagring och fettmetaplas). Slutsatserna för utfallsmåttet ASAS40 är baserade på 3 studier (2 RCT och en NRS) med totalt 779 patienter, för ASAS20 på en studie med 197 patienter och för SPARCC SIJ score på en studie med 183 patienter.

Öppna långtidsuppföljningar till inledande RCT:s samt observationsstudier utan kontroll inkluderades inte i granskningen [6-11]. Resultat avseende regressionsanalyser av sambandet mellan MRI-status vid baslinjen och behandlingseffekt vid uppföljning inkluderades inte heller i granskningen. En studie som utförde en post-hoc-analys med omdefinierade subgrupper av en redan inkluderad studie [1] exkluderades också från granskningen [12].

Inga pågående relevanta studier har identifierats.

*Saknas någon information i studierna?*

Studier som presenterar resultat med effekt i aktuella subgrupper (MRI-status) saknas för flera relevanta utfall, exempelvis BASDAI, BASFI och livskvalitet.

*Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i augusti 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i november 2019. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269	342 (varav 21 systematiska översikter)
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	3	23
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	4 RCT och 1 observationsstudie

Två studier identifierades indirekt via granskade referenslistor i en identifierad EULAR-rekommendation [13], samt via en översiktsartikel [14].

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population och behandling	Beskrivning av åtgärd	Respons ASAS40 eller ASAS20 (antal patienter som uppfyller kriterierna)	Progression SPARCC SIJ score	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Sieper et al, 2015 [3] GO-AHEAD	RCT, internationell multicenterstudie, placebokontrollerad, dubbelblind, 198 patienter.  Stratifiering med avseende MRI-status och	TNF-naiva patienter $\geq 18$ $\leq 45$ år med aktiv nr-axSpA (ASAS-klassificering) med otillräcklig effekt av/intoleranta mot NSAID:s. Medelålder 31 år, 43% kvinnor.	K (n=100, varav 34 MRI-negativa): placebo I (n=97, varav 32 MRI-negativa): Golimumab (50 mg var fjärde vecka i 16 veckor)	ASAS20 vid uppföljning, hela populationen: K: 40 av 100 I: 69 av 97 (Signifikant skillnad $p < 0,0001$ )  ASAS20 vid uppföljning för MRI-negativa: K: 13 av 34 I: 19 av 32	-	Medelhög	Enbart utfall som rapporterar resultat för subgrupperna MRI-status redovisas.  Denna studie identifierades via

Författare, år, referens	Studiedesign	Population och behandling	Beskrivning av åtgärd	Respons ASAS40 eller ASAS20 (antal patienter som uppfyller kriterierna)	Progression SPARCC SIJ score	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	CRP-nivå vid baslinjen.	Inkluderar patienter från 13 olika länder.  Kontrollgruppen innehöll 34 MRI-negativa, och 66 MRI-positiva. Interventionsgruppen innehöll 32 MRI-negativa och 65 MRI-positiva.		ASAS20 viduppföljning för MRI-positiva: K: 25 av 66 I: 48 av 65  (Inga p-värden för effekt hos subgrupper angivet. Interaktion subgrupp*behandling ej heller rapporterat, men skillnaden mot placebo var numerärt störst hos MRI-positiva.)			Maksymowich et al 2019 [14].
Sieper et al 2013 [4] ABILITY-1	RCT, Internationell multicenterstudie, placebokontrollerad, dubbelblind, 185 patienter.	192 patienter med aktiv non-radiographic axial SpA som ej svarat på NSAID behandling randomiserades till 12 veckors adalimumab eller placebo.  Post-analys avseende effekt i olika subgrupper, exempelvis kön, åldersgrupp, vikt, symptomduration, CRP och MRI-status och HLA-B27-status.	K (n=91, varav 54 MRI-negativa): placebo I (n=91, varav 56 MRI-negativa): Adalimumab (40 mg varannan vecka i 12 veckor)	ASAS40 vid uppföljning, hela populationen: K: 14 av 94 I: 33 av 91 (Signifikant skillnad p<0.001)  ASAS40 vid uppföljning för MRI-negativa: K: 8 av 54 I: 16 av 56  ASAS40 viduppföljning för MRI-positiva: K: 6 av 37 I: 17 av 35  (Ingen signifikant interaktion för MRI*behandling, p=0.31)	-	Medelhög	SPARCC MRI värden för både kotpelaren och sakroilialeder undersöktes.  Enbart utfall som rapporterar resultat för subgrupperna MRI-status redovisas här.  Denna studie identifierades via en EULAR-rekommendation [13].
Douglas et al, 2014 [1] EMBARK	RCT, internationell multicenterstudie, placebokontrollerad	TNF-naiva patienter ≥18 < 50 år med aktiv nr-ax-SpA (ASAS-klassificering) med	K (n=109, varav 22 MRI-negativa): Placebo I (n=106, varav 19 MRI-negativa):	ASAS40 vid uppföljning, hela populationen: K: 16 av 109 I: 35 av 106	-	Låg	Enbart utfall som rapporterar resultat för subgrupperna MRI-

Författare, år, referens	Studiedesign	Population och behandling	Beskrivning av åtgärd	Respons ASAS40 eller ASAS20 (antal patienter som uppfyller kriterierna)	Progression SPARCC SIJ score	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	ad, dubbelblind, 215 patienter.  Stratifiering med avseende MRI-status vid baslinjen och geografisk region.	otillräcklig effekt av NSAID:s som grundbehandling. Medelålder 32 år, 40% kvinnor.	Etanercept (50 mg 1 gång per vecka i 12 veckor).	(Signifikant skillnad, $p < 0.01$ )  ASAS40 vid uppföljning för MRI-negativa: K: 0 av 22 I: 6 av 19  ASAS40 vid uppföljning för MRI-positiva: K: 16 av 87 I: 29 av 87  (Ingen signifikant interaktion för MRI*behandling, $p = 0.562$ )			status redovisas här.
Maksymowich et al 2018, [2] EMBARK	RCT, post hoc analys av data från EMBARK avseende strukturella förändringar på MRI (se Dougados et al, 2014 [1]).  Effekten analyserades i subgrupper avseende MRI status vid baslinjen (SPARCC benmärgsödem $\geq 2$ , eller $< 2$ ).	185 nr-axSpA patienter från EMBARK med MRI-data vid baslinjen. Behandling med etanercept/placebo i 12 veckor.	K (n=97, varav 29 MRI-negativa): Placebo I (n=86, varav 26 MRI-negativa): Etanercept (50 mg 1 gång per vecka i 12 veckor).	-	Förändringar från baslinjen till uppföljning (medel $\pm$ SD):  Erosioner MRI-negativa: K: 0,03 $\pm$ 0,11 I: 0,02 $\pm$ 0,56 MRI-positiva: K: -0,13 $\pm$ 1,2 I: -0,81 $\pm$ 1,8 (signifikant skillnad Placebo-ETN för MRI-positiva, $p = 0.007$ )  Backfill MRI-negativa: K: 0,02 $\pm$ 0,12 I: 0,06 $\pm$ 0,41 MRI-positiva K: 0,08 $\pm$ 0,08 I: 0,48 $\pm$ 0,17	Hög	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population och behandling	Beskrivning av åtgärd	Respons ASAS40 eller ASAS20 (antal patienter som uppfyller kriterierna)	Progression SPARCC SIJ score	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
					(signifikant skillnad Placebo-ETN för MRI-positiva, p=0,032)  Fat metaplasia MRI-negativa K: 0,02±0,12 I: -0,06±0,31 MRI-positiva: K: 0,07±0,58 I: 0,12±0,77 (Inga signifikanta skillnader för någon av grupperna)  (Ingen interaktionsanalys för behandling*MRI-status)		
Moltó et al 2014 [5] DESIR-kohorten	Longitudinell kohortstudie. Studien presenterar 2-årsdata från DESIR-kohorten för subgrupp.  Propensity score matching av patienter i kontroll- och interventionsgrupp, även samma intervall mellan uppföljning och baslinje säkerställdes.	DESIR-kohorten: 708 patienter 18-50 år med inflammatorisk ryggsmärta Symtom som antyder axSpA och en symtomduration på >3 månader men <3 år. Ingen tidigare behandling med TNF, ingen annan biologisk behandling.  Här analyseras 394 patienter från DESIR avseende ASAS score, varav 382 klassificerats	K (n=197, varav 127 MRI-negativa): All behandling förutom TNF-hämmare, "usual care". I (n=197, varav MRI-negativa): Någon TNF-hämmare	ASAS40 efter minst 8 veckors behandling, hela populationen: K: 26 av 197 I: 62 av 197 (Signifikant skillnad mellan K och I, p=0,0002)  ASAS40 efter minst 8 veckors behandling för MRI-negativa: K: 17 av 127 I: 24 av 113  ASAS40 efter minst 8 veckors behandling för MRI-positiva: K: 9 av 62 I: 37 av 80  (Signifikant interaktion för MRI*behandling, p=0,057)	-	Medelhög	Enbart utfall som rapporterar resultat för subgrupperna MRI-status redovisas här.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population och behandling	Beskrivning av åtgärd	Respons ASAS40 eller ASAS20 (antal patienter som uppfyller kriterierna)	Progression SPARCC SIJ score	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		med avseende på MRI-status.  Sjukvårdsbesök 2 ggr per år. Behandling med TNF-hämmare kunde inledas när som helst mellan besöken. Baslinjen definierades som senaste sjukvårdsbesöket före TNFi-behandling påbörjats. Signifikant högre BASDAI, BASFI och ASDAS-CRP i interventionsgruppen efter propensity score matching.					

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen (placebo)	Effekt/risk i interventionsgruppen (biologiskt läkemedel)	Riskratio, biologiskt läkemedel jämfört med placebo	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ASAS40 (RCT)	779 (3) [1, 4, 5]	MRI+: 31 av 186 MRI-: 25 av 203  (Antal patienter som uppnår respons)	MRI+: 83 av 202 MRI-: 46 av 188  (Antal patienter som uppnår respons)	MRI+: 2.42 [1.66, 3.53] MRI-: 1.86 [1.07, 3.25]  Icke signifikant skillnad i effekt mellan MRI- och MRI+ (p=0,45)	Låg ⊕⊕○○	För RCT: Precision (-1) Publikationsbias (-1) <sup>a</sup>  För NRS:	Resultat från en observationsstudie (NRS) [5] har poolats med resultat från

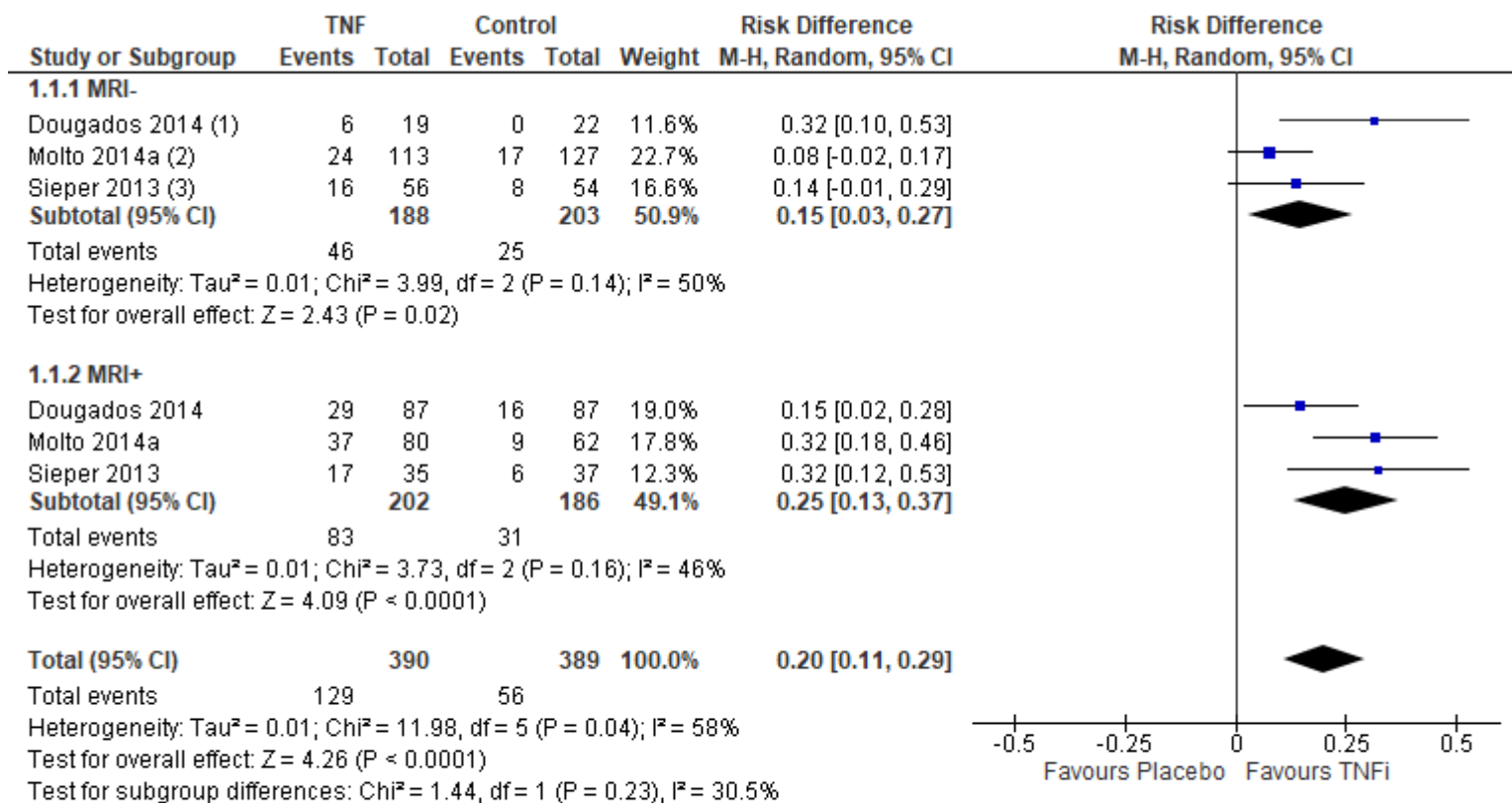


Effektått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen (placebo)	Effekt/risk i interventionsgruppen (biologiskt läkemedel)	Riskratio, biologiskt läkemedel jämfört med placebo	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
						Summa av smärre brister (-1) Stor effekt (+1)	två RCT [1, 4] i meta-analysen.
ASAS20	197 (1) [3]	MRI+: 25 av 66 MRI-: 13 av 34  (Antal patienter som uppnår respons)	MRI+: 48 av 65 MRI-: 19 av 32  (Antal patienter som uppnår respons)	MRI+ : 0,36 [0,20-0,52] MRI- : 0,21 [-0,02-0,45]	Låg ⊕⊕○○	Överrensstämmelse (-1) <sup>b</sup> Publikationsbias (-1) <sup>a</sup>	Presenteras inte i punktlistan för resultat då utfallet är av lägre klinisk relevans än ASAS40.
SPARCC SSS (fat metaplasia)	183 (1) [2]	Medelförändring från baslinjen±SD: MRI+: 0,07±0,58 MRI-: 0,02±0,11	Medelförändring från baslinjen±SD: MRI+: 0,12±0,8 MRI-: -0,06±0,31	Medelskillnad [95% KI]: MRI+: 0,05 [-0,19 till 0,29] MRI-: -0,08 [-0,20 till 0,04]	Mycket låg (⊕○○○)	Tillförlitlighet (-1) Överrensstämmelse (-1) <sup>b</sup> Summa av smärre brister (-1)	Samma GRADE för alla tre utfallsmått i denna studie.
SPARCC SSS (erosioner)	183 (1) [2]	Medelförändring från baslinjen±SD: MRI+: -0,13±1,2 MRI-: 0,03±0,12	Medelförändring från baslinjen±SD: MRI+: -0,81±1,8 MRI-: 0,02±0,6	Medelskillnad [95% KI]: MRI+: -0,68 [-1,21 till -0,15] MRI-: -0,01 [-0,23 till 0,21]	Mycket låg (⊕○○○)	Tillförlitlighet (-1) Överrensstämmelse (-1) <sup>b</sup> Summa av smärre brister (-1)	Samma GRADE för alla tre utfallsmått i denna studie.
SPARCC SSS (back fill)	183 (1) [2]	Medelförändring från baslinjen±SD: MRI+: 0,08±0,08 MRI-: 0,02±0,11	Medelförändring från baslinjen±SD: MRI+: 0,48±0,17 MRI-: 0,06±0,41	Medelskillnad [95% KI]: MRI+: 0,40 [0,35 till 0,45] MRI-: 0,04 [-0,12 till 0,20]	Mycket låg (⊕○○○)	Tillförlitlighet (-1) Överrensstämmelse (-1) <sup>b</sup> Summa av smärre brister (-1)	Samma GRADE för alla tre utfallsmått i denna studie.

<sup>a</sup> Alla inkluderade studier är publicerade av samma forskare. Vi har även kommit över flera RCT studier som i text skriver att det inte fanns någon skillnad i respons beroende av MRI status men inte presenterat några siffror, därav ej inkluderade.

<sup>b</sup> Endast en studie inkluderad

## Meta-analyser



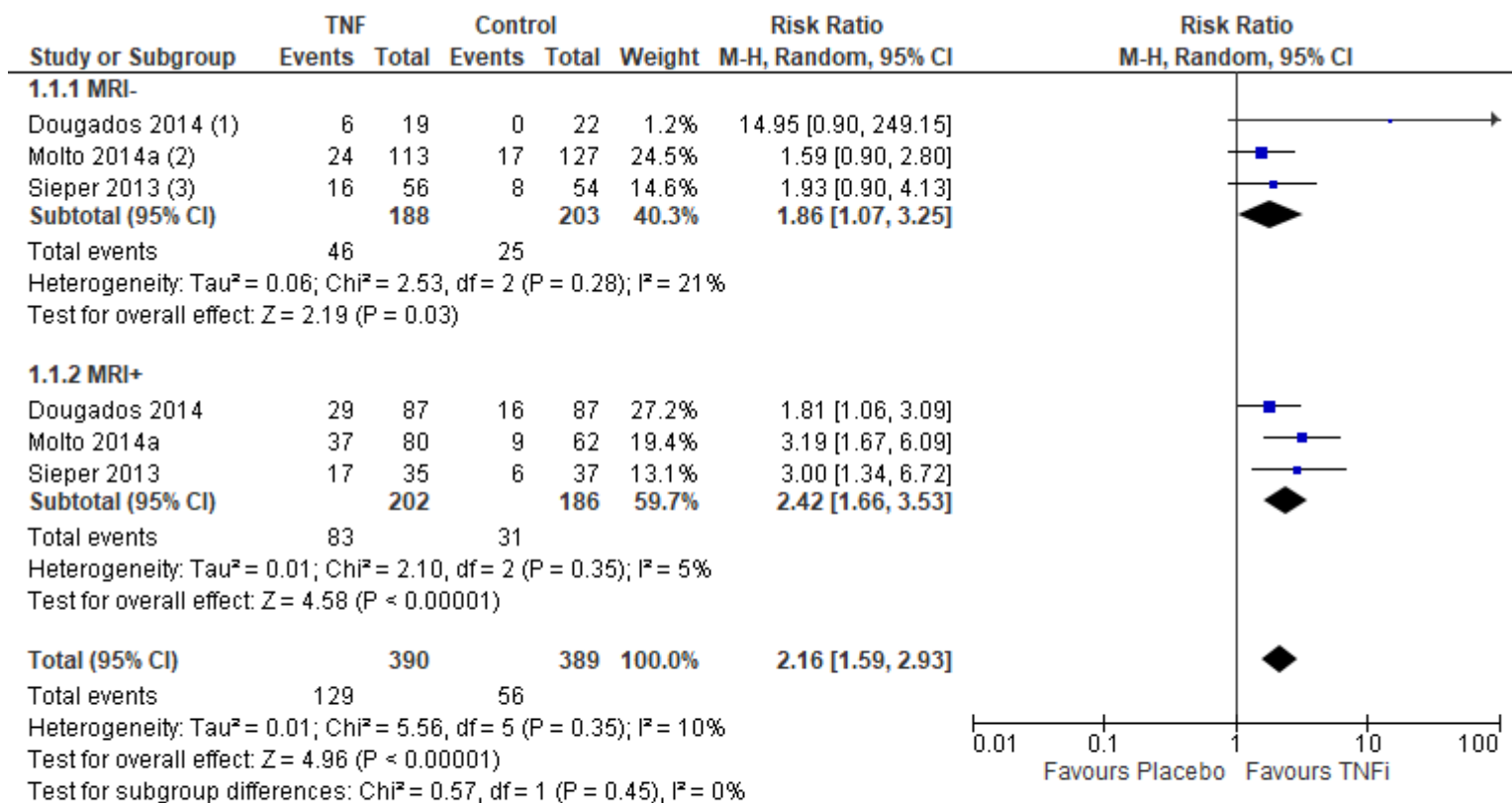
### Footnotes

(1) MRI+: SPARCC SI score på 2 eller mer vid baslinjen. MRI-: SPARCC SI Joint Score under 2 vid baslinjen

(2) observationsstudie med kontrollgrupp (usual care). MRI-: Patienter med MRI sakroiliit vid baslinjen. MRI+: patienter utan MRI sakroiliit...

(3) MRI+: SPARCC SI Joint Score på 2 eller mer vid baslinjen. MRI-: SPARCC SI Joint Score under 2 vid baslinjen

## Meta-analyser



### Footnotes

(1) MRI+: SPARCC SI score på 2 eller mer vid baslinjen. MRI-: SPARCC SI Joint Score under 2 vid baslinjen

(2) observationsstudie med kontrollgrupp (usual care). MRI-: Patienter med MRI sakroiliit vid baslinjen. MRI+: patienter utan MRI sakroiliit...

(3) MRI+: SPARCC SI Joint Score på 2 eller mer vid baslinjen. MRI-: SPARCC SI Joint Score under 2 vid baslinjen

## Referenser

1. Dougados, M, van der Heijde, D, Sieper, J, Braun, J, Maksymowych, WP, Citera, G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014; 66(8):2091-102.
2. Maksymowych, WP, Wichuk, S, Dougados, M, Jones, HE, Pedersen, R, Szumski, A, et al. Modification of structural lesions on MRI of the sacroiliac joints by etanercept in the EMBARK trial: a 12-week randomised placebo-controlled trial in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(1):78-84.
3. Sieper, J, van der Heijde, D, Dougados, M, Maksymowych, WP, Scott, BB, Boice, JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2015; 67(10):2702-12.
4. Sieper, J, van der Heijde, D, Dougados, M, Mease, PJ, Maksymowych, WP, Brown, MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72(6):815-22.
5. Molto, A, Paternotte, S, Claudepierre, P, Breban, M, Dougados, M. Effectiveness of tumor necrosis factor alpha blockers in early axial spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014; 66(7):1734-44.
6. Haibel, H, Rudwaleit, M, Listing, J, Heldmann, F, Wong, RL, Kupper, H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(7):1981-91.
7. van der Heijde, D, Sieper, J, Maksymowych, WP, Lambert, RG, Chen, S, Hojnik, M, et al. Clinical and MRI remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis who received long-term open-label adalimumab treatment: 3-year results of the ABILITY-1 trial. *Arthritis research & therapy*. 2018; 20(1):61.
8. Baraliakos, X, Listing, J, Haibel, H, Sieper, J, Braun, J. Vertebral erosions associated with spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis identified by magnetic resonance imaging: changes after 2 years of tumor necrosis factor inhibitor therapy. *The Journal of rheumatology*. 2013; 40(11):1891-6.
9. Bisson-Vaivre, A, Alcaix, D, Zarnitsky, C, Pueyo, L, Daragon, A, Lanfant-Weybel, K, et al. Efficacy of anti-TNF in patients with spondyloarthritis in absence of any imaging sign. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2013; 80(3):280-6.
10. Sieper, J, Landewe, R, Magrey, M, Anderson, JK, Zhong, S, Wang, X, et al. Predictors of remission in patients with non-radiographic

- axial spondyloarthritis receiving open-label adalimumab in the ABILITY-3 study. *RMD Open*. 2019; 5(1):e000917.
11. Vidal, C, Lukas, C, Combe, B, Berenbaum, F, Pers, YM, Jorgensen, C, et al. Poor efficacy of TNF inhibitors in non-radiographic axial spondyloarthritis in the absence of objective signs: A bicentric retrospective study. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2018; 85(4):461-8.
  12. Brown, MA, Bird, PA, Robinson, PC, Mease, PJ, Bosch, FVD, Surian, C, et al. Evaluation of the effect of baseline MRI sacroiliitis and C reactive protein status on etanercept treatment response in non-radiographic axial spondyloarthritis: a post hoc analysis of the EMBARK study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(7):1091-3.
  13. Mandl, P, Navarro-Compan, V, Terslev, L, Aegerter, P, van der Heijde, D, D'Agostino, MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015; 74(7):1327-39.
  14. Maksymowych, WP. Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy. *Frontiers in immunology*. 2019; 10:305.

## Litteratursökning

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2019-11-11

**Ämne:** Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.

Magnetresonansundersökning för att prediktera svar på biologisk behandling

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH/FT	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	610
2.	MeSH/FT	("ankylosing spondyl*" OR "ankylosis spondyl*" OR Bechterev* OR Bechterew* OR "spinal ankylosis" OR spondylarthr* OR spondyloarthr* OR "spondylitis ankylopoietica*" OR "vertebral ankylosis*"):ti,ab,kw	2338
3.		1 OR 2	2387
4.	MeSH/FT	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] this term only OR ("magnetic resonance imaging" OR MRI OR "MR imaging"):ti,ab,kw	31625
5.	FT	("predictive value*" OR predictor OR predict OR prediction OR prognos* OR outcome* OR "time factor*"):ti,ab,kw	632219
6.		3 AND 4 AND 5 Publication Year from 2013-	<b>152</b> <b>CDSR 2</b> <b>CENTRAL 150</b>

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2019-11-07

**Ämne:** Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.

Magnetresonansundersökning för att prediktera svar på biologisk behandling

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH/FT	Spondylarthrit[MeSH:NoExp] OR Spondylarthropathies[Mesh:NoExp] OR Spondylitis, Ankylosing[MeSH]	17044

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-11-07

Ämne: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.

Magnetresonansundersökning för att prediktera svar på biologisk behandling

2.	MeSH/FT	ankylosing spondyl*[tiab] OR ankylosis spondyl*[tiab] OR Bechterev*[tiab] OR Bechterew*[tiab] OR spinal ankylosis[tiab] OR spondylarthr*[tiab] OR spondyloarthr*[tiab] OR spondylitis ankylopoietica*[tiab] OR vertebral ankylosis*[tiab] OR (spondylitis[tiab] AND ankylosing[tiab])	20058
3.		1 OR 2	23458
4.	MeSH/FT	"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR magnetic resonance imaging[tiab] OR MRI[tiab] OR MR imaging[tiab]	568853
5.		3 AND 4	<b>16</b>
		Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Publication date from 2013/01/01.	
6.	FT	Stoke AS Spine Score[tiab] OR SASSS[tiab] OR Bath AS Radiology Index[tiab] OR BASRI[tiab] OR modified Stoke AS Spine Score[tiab] OR mSASSS[tiab] OR SPARCC score[tiab]	353
7.		3 AND 4 AND 6	67
8.	MeSH/FT	"Sacroiliac Joint"[Mesh] OR "Sacroiliitis"[Mesh] OR "Spine"[Mesh] OR sacroiliac joint*[tiab] OR sacroiliit*[tiab] OR spine*[tiab]	2220907
9.	MeSH/FT	Prognosis[MeSH] OR Predictive Value of Tests[MeSH] OR Time Factors[MeSH] OR Treatment Outcomes[Mesh] OR Prospective Studies[MeSH] OR Predictive values[tiab] OR predictive value[tiab] OR predictor[tiab] OR predict*[tiab] OR prognos*[tiab] OR treatment outcome*[tiab]	4330850
10.		3 AND 4 AND 8 AND 9	402
11.	MeSH/FT	"Antirheumatic Agents"[Mesh] OR disease-modifying antirheumatic drugs[tiab] OR anti-rheumatic drug*[tiab] OR antirheumatic drug*[tiab] OR DMARD*[tiab] OR therapy[ti] OR treatment[ti] OR biologic[ti]	1714670
12.		3 AND 4 AND 11	386
13.		7 OR 10 OR 12	<b>321</b>
		Filters activated: Publication date from 2013/01/01 English	
14.		13 AND Filters activated: Clinical Trial; Randomized Control Trials	<b>44</b>
15.		13 AND ((random*[tiab] OR control*[tiab]) NOT Medline[sb])	<b>13</b>
16.		9 AND 13 NOT (14 OR 15)	<b>198</b>

# Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Teamrehabilitering och samordning av vårdinsatser

Rad: R2:0

Tillstånd: Reumatoid artrit eller psoriasisartrit

Åtgärd: Strukturerad sjuksköterskemottagning med samordnade vårdinsatser

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Enligt experter ökar åtgärden dessutom patientens livskvalitet och kunskap om sjukdomen.

Kommentar: Åtgärden är ett komplement till det sedvanliga omhändertagandet.

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt leddskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar. Psoriasisartrit (PsA) är en inflammatorisk leddsjukdom associerad med hudpsoriasis. Sjukdomen orsakar värk och stelhet och kan ge bestående skador på leder, vilket sammantaget riskerar att medföra en betydande funktionsnedsättning.

Åtgärden avser en strukturerad sjuksköterskemottagning, definierad som planerad patientkontakt med inriktning på en eller flera av följande aktiviteter: patientutbildning, rådgivning, administrering av läkemedel, monitorering, samordning av vårdinsatser, information om levnadsvanor (till exempel alkohol, tobak, kost och motion) ledkonsultation (ledbedömningar), uppföljning, personcentrerad vård. Sjuksköterskemottagningen anpassas efter individens behov, och är ett komplement till sedvanligt omhändertagande.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

Vid reumatoid artrit eller psoriasisartrit ger strukturerad sjuksköterskemottagning definierad som planerad patientkontakt i jämförelse med sedvanligt omhändertagande med planerade läkarbesök och konsultation med sjuksköterska enbart vid behov

- troligen en större förbättring av patientkunskap enligt patient knowledge questionnaire (PKQ) efter ett år (medelvärdeskvot (ratio of means, RoM) 4,39, 95 % konfidensintervall (KI) 3,36 till 5,72)  $P < 0,001$  (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller liten förbättring av livskvalitet efter ett år enligt Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) (SMD -0,05, 95 % KI - 0,34 till 0,24) (låg tillförlitlighet)
- troligen en måttlig förbättring av livskvalitet enligt RAQoL efter två år (RoM 0,83, 95 % KI 0,75 till 0,92)  $P < 0,001$  (måttlig tillförlitlighet)
- troligen ingen eller liten smärtlindrande effekt enligt VAS efter ett år i de två största studierna (justerad medelskillnad -2,5, 95 % KI -10 till 5,2; estimerad skillnad i förändring -2,9, 95 % KI -8,0 till 2,1) och en måttlig smärtlindrande effekt i den minsta studien, (RoM 0,81, 95 % KI 0,74 till 0,89)  $P < 0,001$  (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller liten smärtlindrande effekt enligt VAS efter två år (estimerad skillnad i förändring -3,8, 95 % KI -8,9 till 1,2) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller liten effekt på fatigue enligt VAS efter ett år, (MD 3,3, 95 % KI - 5,1 till 12; estimerad skillnad i förändring -2,6, 95 % KI - 9,1 till 3,9) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller liten effekt på fatigue enligt VAS efter två år (estimerad skillnad i förändring -3,4, 95 % KI -10 till 3,2) (låg tillförlitlighet).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på self-efficacy enligt Arthritis Self-efficacy Scale (ASES) (mycket låg tillförlitlighet).

Det finns endast ett begränsat antal studier på patienter med psoriasisartrit.

### *Kommentar*

Det finns endast ett begränsat antal studier på patienter med psoriasisartrit. Av dessa var endast en studie relevant för vår frågeställning. Dock bedöms resultaten från studier på reumatoid artrit (RA) vara överförbara och har alltså bedömts ha relevans även för psoriasisartrit. Skillnaden i patientkunskap är kliniskt relevant, medan skillnaderna i livskvalitet mätt med sjukdomsspecifikt mått (RAQoL) är små till måttliga men potentiellt kliniskt relevanta. Skillnaderna i smärtlindring och fatigue är av osäker klinisk relevans.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Merparten av forskningen inom området är genomförd på RA. Två systematiska översikter bedömdes vara relevanta för frågeställning. De Thurah och



medarbetare från 2017 är den senaste publicerade av dessa och bedömdes vid granskning vara av medelhög kvalitet [1]. I SÖn identifierades 5 randomiserade kontrollerade studier (RCT) på personer med RA, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och polyartrit. 3 av dessa RCTer [2-4] rapporterar utfallsmått relevanta för frågeställningen och ingår i detta underlag. I två av studierna inkluderas endast patienter med RA [3, 4]. Översikten av Ndosi och medarbetare från 2011 ingår då den innehåller flera relevanta effektmått och bedömdes vara av hög kvalitet [5].

Slutsatserna baseras på 151 personer för patientkunskap, 191-372 personer för self-efficacy, 181-210 personer för livskvalitet, 70-469 personer för smärta och 191-372 personer för fatigue.

I en kompletterande sökning efter randomiserade kontrollerade studier och systematiska översikter identifierades ytterligare två randomiserade kontrollerade studier. En studie, Wang [6], uppvisar resultat av strukturerad sjuksköterskemottagning kring effektmåttet smärta och fatigue. I studien ingår 107 patienter i interventionsgruppen och 107 patienter i kontrollgruppen. Studien ingår dock inte i underlaget eftersom den inte har jämförbar population och är från Kina, vilket kan tänkas påverka överförbarheten. Populationen i studien har en lägre medelålder (43 år) och består till 92 procent av kvinnor. Ytterligare en svaghet är att enbart tvärsnittjämförelser redovisas, inte skillnad i förändring över tid mellan interventions- och kontrollgrupp.

Ytterligare en studie identifierades, Ndosi 2016 [7], men uppfyllde inte frågeställningen avseende kontrollgrupp och ingår därför inte i underlaget. I studien jämförs strukturerad sjuksköterskemottagning som kompletterats med patientutbildning med sedvanlig strukturerad sjuksköterskemottagning.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU januari-februari 2018. En ytterligare sökning efter systematiska översikter, randomiserade kontrollerade studier och observationsstudier gjordes av Socialstyrelsen juni 2019.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269 (SpA, PsA), 2758 (RA)	133
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	1 (PsA), 6 (RA)	5 (PsA, RA), 3 (PsA, AS)
Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0 (PsA), 2 (RA)	0

SpA=spondylartrit; PsA=psoriasisartrit, RA=reumatoid artrit, AS=ankyloserande spondyliit

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Patient knowledge Questionnaire (PKQ) efter 48 veckor	Self-efficacy (ASES)	Livskvalitet (RAQoL)	Smärta (VAS)	Fatigue (VAS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
de Thurah et al. 2017, [1]	SÖ inkl. 5 RCT (3 RCTer, Larsson, 2014, Primdahl, 2014 och Ndosi, 2014, har utfallsmått relevanta för frågeställningen och inkluderas i detta underlag, se nedan)	627 patienter varav RA (n=556)  (SPA (n=27), PsA (n=24), Undiff. Polyartrit (n=20))  medelålder 58.1 år 60.4% kvinnor Sjukdomsduration medelvärde 10.7 år DAS28 medelvärde 2.75	I: Strukturerad sjuksköterskemottagning med 12-24 månaders uppföljning (n=302)  K: Sedvanligt omhändertagande med planerade läkarbesök och konsultation med sjuksköterska enbart vid behov (n=312)						SÖ, Medelhög risk för bias.	P.g.a. brister i metaanalyserna används SÖn endast för att identifiera studier som är relevanta för frågeställningen.
Larsson, 2014 [2]	RCT	Patienter med reumatoid artrit (53-70%), odifferentierad artrit (2-6 %), odifferentierad spondylartrit (12-21 %), perifer psoriasisartrit (12-23 %)	I: n=47 K: n=50	Ej rapporterat.	Ej rapporterat.	Ej rapporterat.	Smärta enligt VAS, medelförändring från baslinjen (95 % KI) 12 månader: I: 0,98 (-4,74 till 6,69) K: 1,22 (-4,02 till 6,47)  I vs K: -0,24 (-7,89 till 7,40) P=0,95	Ej rapporterat.	Medelhög risk of bias	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Patient knowledge Questionnaire (PKQ) efter 48 veckor	Self-efficacy (ASES)	Livskvalitet (RAQoL)	Smärta (VAS)	Fatigue (VAS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Primdahl, 2014 [4]	RCT	Patienter med RA.	I: n=94 K: n=97	Ej rapporterat.	ASES-DK, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 1 år: I vs K: 19,72 (8,95 till 30,50) p=0,001  2 år: I vs K: 18,82 (8,07 till 29,57) p=0,001	Endast rapporterat SF-12.	Smärta enligt VAS, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 1 år: I vs K: -2,93 (-7,95 till 2,09)  2 år: I vs K: -3,84 (-8,88 till 1,21)	Fatigue enligt VAS, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 1 år: I vs K: -2,63 (-9,13 till 3,88)  2 år: I vs K: -3,41 (-9,96 till 3,15)	Låg risk för bias alla utfallsmått	Utfallsmåtten är hämtade från primärstudien
Ndosi, 2014 [3]	RCT	Patienter med RA.	I: n=91 K: n=90	Ej rapporterat	ASES, medelförändring från baslinjen (SD) 1 år: I: 2,10 (19,5) K: 5,54 (17,4)  I vs K SMD (95 % KI)*: -0,19 (-0,48 till 0,11)	RAQoL, medelförändring från baslinjen (SD) 1 år: I: -0,81 (6,61) K: -0,48 (6,85)  I vs K SMD (95 % KI)*: -0,05 (-0,34 till 0,24)	Smärta enligt VAS, medelförändring från baslinjen (SD) 1 år I: -1,91 (29,9) K: 2,78 (30,1)  I - K, justerad skillnad i medelvärde (95 % KI): -2,46 (-10,1 till 5,16)	Fatigue enligt VAS, medelförändring från baslinjen (SD) 1 år I: 1,31 (27,6) K: -1,94 (29,6)	Låg risk för bias alla utfallsmått	Utfallsmåtten är hämtade från primärstudien  *Från Thurah, 2017

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Patient knowledge Questionnaire (PKQ) efter 48 veckor	Self-efficacy (ASES)	Livskvalitet (RAQoL)	Smärta (VAS)	Fatigue (VAS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
								I vs K medelvärdeskillnad (95 % KI)*: 3,25 - 5,09 till 11,59)		
Ndosi et al. 2011[5]	SÖ inkl. 4 RCT	431 patienter med RA medelålder 57 år 75% kvinnor Sjukdomsduration medelvärde 8.3 år	I: Strukturerad sjuksköterskemottagning med 12-24 månaders uppföljning (181 patienter)  K: Sedvanligt omhändertagande med planerade läkarbesök och konsultation med sjuksköterska enbart vid behov (250 patienter)	Patientkunskap enligt PKQ efter 1 år *RoM 4.39 (95% CI 3.36 till 5.72) P=<0.001  <b>*For outcomes in which higher scores are desirable RoM &gt; 1 favours nurse-led care</b>		Livskvalitet enligt RAQoL efter 2 år **RoM 0.83 (95% KI 0.75 till 0.92) P<0.001 (interventionsgrupp 71, kontrollgruppen 139)  <b>** RoM 1=No effect, RoM &lt; 1 favours nurse-led care, RoM &gt;1 Favours usual care</b>	Smärta enligt VAS efter 1 år **RoM 0.81 (95% KI 0.74 till 0.89) P<0.001  <b>** RoM 1=No effect, RoM &lt; 1 favours nurse-led care, RoM &gt;1 Favours usual care</b>		SÖ, Låg risk för bias.	

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare, samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Medelvärdeskvot (RoM)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Patientkunskap enligt PKQ RoM > 1 favours nurse-led care	151 [5]	Ej rapporterat		Efter 1 år RoM 4,39 (95 % KI 3,36 till 5,72)	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Vissa brister kring: studiernas tillförlitlighet, publikationsbias som sammantaget ger ett avdrag
Self-efficacy enligt ASES	191-372 [1]	Ej rapporterat (Primdahl 2014, n=191)  Medelvärdesförändring från baslinjen: 5,54 (Ndosi, 2014, n=181)	Efter 1 år, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 19,72 (8,95 till 30,50) (1 studie, n=191)  Efter 1 år SMD (95 % KI): -0,19 (-0,48 till 0,11) (1 studie, n=181)  Efter 2 år, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 18,82 (8,07 till 29,57) (1 studie, n=191)		Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Heterogenitet (-2) Generellt avdrag (-1)	Stor skillnad i resultat mellan studierna. Brisande precision i den danska studien
Livskvalitet enligt (RAQoL)	181 [1], 210 [5]	Efter 1 år Medelvärdesförändring från	Efter 1 år	Efter 2 år RoM 0,83 (95 % KI 0,75 till 0,92)	Efter 1 år	Efter 1 år Överförbarhet (-1)	Efter 1 år Avdrag p.g.a. resultat från

Effektmått	Antal deltagare, samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Medelvärdeskvot (RoM)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
		baslinjen: 0,48 (Ndosi, 2014)  Efter 2 år Ej rapporterat	SMD (95 % KI): -0,05 (-0,34 till 0,24)  (1 studie, n=181)	RoM 1=No effect, RoM < 1 favours nurse-led care, RoM >1 Favours usual care	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○  Efter 2 år Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Precision (-1)  Efter 2 år Generellt avdrag (-1)	endast en studie.  Efter 2 år: Vissa brister kring: studiernas tillförlitlighet och överförbarhet som sammantaget ger ett avdrag
Smärta enligt VAS	191-469 [1], 70 [5]	Efter 1 år: Medelvärdesförändring från baslinjen: -2,78 (Ndosi, 2014), 1,22 (Larsson, 2014)  Efter 2 år: Ej rapporterat	Efter 1 år estimerad skillnad i förändring (95 % KI): -2,93 (-7,95 till 2,09) (1 studie, n=191)  justerad skillnad i medelvärde (95 % KI): (I-K): -2.46 (-10.1 till 5.16) (1 studie, n=181)  I vs K: -0,24 (-7,89 till 7,40) (1 studie, n=97)  Efter 2 år estimerad skillnad i förändring (95 % KI)	Efter 1 år RoM 0,81 (95 % KI, 0,74 till 0,89)  RoM 1=No effect, RoM < 1 favours nurse-led care, RoM >1 Favours usual care	Efter 1 år Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○  Efter 2 år Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Efter 1 år Generellt avdrag(-1)  Efter 2 år Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Efter 2 år, endast en studie.

Effektmått	Antal deltagare, samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Medelvärdeskvot (RoM)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			I vs K: -3,84 (-8,88 till 1,21) (1 studie, n=191)				
Fatigue enligt VAS	191-372 [1],	Efter 1 år: Medelvärdesförändring från baslinjen: 1,94 (Ndosi, 2014)  Efter 2 år: Ej rapporterat	Efter 1 år estimerad skillnad i förändring (95 % KI): -2,63 (-9,13 till 3,88) (1 studie, n=191)  I - K, medelvärdeskillnad (95 % KI)*: 3,25 (-5,09 till 11,59) (1 studie, n=181)  Efter 2 år, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) I vs K: -3,41 (-9,96 till 3,15) (1 studie, n=191)		Efter 1 år Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○  Efter 2 år Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Efter 1 år Överensstämmelse (-1) Precision (-1)  Efter 2 år Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Efter 2 år, endast en studie.  Vissa brister kring: studiens tillförlitlighet men inte tillräckligt för att ge avdrag



## Litteratursökning

Databas: CINAHL Databasleverantör: EBSCO Datum: 2019-06-05

Ämne: P2.0, S2.0, R2.0

Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med RA, psoriasisartrit och spondylartrit

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MH/FT	(MH "Arthritis, Psoriatic") OR (MH "Arthritis, Rheumatoid") OR (MH "Spondylarthritis") OR TI ( "psoriatic arthr*" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthr*" OR "rheumatoid arthritis" OR RA OR "spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*) OR AB ( "psoriatic arthr*" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthr*" OR "rheumatoid arthritis" OR RA OR "spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*)	30311
2.		TI ( "Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation" ) OR AB ( "Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation" )	7563
3.		TI ( Nurse* AND ("Rheumatology clinic*" OR "outpatient clinic*" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred OR clinic* OR education OR monitoring OR administration) ) OR AB ( Nurse* AND ("Rheumatology clinic*" OR "outpatient clinic*" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred OR clinic* OR education OR monitoring OR administration) )	82236
4.		2 OR 3	87126
5.		1-3 AND	222
6.		5 AND (Systematic Reviews OR Meta-Analysis)	9
7.	FT	5 AND random* Published Date: 2016-	14
8.		(MH "Arthritis, Psoriatic") OR (MH "Spondylarthritis") OR TI ( "psoriatic arthr*" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthr*" OR "spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*) OR AB ( "psoriatic arthr*" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthr*" OR "spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*)	4254
9.		4 AND 8	22

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-06-11

Ämne: P2.0, S2.0, R2.0

Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med RA, psoriasisartrit och spondylartrit

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MH/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees OR MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees OR MeSH descriptor: [Spondylarthritis] explode all trees OR ("psoriatic arthritis" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthritis" OR "rheumatoid arthritis" OR RA OR "spinal arthritis" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*):ti,ab,kw	19969

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-06-11

Ämne: P2.0, S2.0, R2.0

Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med RA, psoriasisartrit och spondylartrit

2.	FT	("Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation");ti,ab,kw	1533
3.	FT	(Nurse* AND ("Rheumatology clinic" OR "outpatient clinic" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred));ti,ab,kw	728
4.		2 OR 3	2144
5.		1 AND 4	<b>87</b>
			<b>CENTRAL 87</b>

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-06-05

Ämne: P2.0, S2.0, R2.0

Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med RA, psoriasisartrit och spondylartrit

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis"[Majr:NoExp] OR Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab] OR "Spondylarthritis"[Mesh] OR spinal arthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylarthrit*[tiab] OR arthritis[ti]	210161
2.	Mesh/FT	"Practice Patterns, Nurses"[Mesh] OR nurse-led[tiab] OR nursing management[ti] OR nursing consultation*[ti]	6602
3.	Mesh/FT	("Nursing"[Majr] OR "Nursing Care"[Majr] OR "Nurse's Role"[Mesh] OR "Nursing Services"[Mesh] OR "Nurse Specialists"[Majr] OR nursing[tiab] OR nurse*[tiab]) AND ("Patient-Centered Care"[Mesh] OR patient-centered[tiab] OR person-centered[tiab] OR person-centred[tiab] OR rheumatology clinic*[tiab] OR outpatient clinic*[tiab] OR clinic*[ti] OR monitoring[tiab] OR education[tiab] OR information[ti] OR administration[tiab])	112894
4.		2 OR 3	117469
5.		1-3 AND	339
6.		Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis	<b>8</b>
7.		Filters activated: Randomized Controlled Trial,	<b>8</b>
8.	Mesh/FT	Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab] OR "Spondylarthritis"[Mesh] OR spinal arthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylarthrit*[tiab]	29265
9.		4 AND 8; English	<b>24</b>

## Referenser

1. de Thurah, A, Esbensen, BA, Roelsgaard, IK, Frandsen, TF, Primdahl, J. Efficacy of embedded nurse-led versus conventional physician-led follow-up in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2017; 3(2):e000481.

2. Larsson, I, Fridlund, B, Arvidsson, B, Teleman, A, Bergman, S. Randomized controlled trial of a nurse-led rheumatology clinic for monitoring biological therapy. *J Adv Nurs*. 2014; 70(1):164-75.
3. Ndosi, M, Lewis, M, Hale, C, Quinn, H, Ryan, S, Emery, P, et al. The outcome and cost-effectiveness of nurse-led care in people with rheumatoid arthritis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(11):1975-82.
4. Primdahl, J, Sorensen, J, Horn, HC, Petersen, R, Horslev-Petersen, K. Shared care or nursing consultations as an alternative to rheumatologist follow-up for rheumatoid arthritis outpatients with low disease activity--patient outcomes from a 2-year, randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(2):357-64.
5. Ndosi, M, Vinall, K, Hale, C, Bird, H, Hill, J. The effectiveness of nurse-led care in people with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2011; 48(5):642-54.
6. Wang, J, Zou, X, Cong, L, Liu, H. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of nurse-led care in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A randomized trial comparing with rheumatologist-led care. *International journal of nursing practice*. 2018; 24(1).
7. Ndosi, M, Johnson, D, Young, T, Hardware, B, Hill, J, Hale, C, et al. Effects of needs-based patient education on self-efficacy and health outcomes in people with rheumatoid arthritis: a multicentre, single blind, randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):1126-32.

Rad: S2:0

Tillstånd: Axial spondylartrit

Åtgärd: Strukturerad sjuksköterskemottagning med samordnade vårdinsatser

Prioritet

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Enligt experter ökar åtgärden också patientens livskvalitet och kunskap om sjukdomen. Kunskapen om åtgärdens effekt är dock mindre för den aktuella patientgruppen än för patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit.

Kommentar: Åtgärden är ett komplement till det sedvanliga omhändertagandet.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Inflammatorisk ryggsjukdom (spondylartrit) är ett samlingsbegrepp för flera olika kroniska sjukdomstillstånd (exempelvis ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och isolerad sakroilit) där inflammation påverkar och ger smärta i ryggens leder och ligament (inflammatorisk ryggsmärta), ibland påverkas även perifera leder eller andra organ. Vid påverkan av ryggen benämns tillståndet *axial* spondylartrit. Sjukdomen förvärras med tiden, med tilltagande smärta och stelhet, och kan med tiden ge strukturella förändringar och skelettförändringar i rygg och höft. När inskränkt rörlighet i ryggen samt strukturella förändringar (vanligen i sakroiliakalederna) har uppstått benämns sjukdomen ankyloserande spondylit (AS, tidigare Bechterews sjukdom). I tidigare stadier av sjukdomen, innan strukturella förändringar syns med röntgen, benämns sjukdomen icke-radiografisk axial spondylartrit.

Åtgärden avser en strukturerad sjuksköterskemottagning, definierad som planerad patientkontakt med inriktning på en eller flera av följande aktiviteter: patientutbildning, rådgivning, administrering av läkemedel, monitorering, samordning av vårdinsatser, information om levnadsvanor (till exempel alkohol, tobak, kost och motion), ledkonsultation (ledbedömningar), uppföljning och personcentrerad vård. Sjuksköterskemottagningen anpassas efter individens behov, och är ett komplement till sedvanligt omhändertagande.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid axial spondylartrit ger strukturerad sjuksköterskemottagning definierad som planerad patientkontakt i jämförelse med sedvanligt omhändertagande med planerade läkarbesök och konsultation med sjuksköterska enbart vid behov

- möjligen en större förbättring av patientkunskap enligt patient knowledge questionnaire (PKQ) efter ett år (medelvärdeskvot (ratio of means, RoM) 4,39, 95 % konfidensintervall (KI) 3,36 till 5,72)  $P < 0,001$  (låg tillförlitlighet)
- troligen en måttlig förbättring av livskvalitet enligt RAQoL efter två år (RoM 0,83, 95 % KI 0,75 till 0,92)  $P < 0,001$  (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller liten smärtlindrande effekt enligt VAS efter ett år i de två största studierna (justerad medelskillnad -2,5, 95 % KI -10 till 5,2; estimerad skillnad i förändring -2,9, 95 % KI -8,0 till 2,1) och en måttlig smärtlindrande effekt i den minsta studien, (RoM 0,81, 95 % KI 0,74 till 0,89)  $P < 0,001$  (låg tillförlitlighet).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på self-efficacy enligt Arthritis Self-efficacy Scale (ASES), livskvalitet (RAQoL) efter 1 år, smärta efter 2 år eller fatigue (mycket låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Det finns endast ett begränsat antal studier på patienter med axial spondylartrit. Av dessa var endast en studie relevant för vår frågeställning. Dock bedöms resultaten från studier på reumatoid artrit (RA) vara överförbara och har alltså bedömts ha relevans även för axial spondylartrit. Detta gäller särskilt patientkunskap där skillnaden bedöms ha klinisk relevans. Skillnader i livskvalitet mätt med RAQoL samt smärtlindring är av osäker klinisk relevans för patienter med axial spondylartrit.

*Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*  
Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Merparten av forskningen inom området är genomförd på RA. Två systematiska översikter bedömdes vara relevanta för frågeställning. De Thurah och medarbetare från 2017 är den senaste publicerade av dessa och bedömdes vid granskning vara av medelhög kvalitet [1]. I SÖn identifierades 5 randomiserade kontrollerade studier (RCT) på personer med RA, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och polyartrit. Tre av dessa RCTer [2-4] rapporterar utfallsmått relevanta för frågeställningen och ingår i detta underlag. I två av studierna inkluderas endast patienter med RA [3, 4]. Översikten av Ndosi och medarbetare från 2011 ingår då den innehåller flera relevanta effektmått och bedömdes vara av hög kvalitet [5].

Slutsatserna baseras på 151 personer för patientkunskap, 191-372 personer för self-efficacy, 181-210 personer för livskvalitet, 70-469 personer för smärta och 191-372 personer för fatigue.

I en kompletterande sökning efter randomiserade kontrollerade studier och systematiska översikter identifierades ytterligare två randomiserade kontrollerade studier. I en av studierna, Wang [6], är populationen RA och den uppvisar resultat av strukturerad sjuksköterskemottagning kring effektmåttet smärta och fatigue. I studien ingår 107 patienter i interventionsgruppen och 107 patienter i kontrollgruppen. Studien ingår dock inte i underlaget eftersom den inte har jämförbar population och är från Kina, vilket kan tänkas påverka överförbarheten. Populationen i studien har en lägre medelålder (43 år) och

består till 92 procent av kvinnor. Ytterligare en svaghet är att enbart tvärsnittsjämförelser redovisas, inte skillnad i förändring över tid mellan interventions- och kontrollgrupp.

Ytterligare en studie identifierades, Ndosi 2016 [7], men uppfyllde inte frågeställningen avseende kontrollgrupp och ingår därför inte i underlaget. I studien jämförs strukturerad sjuksköterskemottagning som kompletteras med patientutbildning med sedvanlig strukturerad sjuksköterskemottagning.

#### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

En systematisk litteratursökning utfördes av SBU januari-februari 2018. En ytterligare sökning efter systematiska översikter, randomiserade kontrollerade studier och observationsstudier gjordes av Socialstyrelsen juni 2019. Ytterligare en litteratursökning för perioden juni 2019 – mars 2020 genomfördes i mars 2020.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)	Antal (kompletterande sökning mars 2020)
Studier som granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269 (SpA, PsA), 2758 (RA)	133	3
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	1 (SpA), 6 (RA)	5 (PsA, RA), 3 (PsA, AS)	0
Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0 (SpA), 2 (RA) (3 RCTer relevanta)	0	0

SpA=spondylartrit; PsA=psoriasisartrit, RA=reumatoid artrit, AS=ankyloserande spondylit

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Patient knowledge Questionnaire (PKQ) efter 48 veckor	Self-efficacy (ASES)	Livskvalitet (RAQoL)	Smärta (VAS)	Fatigue (VAS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
de Thurah et al. 2017, [1]	SÖ inkl. 5 RCT (3 RCTer, Larsson, 2014, Primdahl, 2014 och Ndosi, 2014, har utfallsmått relevanta för frågeställningen och inkluderas i detta underlag, se nedan)	627 patienter varav RA (n=556)  (SPA (n=27), PsA (n=24), Undiff. Polyartrit (n=20))  medelålder 58.1 år 60.4% kvinnor Sjukdomsduration medelvärde 10.7 år DAS28 medelvärde 2.75	I: Strukturerad sjuksköterskemottagning med 12-24 månaders uppföljning (n=302)  K: Sedvanligt omhändertagande med planerade läkarbesök och konsultation med sjuksköterska enbart vid behov (n=312)						SÖ, Medelhög risk för bias.	P.g.a. brister i metaanalyserna används SÖn endast för att identifiera studier som är relevanta för frågeställningen.
Larsson, 2014 [2]	RCT	Patienter med reumatoid artrit (53-70%), odifferentierad artrit (2-6 %), odifferentierad spondylartrit (12-21 %), perifer psoriasisartrit (12-23 %)	I: n=47 K: n=50	Ej rapporterat.	Ej rapporterat.	Ej rapporterat.	Smärta enligt VAS, medelförändring från baslinjen (95 % KI) 12 månader: I: 0,98 (-4,74 till 6,69) K: 1,22 (-4,02 till 6,47)  I vs K: -0,24 (-7,89 till 7,40) P=0,95	Ej rapporterat.	Medelhög risk of bias	



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Patient knowledge Questionnaire (PKQ) efter 48 veckor	Self-efficacy (ASES)	Livskvalitet (RAQoL)	Smärta (VAS)	Fatigue (VAS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Primdahl, 2014 [4]	RCT	Patienter med RA.	I: n=94 K: n=97	Ej rapporterat.	ASES-DK, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 1 år: I vs K: 19,72 (8,95 till 30,50) p=0,001  2 år: I vs K: 18,82 (8,07 till 29,57) p=0,001	Endast rapporterat SF-12.	Smärta enligt VAS, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 1 år: I vs K: -2,93 (-7,95 till 2,09)  2 år: I vs K: -3,84 (-8,88 till 1,21)	Fatigue enligt VAS, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 1 år: I vs K: -2,63 (-9,13 till 3,88)  2 år: I vs K: -3,41 (-9,96 till 3,15)	Låg risk för bias alla utfallsmått	Utfallsmåtten är hämtade från primärstudien
Ndosi, 2014 [3]	RCT	Patienter med RA.	I: n=91 K: n=90	Ej rapporterat	ASES, medelförändring från baslinjen (SD) 1 år: I: 2,10 (19,5) K: 5,54 (17,4)  I vs K SMD (95 % KI)*: -0,19 (-0,48 till 0,11)	RAQoL, medelförändring från baslinjen (SD) 1 år: I: -0,81 (6,61) K: -0,48 (6,85)  I vs K SMD (95 % KI)*: -0,05 (-0,34 till 0,24)	Smärta enligt VAS, medelförändring från baslinjen (SD) 1 år I: -1,91 (29,9) K: 2,78 (30,1)  I - K, justerad skillnad i medelvärde (95 % KI): -2,46 (-10,1 till 5,16)	Fatigue enligt VAS, medelförändring från baslinjen (SD) 1 år I: 1,31 (27,6) K: -1,94 (29,6)	Låg risk för bias alla utfallsmått	Utfallsmåtten är hämtade från primärstudien  *Från Thurah, 2017

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Patient knowledge Questionnaire (PKQ) efter 48 veckor	Self-efficacy (ASES)	Livskvalitet (RAQoL)	Smärta (VAS)	Fatigue (VAS)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Ndotsi et al. 2011[5]	SÖ inkl. 4 RCT	431 patienter med RA medelålder 57 år 75% kvinnor Sjukdomsduration medelvärde 8.3 år	I: Strukturerad sjuksköterskemottagning med 12-24 månaders uppföljning (181 patienter)  K: Sedvanligt omhändertagande med planerade läkarbesök och konsultation med sjuksköterska enbart vid behov (250 patienter)	Patientkunskap enligt PKQ efter 1 år *RoM 4.39 (95% CI 3.36 till 5.72) P=<0.001  <b>*For outcomes in which higher scores are desirable RoM &gt; 1 favours nurse-led care</b>		Livskvalitet enligt RAQoL efter 2 år **RoM 0.83 (95% KI 0.75 till 0.92) P<0.001 (interventionsgrupp 71, kontrollgruppen 139)  <b>** RoM 1=No effect, RoM &lt; 1 favours nurse-led care, RoM &gt;1 Favours usual care</b>	Smärta enligt VAS efter 1 år **RoM 0.81 (95% KI 0.74 till 0.89) P<0.001  <b>** RoM 1=No effect, RoM &lt; 1 favours nurse-led care, RoM &gt;1 Favours usual care</b>	I vs K medelvärdeskillnad (95 % KI)*: 3,25 - 5,09 till 11,59)	SÖ, Låg risk för bias.	

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare, samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Medelvärdeskvot (RoM)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Patientkunskap enligt PKQ RoM > 1 favours nurse-led care	151 [5]	Ej rapporterat		Efter 1 år RoM 4,39 (95 % KI 3,36 till 5,72)	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Generellt avdrag (-1) Överförbarhet (-1)	Vissa brister kring: studiernas tillförlitlighet, publikationsbias som sammantaget ger ett avdrag. Avdrag p.g.a. att populationen i studierna inte motsvarar den i vår frågeställning.
Self-efficacy enligt ASES	191-372 [1]	Ej rapporterat (Primdahl 2014, n=191)  Medelvärdesförändring från baslinjen: 5,54 (Ndosi, 2014, n=181)	Efter 1 år, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) 19,72 (8,95 till 30,50) (1 studie, n=191)  Efter 1 år SMD (95 % KI): -0,19 (-0,48 till 0,11) (1 studie, n=181)  Efter 2 år, estimerad skillnad i förändring (95 % KI)		Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Heterogenitet (-2) Generellt avdrag (-1) Överförbarhet (-1)	Stor skillnad i resultat mellan studierna. Brisande precision i den danska studien. Avdrag p.g.a. att populationen i studierna inte motsvarar den i vår frågeställning.

Effektmått	Antal deltagare, samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Medelvärdeskvot (RoM)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			18,82 (8,07 till 29,57) (1 studie, n=191)				
Livskvalitet enligt (RAQoL)	181 [1], 210 [5]	Efter 1 år Medelvärdesförändring från baslinjen: 0,48 (Ndosi, 2014)  Efter 2 år Ej rapporterat	Efter 1 år SMD (95 % KI): -0,05 (-0,34 till 0,24) (1 studie, n=181)	Efter 2 år RoM 0,83 (95 % KI 0,75 till 0,92)  RoM 1=No effect, RoM < 1 favours nurse-led care, RoM >1 Favours usual care	Efter 1 år Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○  Efter 2 år Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Efter 1 år Överförbarhet (-2) Precision (-1)  Efter 2 år Överförbarhet (-1)	Avdrag p.g.a. att populationen i studierna inte motsvarar den i vår frågeställning.  Efter 1 år Avdrag p.g.a. resultat från endast en studie.
Smärta enligt VAS	191-469 [1], 70 [5]	Efter 1 år: Medelvärdesförändring från baslinjen: -2,78 (Ndosi, 2014), 1,22 (Larsson, 2014)  Efter 2 år: Ej rapporterat	Efter 1 år estimerad skillnad i förändring (95 % KI): -2,93 (-7,95 till 2,09) (1 studie, n=191)  justerad skillnad i medelvärde (95 % KI): (I-K): -2.46 (-10.1 till 5.16) (1 studie, n=181)  I vs K: -0,24 (-7,89 till 7,40) (1 studie, n=97)	Efter 1 år RoM 0,81 (95 % KI, 0,74 till 0,89)  RoM 1=No effect, RoM < 1 favours nurse-led care, RoM >1 Favours usual care	Efter 1 år Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○  Efter 2 år Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Efter 1 år Generellt avdrag(-1) Överförbarhet (-1)  Efter 2 år Överförbarhet (-2) Precision (-1)	Avdrag p.g.a. att populationen i studierna inte helt motsvarar den i vår frågeställning.  Efter 2 år, endast en studie.

Effektått	Antal deltagare, samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Medelvärdeskvot (RoM)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			Efter 2 år estimerad skillnad i förändring (95 % KI) I vs K: -3,84 (-8,88 till 1,21) (1 studie, n=191)				
Fatigue enligt VAS	191-372 [1],	Efter 1 år: Medelvärdesförändring från baslinjen: 1,94 (Ndosi, 2014)  Efter 2 år: Ej rapporterat	Efter 1 år estimerad skillnad i förändring (95 % KI): -2,63 (-9,13 till 3,88) (1 studie, n=191)  I - K, medelvärdeskillnad (95 % KI)*: 3,25 (-5,09 till 11,59) (1 studie, n=181)  Efter 2 år, estimerad skillnad i förändring (95 % KI) I vs K: -3,41 (-9,96 till 3,15) (1 studie, n=191)		Efter 1 år Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○  Efter 2 år Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Efter 1 år Överensstämmelse (-1) Precision (-1) Överförbarhet (-1)  Efter 2 år Överförbarhet (-2) Precision (-1)	Avdrag p.g.a. att populationen i studierna inte motsvarar den i vår frågeställning.  Efter 2 år, endast en studie.  Vissa brister kring: studiens tillförlitlighet men inte tillräckligt för att ge avdrag

## Litteratursökning

Databas: CINAHL Databasleverantör: EBSCO Datum: 2019-06-05

Ämne: P2.0, S2.0, R2.0

Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med RA, psoriasisartrit och spondylartrit

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MH/FT	(MH "Arthritis, Psoriatic") OR (MH "Arthritis, Rheumatoid") OR (MH "Spondylarthritis") OR TI ( "psoriatic arthr*" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthr*" OR "rheumatoid arthritis" OR RA OR "spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*) OR AB ( "psoriatic arthr*" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthr*" OR "rheumatoid arthritis" OR RA OR "spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*)	30311
2.		TI ( "Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation" ) OR AB ( "Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation" )	7563
3.		TI ( Nurse* AND ("Rheumatology clinic*" OR "outpatient clinic*" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred OR clinic* OR education OR monitoring OR administration) ) OR AB ( Nurse* AND ("Rheumatology clinic*" OR "outpatient clinic*" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred OR clinic* OR education OR monitoring OR administration) )	82236
4.		2 OR 3	87126
5.		1-3 AND	222
6.		5 AND (Systematic Reviews OR Meta-Analysis)	9
7.	FT	5 AND random* Published Date: 2016-	14
8.		(MH "Arthritis, Psoriatic") OR (MH "Spondylarthritis") OR TI ( "psoriatic arthr*" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthr*" OR "spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*) OR AB ( "psoriatic arthr*" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthr*" OR "spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*)	4254
9.		4 AND 8	22

Uppdatering 2020-03-03

Ämne: S2.0

Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med spondylartrit

1.		(MH "Spondylarthritis") OR TI ("spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*) OR AB ("spinal arthrit*" OR spondyloarthrit* OR spondylarthritis*)	1907
2.		TI ( "Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation" ) OR AB ( "Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation" )	8637
3.		TI ( Nurse* AND ("Rheumatology clinic*" OR "outpatient clinic*" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred OR clinic* OR education OR monitoring OR	90599

	administration) ) OR AB ( Nurse* AND ("Rheumatology clinic*" OR "outpatient clinic*" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred OR clinic* OR education OR monitoring OR administration) )	
4.	11 OR 12	96160
5.	10 AND 13	<b>5</b>
6.	Published date 2019-06-01	<b>0</b>

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-06-11**

**Ämne: P2.0, S2.0, R2.0**

**Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med RA, psoriasisartrit och spondylartrit**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MH/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees OR MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees OR MeSH descriptor: [Spondylarthritis] explode all trees OR ("psoriatic arthritis" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthritis" OR "rheumatoid arthritis" OR RA OR "spinal arthritis" OR spondyloarthritis* OR spondylarthritis*):ti,ab,kw	19969
2.	FT	("Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation"):ti,ab,kw	1533
3.	FT	(Nurse* AND ("Rheumatology clinic" OR "outpatient clinic" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred)):ti,ab,kw	728
4.		2 OR 3	2144
5.		1 AND 4	<b>87</b>
			<b>CENTRAL 87</b>

**Uppdatering 2020-03-02**

**Ämne: S2.0**

**Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med RA, psoriasisartrit och spondylartrit**

6.	MH/FT	MeSH descriptor: [Spondylarthritis] explode all trees OR "spinal arthritis" OR spondyloarthritis* OR spondylarthritis*):ti,ab,kw	1829
7.	FT	("Nurse-led" OR "nursing management" OR "nursing consultation"):ti,ab,kw	483
8.	FT	(Nurse* AND ("Rheumatology clinic" OR "outpatient clinic" OR patient-centered OR person-centered OR person-centred OR patient-centred)):ti,ab,kw	1064
9.		7 OR 8	1519
10.		6 AND 9	<b>5</b>
11.		Filters: Publication date from 2019-06-01	<b>CENTRAL 0</b>

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-06-05**

**Ämne: P2.0, S2.0, R2.0**

**Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med RA, psoriasisartrit och spondylartrit**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis"[Majr:NoExp] OR Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab] OR "Spondylarthritis"[Mesh] OR spinal arthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylarthrit*[tiab] OR arthrit[ti]	210161
2.	Mesh/FT	"Practice Patterns, Nurses"[Mesh] OR nurse-led[tiab] OR nursing management[ti] OR nursing consultation*[ti]	6602
3.	Mesh/FT	("Nursing"[Majr] OR "Nursing Care"[Majr] OR "Nurse's Role"[Mesh] OR "Nursing Services"[Mesh] OR "Nurse Specialists"[Majr] OR nursing[tiab] OR nurse*[tiab]) AND ("Patient-Centered Care"[Mesh] OR patient-centered[tiab] OR person-centered[tiab] OR person-centred[tiab] OR rheumatology clinic*[tiab] OR outpatient clinic*[tiab] OR clinic*[ti] OR monitoring[tiab] OR education[tiab] OR information[ti] OR administration[tiab])	112894
4.		2 OR 3	117469
5.		1-3 AND	339
6.		Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis	<b>8</b>
7.		Filters activated: Randomized Controlled Trial,	<b>8</b>
8.	Mesh/FT	Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab] OR "Spondylarthritis"[Mesh] OR spinal arthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylarthrit*[tiab]	29265
9.		4 AND 8; English	<b>24</b>
<hr/>			
<b>Uppdatering 2020-03-03</b>			
<b>Ämne: S2.0</b>			
<b>Strukturerad sjuksköterskemottagning för patienter med spondylartrit</b>			
10.	Mesh/FT	"Spondylarthritis"[Mesh] OR spinal arthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylarthrit*[tiab] OR arthrit[ti]	27062
11.		"Practice Patterns, Nurses"[Mesh] OR nurse-led[tiab] OR nursing management[ti] OR nursing consultation*[ti]	7082
12.		("Nursing"[Majr] OR "Nursing Care"[Majr] OR "Nurse's Role"[Mesh] OR "Nursing Services"[Mesh] OR "Nurse Specialists"[Majr] OR nursing[tiab] OR nurse*[tiab]) AND ("Patient-Centered Care"[Mesh] OR patient-centered[tiab] OR person-centered[tiab] OR person-centred[tiab] OR rheumatology clinic*[tiab] OR outpatient clinic*[tiab] OR clinic*[ti] OR monitoring[tiab] OR education[tiab] OR information[ti] OR administration[tiab])	118182
13.		11 OR 12	123081
14.		10 AND 13	<b>31</b>
15.		Filters activated: Publication date from 2019/06/01	<b>3</b>



## Referenser

1. de Thurah, A, Esbensen, BA, Roelsgaard, IK, Frandsen, TF, Primdahl, J. Efficacy of embedded nurse-led versus conventional physician-led follow-up in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2017; 3(2):e000481.
2. Larsson, I, Fridlund, B, Arvidsson, B, Teleman, A, Bergman, S. Randomized controlled trial of a nurse-led rheumatology clinic for monitoring biological therapy. *J Adv Nurs*. 2014; 70(1):164-75.
3. Ndosu, M, Lewis, M, Hale, C, Quinn, H, Ryan, S, Emery, P, et al. The outcome and cost-effectiveness of nurse-led care in people with rheumatoid arthritis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(11):1975-82.
4. Primdahl, J, Sorensen, J, Horn, HC, Petersen, R, Horslev-Petersen, K. Shared care or nursing consultations as an alternative to rheumatologist follow-up for rheumatoid arthritis outpatients with low disease activity--patient outcomes from a 2-year, randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(2):357-64.
5. Ndosu, M, Vinnall, K, Hale, C, Bird, H, Hill, J. The effectiveness of nurse-led care in people with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2011; 48(5):642-54.
6. Wang, J, Zou, X, Cong, L, Liu, H. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of nurse-led care in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A randomized trial comparing with rheumatologist-led care. *International journal of nursing practice*. 2018; 24(1).
7. Ndosu, M, Johnson, D, Young, T, Hardware, B, Hill, J, Hale, C, et al. Effects of needs-based patient education on self-efficacy and health outcomes in people with rheumatoid arthritis: a multicentre, single blind, randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):1126-32.

Rad: R2:1

Tillstånd: Reumatoid artrit eller psoriasisartrit med nedsatt funktion i händerna

Åtgärd: Strukturerad individanpassad handträning med handledning

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en liten men kliniskt relevant effekt, som innebär en stor nytta för patienten.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit (RA) påverkar ofta handfunktionen negativt redan tidigt i sjukdomsutvecklingen. Perifert ledengagemang inklusive en påverkad handfunktion förekommer även vid psoriasisartrit (PsA). Smärta, stelhet och svullnader i fingerleder och handleder är vanligt vid RA och PsA, och leder ofta till minskad rörlighet, muskelsvaghet inklusive handkraft och en försämrad handfunktion i stort. Även om medicinering förbättrar handfunktionen så kvarstår ofta en påverkad handfunktion som försvårar möjligheten att fungera i det dagliga livet. Handträning är en vanligt förekommande åtgärd inom reumatologisk rehabilitering för att öka rörlighet, muskelstyrka, handfunktion och aktivitetsförmåga i dagliga livet. Åtgärden innefattar strukturerad individanpassad handträning, initialt under handledning, inklusive rörlighetsträning och motståndsträning av styrka eller uthållighet.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid reumatoid artrit eller psoriasisartrit ger en strukturerad individanpassad handträning som initieras under handledning och innehåller rörlighetsträning och motståndsträning jämfört med sedvanlig behandling

- troligen en liten förbättring av handfunktion efter 4 månader enligt Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ), medelvärdeskillnad (MD) 4,71 MHQ, 95 % konfidensintervall (KI) (2,32 till 7,11) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en liten förbättring av handfunktion efter 12 månader enligt MHQ (MD 4,28 MHQ, 95 % KI 1,49 till 7,06) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en liten förbättring av handkraft i Newton (N) efter 4 månader, (MD 9,29 N, 95 % KI 2,01 till 16,57) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen ingen eller en liten förbättring av handkraft (N) efter 12 månader, (MD 6,41 N, 95 % KI -1,87 till 14,70) (måttlig tillförlitlighet).

## Kommentar

Medelskillnaden i förbättring av handfunktion eller handkraft mellan de som får sedvanlig behandling och de som får handträning är liten till måttlig, men kliniskt relevant.

I Williams et al [1] påpekas att personer med RA som får handledd handträning som start, innan den övergår till eller i kombination med hemträningsprogram har en ökad följsamhet till träningsprogrammet efter 4 månader.

## *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

## *Vilka studier ingår i granskningen?*

Merparten av forskningen inom området är genomförd på reumatoid artrit (RA). Fyra systematiska översikter bedömdes vara relevanta för frågeställningen. I en av översikterna [2] är populationen inflammatorisk artrit generellt med argumentationen att resultaten av exempelvis handträning är överförbart mellan exempelvis RA och PsA. Grundat i det argumentet har underlaget baserats på Williams och medarbetare [1] är den senast publicerade och bedömdes vid en granskning att vara av hög kvalitet.

Williams och medarbetare inkluderade sju publicerade studier, alla RCT eller quasi-RCT där handträning jämfördes med sedvanlig behandling utan träning. I SÖ:ns sju studier ingick totalt 841 personer med RA i åldersspannet 20-94 år. För de sju olika ingående studierna fanns en spridning gällande utfallsmått, upplägg av intervention och uppföljningstid. En av de ingående studierna, Lamb och medarbetare [3], sammanföll med kunskapsunderlagets frågeställning gällande utfallsmått och uppföljningstid. Därför har enbart Lamb och medarbetare [3] använts till det här kunskapsunderlaget. Inga ytterligare pågående studier har identifierats.

## *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

## *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

En systematisk litteratursökning inom området RA och PsA utfördes av SBU januari och februari 2018. Inom PsA identifierades ingen specifik studie inom området. Inom artrit och specifik RA identifierades tre översikter fram till 2016 varav två ansågs vara relevanta för aktuell frågeställning. En ytterligare sökning gjordes av Socialstyrelsen 24 maj 2019 då ingen ytterligare studie för PsA identifierades men en ytterligare SÖ gällande RA (publicerad 2018). Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompleterande sökning)
Studier som granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269 (PsA), 2758 (RA)	51
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	0 (PsA), 3 (RA)	1
Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	1 (RA)

## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Handfunktion (båda händerna) enligt the Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) 0-100 poäng (4 månader)	Handfunktion efter 12 månader (MHQ) (12 månader)	Handkraft i Newton (medelvärde helhandsgrepp båda händerna) (4 månader)	Handkraft i Newton (medelvärde helhandsgrepp båda händerna) (12 månader)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Lamb 2015, [3]	RCT	490 deltagare i UK varav 374 kvinnor i åldern 18 och äldre. Deltagarna hade en kriteriediagnostiserad RA med smärta och påverkad handfunktion. De hade antingen med stabil DMARD-behandling (> 3 mån, inklusive biologiska läkemedel) eller inga DMARDs alls.	I: 7 rörlighetsövningar (1 set x 5 repetitioner), progression med ökat antal repetitioner (max 10) och ökad uthållighet i varje övning (max 10 sek).  4 styrkeövningar (1 set x 10 reps) x 10 med initialt motstånd skattat som 3-4 på en B10-gradig Borgskala. Gradvis ökande antal repetitioner och motstånd utifrån Borgskalan.  6 handledda sessioner av vilka 5 med utförande av övningar. Däremellan daglig träning i hemmet utifrån programmet. Programmet	Förbättring I I-gruppen jmf med K-gruppen mean difference (MD) 4,71 poäng. 95% KI 2,32-7,11  Medelvärdesförändring från baseline I: 8,73 KI 6,83-10,64 K: 4,04 KI 2,17-5,91	Förbättring I I-gruppen jmf med K-gruppen mean difference (MD) 4,28 poäng. 95% KI 1,49; 7,06  Medelvärdesförändring från baseline I: 7,93 KI 5,98-9,88 K: 3,56 KI 1,45-5,68	Förbättring I I-gruppen jmf med K-gruppen mean difference (MD) 9,29 N. 95% KI 2,01 – 16,57  Medelvärdesförändring från baseline I: 15,55 KI 10,17-20,93 K: 7,35 KI 2,43-12,28	Förbättring I I-gruppen jmf med K-gruppen mean difference (MD) 6,41 N. 95% KI -1,87 – 14,70  Medelvärdesförändring från baseline I: 15,77 KI 10,11-21,42 K: 9,57 KI 3,66-15,48	Låg	Systematisk översikt Williams hög kvalitet.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Handfunktion (båda händerna) enligt the Michigan Hand Outcome Questionnaire (MHQ) 0-100 poäng (4 månader)	Handfunktion efter 12 månader (MHQ) (12 månader)	Handkraft i Newton (medelvärde helhandsgrepp båda händerna) (4 månader)	Handkraft i Newton (medelvärde helhandsgrepp båda händerna) (12 månader)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			pågick i 12 veckor. (n=222)  <b>K:</b> Kontrollgruppen får sedvanlig behandling innehållande en initial bedömning samt ledskyddsinformation, ortoser, hjälpmedel och andra råd utifrån individuella behov. (n=227)						

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Handfunktion (4 mån)	449 (Lamb et al 2015 [3])	Sedvanlig behandling 4,04	Medelvärdeskillnad (MD) 4,71 poäng. 95% KI 2,32-7,11		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Studiens tillförlitlighet (-1)	Gällande studiens tillförlitlighet avdrag för risk för uppvärdering av handfunktion vid självrapportering.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							Övriga identifierade brister i studiens tillförlitlighet och överförbarhet ej tillräckligt för avdrag.
Handfunktion (12 mån)	438 (Lamb et al 2015[3])	Sedvanlig behandling 3,56	Medelvärdeskillnad (MD) 4,28 poäng. 95% KI 1,49; 7,06		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Studiens tillförlitlighet (-1)	Gällande studiens tillförlitlighet av drag för risk för uppvärdering av handfunktion vid självrapportering.  Övriga identifierade brister i studiens tillförlitlighet och överförbarhet ej tillräckligt för avdrag.
Handkraft (4 mån)	400 (Lamb et al 2015[3])	Sedvanlig behandling 7,35 N	Medelvärdeskillnad (MD) 9,29 N. 95% KI 2,01 – 16,57		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Summering av identifierade brister ger tillsammans -1	Identifierade brister i studiens tillförlitlighet, precision och överförbarhet ger tillsammans -1 i avdrag
Handkraft (12 mån)	355 (Lamb et al 2015[3])	Sedvanlig behandling 9,57 N	Medelvärdeskillnad (MD) 6,41 N.		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Summering av identifierade	Identifierade brister i studi-

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			95% KI -1.87 – 14,70			brister ger tillsammans -1	ens tillförlitlighet, precision och överförbarhet ger tillsammans -1 i avdrag



## Litteratursökning

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2019-05-24  
**Ämne: RadP2:1** Psoriasisartrit med perifert ledengagemang och nedsatt funktion i händerna.  
 Strukturerad individanpassad handträning  
**RadR2:1** Reumatoid artrit med perifert ledengagemang och nedsatt funktion i händerna.  
 Strukturerad individanpassad handträning

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees OR ("psoriatic arthr*" or "arthritic psoriasis" or "psoriasis arthr*"):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only OR ("rheumatoid arthritis" or RA):ti,ab,kw	17575
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Hand Strength] explode all trees OR MeSH descriptor: [3] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hand Joints] explode all trees OR (hand or hands or "grip strength*" or handgrip* or "grip ability" or "pinch strength*" or "grip force"):ti,ab,kw	32772
3.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] this term only OR MeSH descriptor: [Occupational Therapy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Exercise] this term only OR MeSH descriptor: [Muscle Stretching Exercises] explode all trees OR MeSH descriptor: [Exercise Therapy] this term only OR MeSH descriptor: [Resistance Training] explode all trees OR (Rehabilitation or exercise* or train* or strengthening or stretching or "physical therap*" or "occupational therap*" or "physical activit*"):ti,ab,kw	168802
4.	FT	(Individual* or personal* or tailor* or adjusted adjustment or program* or home* or supervised or structured):ti,ab,kw	258147
5.		1-4 AND Publication Year 2012-	<b>2 CDSR</b> <b>68 Central</b>

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2019-05-24  
**Ämne: RadP2:1** Psoriasisartrit med perifert ledengagemang och nedsatt funktion i händerna.  
 Strukturerad individanpassad handträning  
**RadR2:1** Reumatoid artrit med perifert ledengagemang och nedsatt funktion i händerna.  
 Strukturerad individanpassad handträning

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis"[Majr:NoExp] OR Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab] OR arthritis[tiab]	226227
2.	Mesh/FT	"Hand Strength"[Mesh] OR Hand[Mesh] OR "Hand Joints"[MeSH] OR hand[tiab] OR hands[tiab] OR grip strength*[tiab] OR handgrip*[tiab] OR grip ability[tiab] OR pinch strength*[tiab] OR grip force[tiab] OR ((endurance[tiab] OR range of motion[tiab]) AND (hand*[tiab]))	489258
3.	Mesh/FT	"Physical Therapy Modalities"[Mesh:NoExp] OR Occupational therapy[Mesh] OR "Exercise"[Mesh:NoExp] OR "Muscle Stretching Exercises"[Mesh] OR "Exercise Therapy"[Mesh:NoExp] OR "Resistance Training"[Mesh] OR	1008333

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2019-05-24

**Ämne: RadP2:1** Psoriasisartrit med perifert ledengagemang och nedsatt funktion i händerna.  
Strukturerad individanpassad handträning

**RadR2:1** Reumatoid artrit med perifert ledengagemang och nedsatt funktion i händerna.  
Strukturerad individanpassad handträning

		Rehabilitation[tiab] OR exercise*[tiab] OR train*[tiab] OR strengthening[tiab] OR stretching[tiab] OR physical therap*[tiab] OR occupational therap*[tiab] OR physical activit*[tiab]	
4.		1-3 AND Filters activated: Publication date from 2012/01/01; Danish, English, Norwegian, Swedish	234
5.		Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis	17
6.	FT	Individual*[tiab] OR personal*[tiab] OR tailor*[tiab] OR adjusted[tiab] OR adjustment[tiab] OR program*[tiab] OR home*[tiab] OR supervised[tiab] OR structured[tiab]	3175628
7.		4 AND 6	94
8.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish.	20
9.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish.	8

## Referenser

1. Williams, MA, Srikesavan, C, Heine, PJ, Bruce, J, Brosseau, L, Hoxey-Thomas, N, et al. Exercise for rheumatoid arthritis of the hand. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 7:CD003832.
2. Daien, CI, Hua, C, Combe, B, Landewe, R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017; 3(1):e000404.
3. Lamb, SE, Williamson, EM, Heine, PJ, Adams, J, Dosanjh, S, Dritsaki, M, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9966):421-9.

Rad: R2:3

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, axial spondylartrit eller psoriasisartrit

Åtgärd: Teamrehabilitering i öppen vård

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden gör det möjligt att utföra rätt åtgärder i rätt tid, genom att olika professioner samverkar. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artrit är ett samlingsnamn för inflammation i lederna, vilket ofta ger ledsmärta och nedsatt rörlighet. Personer med tidig artrit är personer som nyligen insjuknat och inte har fått en specifik artrit-diagnos. Det kan också vara personer som är i ett tidigt skede av sjukdomsutvecklingen av antingen reumatoid artrit, psoriasisartrit, icke-radiografisk spondylartrit eller ankyloserande spondylit.

Teamrehabilitering i öppen vård (specialiserad) är en strukturerad och sammanhållen rehabilitering under en viss tidsrymd. Det innebär att arbeta med olika aspekter av en komplex problematik. Syftet är att ge patienten redskap för att bättre kunna hantera sin sjukdom och livssituation. Utifrån patientens behov samverkar olika professioner kring patienten. Teamet består vanligtvis av reumatolog, sjuksköterska, fysioterapeut, arbetsterapeut och kurator.

För personer med tidig artrit kan insatsen bestå av information om sjukdomen, stöd rörande livsstilsfaktorer, strategier för att hantera och vara delaktig i vardag och arbete samt träning vid behov. Det ska finnas möjlighet till individanpassad och handledd träning för ökad eller bibehållen funktion (rörelse, kondition, styrka) samt tillgång till träningsbassäng.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

För personer med tidig artrit ger tillgång till teamrehabilitering i öppen vård en möjlighet till förbättrad funktionsförmåga, delaktighet och livskvalitet (konsensus).

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

### *Konsensusutlåtande*

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande påstående:

För personer med tidig artrit ger tillgång till teamrehabilitering i dagvårdsform möjlighet till förbättrad funktionsförmåga, delaktighet och livskvalitet.

Konsensus uppnåddes eftersom 93 procent av 86 svarande instämde i påståendet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Rad: R2:4

Tillstånd: Etablerad reumatoid artrit, axial spondylartrit eller psoriasisartrit

Åtgärd: Teamrehabilitering i öppen vård

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden gör det möjligt att utföra rätt åtgärder, genom att olika professioner samverkar. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Artrit är ett samlingsnamn för inflammation i lederna, vilket ofta ger ledsmärta och nedsatt rörlighet. Personer med etablerad artrit är personer som har haft en specifik artrit-diagnos i minst 12 månader eller som får medicinsk behandling för sina artritsymtom. De artrit-diagnoser som avses är reumatoid artrit, psoriasisartrit, icke-radiografisk spondylartrit och ankyloserande spondylit.

Teamrehabilitering i öppen vård (specialiserad) är en strukturerad och sammanhållen rehabilitering under en viss tidsrymd. Det innebär att arbeta med olika aspekter av en komplex problematik. Syftet är att ge patienten redskap för att bättre kunna hantera sin sjukdom och livssituation. Utifrån patientens behov samverkar olika professioner kring patienten. Teamet består vanligtvis av reumatolog, sjuksköterska, fysioterapeut, arbetsterapeut och kurator.

För personer med etablerad artrit kan insatsen bestå av information om sjukdomen, stöd rörande levnadsvanor, strategier för att hantera och vara delaktig i vardag och arbete samt träning individuellt och i grupp. Det ska finnas möjlighet till individanpassad och handledd fysisk träning för ökad eller bibehållen funktion (rörelse, kondition, styrka) samt tillgång till träningsbäsäng.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

För personer med etablerad artrit ger tillgång till teamrehabilitering i öppen vård en möjlighet till förbättrad funktionsförmåga, delaktighet och livskvalitet (konsensus).

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Breedland och medarbetare [1] har gjort en studie på totalt 34 personer med diagnostiserad reumatoid artrit. Interventionsgruppen fick ett 8-veckors multidisciplinärt rehabiliteringsprogram i grupp. Programmet bestod av två delar; fysisk aktivitet och utbildning. Deltagarna hade fysisk aktivitet, inklusive vattengympa, i 3 timmar per vecka under handledning av fysioterapeuter med erfarenhet av att handleda personer med reumatoid artrit. Kontrollgruppen stod på väntelista.

Studien exkluderades från underlaget på grund av för få deltagare.

### *Konsensusutlåtande*

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande påstående:

För personer med etablerad artrit ger tillgång till teamrehabilitering i dagvårdsform möjlighet till förbättrad funktionsförmåga, delaktighet och livskvalitet

Konsensus uppnåddes eftersom 94 procent av 86 svarande instämde i påståendet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

### *Referenser*

1. Breedland, I, van Scheppingen, C, Leijnsma, M, Verheij-Jansen, NP, van Weert, E. Effects of a group-based exercise and educational program on physical performance and disease self-management in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Physical therapy*. 2011; 91(6):879-93.

Rad: R2:5

Tillstånd: Inflammatorisk reumatisk sjukdom (RA, PsA och axSpA)

Åtgärd: Regelbunden fysisk träning

Prioritet

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden minskar smärtan och beprövad erfarenhet visar även på andra effekter, såsom bättre fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit (RA) är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt leddskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom som är associerad med hudpsoriasis. Sjukdomen orsakar värk och stelhet och kan ge bestående skador på leder, vilket sammantaget riskerar att medföra en betydande funktionsnedsättning

Inflammatorisk ryggsjukdom (spondylartrit) är ett samlingsbegrepp för flera olika kroniska sjukdomstillstånd (exempelvis ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och isolerad sakroiliit) där inflammation påverkar och ger smärta i ryggens leder och ligament (inflammatorisk ryggsmärta), ibland påverkas även perifera leder eller andra organ. Vid påverkan av ryggen benämns tillståndet *axial* spondylartrit. Sjukdomen förvärras med tiden, med tilltagande smärta och stelhet, och kan med tiden ge strukturella förändringar och skelettförändringar i rygg och höft. När inskränkt rörlighet i ryggen samt strukturella förändringar (vanligen i sakroiliakalederna) har uppstått benämns sjukdomen ankyloserande spondylit (AS, tidigare Becterevs sjukdom).

Fysisk träning inriktas på att lindra smärta och förbättra funktionen. Åtgärden avser regelbunden konditions- och styrketräning med målsättning att lindra smärta, samt förbättra funktion och livskvalitet. Andra förväntade effekter av åtgärden som exempelvis förbättrad syreupptagningsförmåga och ökad muskelstyrka ingår inte i frågeställningen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

Vid inflammatorisk reumatisk sjukdom ger regelbunden konditions- och/eller styrketräning utvärderat inom några dagar efter avslutat träningsprogram jämfört med kontrollgrupp

- möjligen en måttlig smärtlindring (SMD 0,31; 95 % KI 0,14 till 0,48) (låg tillförlitlighet)

Det går inte att bedöma om regelbunden konditions- och/eller styrketräning jämfört med kontrollgrupp har någon effekt på sjukdomsaktivitet (mycket låg tillförlitlighet).

### *Kommentar*

Skillnaden i smärtlindring bedöms vara kliniskt relevant.

I den sammantagna effekten för sjukdomsaktivitet ingår utfallsmåtten BASDAI och ASDAS för axSpA, samt DAS för RA. Skattningsskalorna BASDAI och ASDAS bygger huvudsakligen på frågor om stelhet och smärta, medan DAS även inkluderar mått på inflammation. Olika typer av utfall har alltså slagits samman för att skatta totaleffekt avseende sjukdomsaktivitet, vilket kan ifrågasättas då de delvis beskriver olika sjukdomsaspekter. Detta har påverkat bedömningen av evidensstyrka.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Slutsatserna baseras på 690 personer för sjukdomsaktivitet och 585 personer för smärta.

Studierna i den systematiska översikten inkluderade vuxna diagnosticerade med inflammatorisk reumatisk sjukdom, majoriteten med RA följt av axSpA, några enstaka studier med systemisk lupus erythematosus (SLE), polmyosit (PM), dermatomyosit (DM) och en studie patienter med flera inflammatoriska reumatiska diagnoser.

Åtgärden i studierna bestod av konditions-och/eller styrketräning som varade i minst två veckor upp till två år men med olika frekvens och intensitet på träningen. Gemensamt för all träning var att den hade för avsikt att mäta dess effekt i patienter med kronisk inflammation.

Kontrollgruppen utförde träning i form av stretching, rörelseträning, meditation eller ingen träning alls. De effekter som presenteras i detta underlag uppmättes inom några dagar efter avslutat träningsprogram.

För utfallsmåtten sjukdomsaktivitet och smärta sammanvägde Socialstyrelsen effekterna från studierna som inkluderar patienter med RA och axSpA (se metaanalyser nedan, dessa inkluderar även subgruppsanalys avseende typ av sjukdom). Som statistisk metod användes Generic Inverse Variance och Random effects.

### *Saknas någon information i studierna?*

Inga studier i den systematiska översikten inkluderar patienter med PsA, och utfallen livskvalitet och funktion saknas.



### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning Datum: 2020-09-08

Beskrivning	Antal
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1020
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	1
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Sjukdomsaktivitet	Smärta	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Sveeas, 2017 [1]	SÖ inkl. 26 RCT  Litteratursökning fram till april 2016	Vuxna (≥ 18 år) diagnostiserade med inflammatoriska reumatiska sjukdomar (n= 1286). Den vanligaste diagnosen var RA följt av axSpA, SLE eller DM eller PM	I: Konditions- och/eller styrketräning med olika frekvens och intensitet under ≥ 2 veckors tid. K: Stretching, rörelseträning (ROM, range of motion), meditation eller ingen träning alls med olika varaktighet och frekvens.	RA-och axSpA patienter, n= 690, 10 studier SMD 0,18 (95 % KI 0,03 till 0,33) p= 0,02  Subgruppsanalys RA, n= 434, 5 studier SMD 0,21 (95% KI 0,02 till 0,40) p=0,03  axSpA, n=256, 5 studier SMD 0,13 (95% KI - 0,11 till 0,38) p= 0,29	RA- och axSpA patienter, n= 585, 11 studier SMD 0,31 (95 % KI 0,14 till 0,48) p= 0,0003  Subgruppsanalys RA, n=348, 7 studier SMD 0,37 (95 % KI 0,14 till 0,59) p= 0,001  axSpA, n= 237, 4 studier SMD 0,23 (95 % KI - 0,03 till 0,49) p= 0,08	Medelhög risk för bias.  Otydlighet i randomiseringsprocessen i ett flertal studier.  De flesta studierna redovisar slutvärdet, inte förändringen.  Det sammanlagda utfallsmåttet för	Presenterade värden för sjukdomsaktivitet och smärta är hämtade från Socialstyrelsens egna metaanalyser.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Sjukdomsaktivitet	Smärta	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						sjukdomsaktivitet kan innebära en risk för snedvridning eftersom det inkluderar sjukdomsspecifika skalor (DAS respektive BASDAI/ASDAS), vilka delvis beskriver olika sjukdomsmått.	

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Sjukdomsaktivitet	690 (10) [1]	-	SMD 0,18 (95 % KI 0,03; 0,33)	-	Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) <sup>1</sup> Överförbarhet (-1) <sup>2</sup> Generellt avdrag för smärre brister (-1) <sup>3</sup>	
Smärta	585 (11) [1]	-	SMD 0,31 (95 % KI 0,14; 0,48)	-	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) <sup>4</sup> Generellt avdrag för smärre brister (-1) <sup>5</sup>	

<sup>1</sup>Studiekvalitet (-1): Det sammantagna utfallsmålet för sjukdomsaktivitet kan innebära en risk för snedvridning eftersom det inkluderar sjukdomspecifika skalor (DAS respektive BASDAI/ASDAS), vilka delvis beskriver olika sjukdomsdomäner. Otydlighet i randomiseringsprocessen i ett flertal studier.

<sup>2</sup>Överförbarhet (-1): Inga studier i den systematiska översikten inkluderar patienter med PsA. Patientnyttan för utfallsmålet sjukdomsaktivitet bedöms inte likvärdig för sjukdomstyperna i frågesättningen.

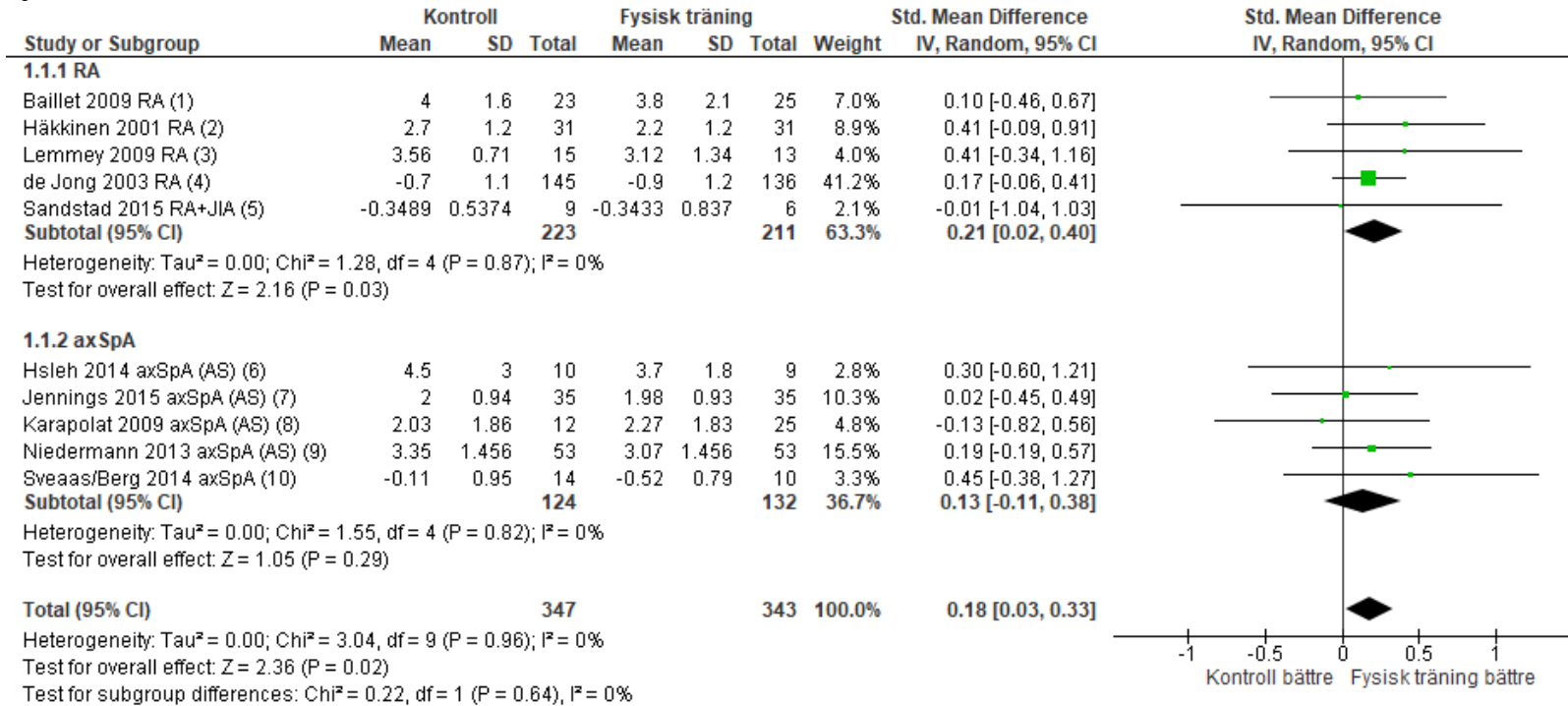
<sup>3</sup>Generellt avdrag för smärre brister (-1): Konfidensintervallet för effekten omfattar en icke klinisk relevant effekt. Publikationsbias kan inte uteslutas

<sup>4</sup>Överförbarhet (-1): Inga studier i den systematiska översikten inkluderar patienter med PsA.

<sup>5</sup>Generellt avdrag för smärre brister (-1): Otydlighet i randomiseringsprocessen i ett flertal studier. Publikationsbias kan inte uteslutas.

## Metaanalys

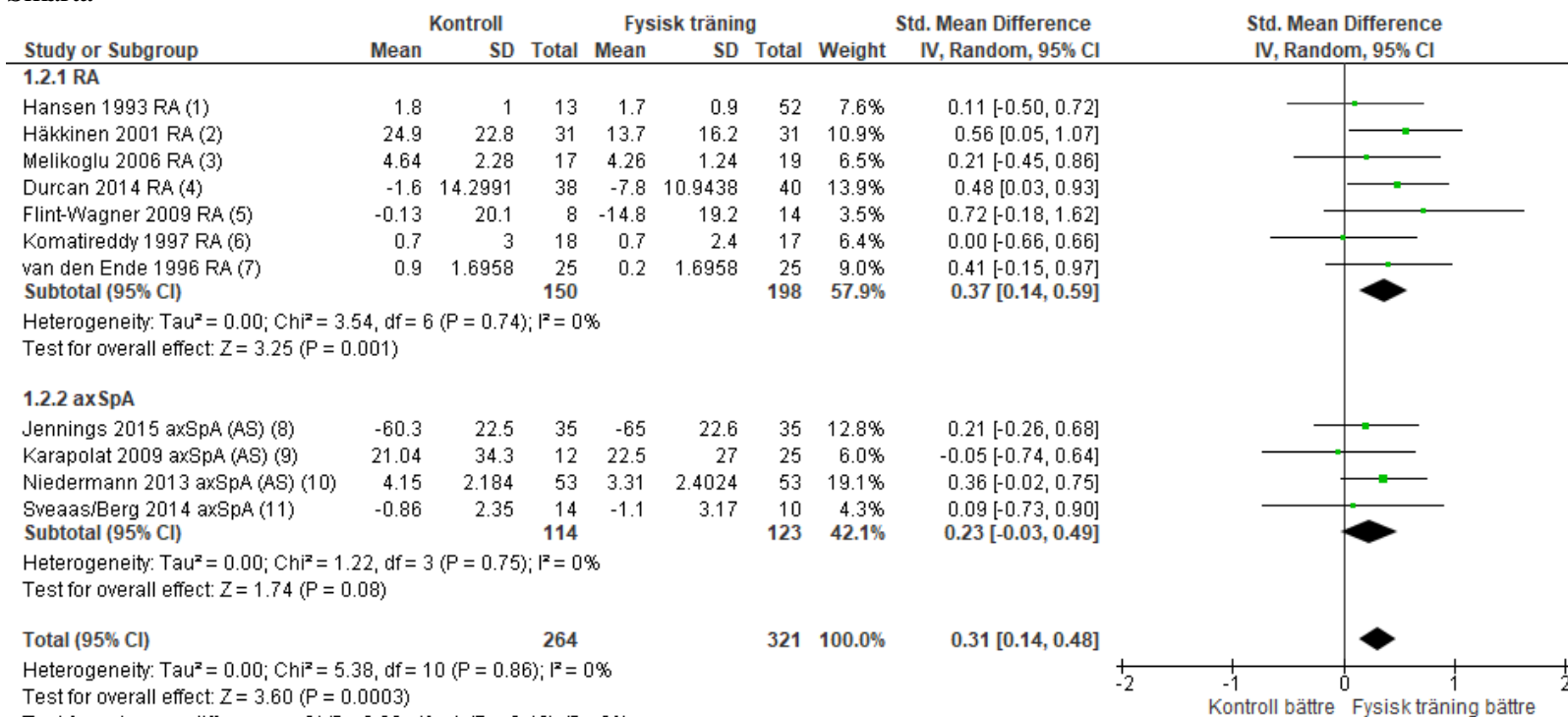
### A. Sjukdomsaktivitet



#### Footnotes

- (1) Värde vid uppföljning
- (2) Värde vid uppföljning
- (3) Värde vid uppföljning
- (4) Förändring från baslinjen
- (5) Förändring från baslinjen
- (6) Värde vid uppföljning
- (7) Värde vid uppföljning
- (8) Värde vid uppföljning
- (9) Värde vid uppföljning
- (10) Förändring från baslinjen

## B. Smärta



### Footnotes

- (1) Värde vid uppföljning
- (2) Värde vid uppföljning
- (3) Värde vid uppföljning
- (4) Förändring från baslinjen
- (5) Förändring från baslinjen
- (6) Värde vid uppföljning
- (7) Värde vid uppföljning
- (8) Förändring från baslinjen
- (9) Värde vid uppföljning
- (10) Värde vid uppföljning
- (11) Förändring från baslinjen

## Litteratursökning

**Databas:** PubMed, Cochrane Library **Databasleverantör:** NLM, Wiley **Datum:** 2020-09-08  
**Ämne:** Vilken effekt (på patientnära utfall, t.ex. smärta, funktion, livskvalitet) har fysisk träning för patienter med reumatoid artrit (RA), PsA eller axSpA?

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>PubMed</b>			
1.	Mesh	"Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] OR "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp] OR "Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]	17 756
2.	Mesh, FT/TI, AB	ankylosing NEXT spondyl*[tiab] OR ankylosis NEXT spondyl*[tiab] OR Bechterew*[tiab] OR Bechterew*[tiab] OR spinal ankylosis[tiab] OR spondylarthr*[tiab] OR spondyloarthr*[tiab] OR spondylitis NEXT ankylopoietica*[tiab] OR vertebral NEXT ankylosis*[tiab] OR (spondylitis[tiab] AND ankylosing[tiab]) OR nr-AxSpA[tiab] OR non-radiographic[tiab] OR nonradiographic[tiab] OR Spondylarthritis[tiab] OR axSpA[tiab] OR SpA[ti] OR spondylarthr*[tiab] OR spondyloarthr*[tiab] OR spondylitis[tiab] OR inflammatoryback pain[tiab]	26 361
3.		1 OR 2	29 578
4.	Mesh, FT/TI, AB	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] or arthritic psoriasis[tiab] or psoriasis arthr*[tiab]	10 608
5.	Mesh, FT/TI, AB	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[ti]	149 930
6.	Mesh, FT/TI, AB	"Rheumatic Diseases"[Mesh] OR "inflammatory rheumatoid disease*" [tiab] OR IRD[ti]	227 234
7.		3 OR 4 OR 5 OR 6	286 238
8.	Mesh, FT/TI, AB	("Exercise"[MeSH] OR "Exercise Therapy"[MeSH] OR "Physical Fitness"[MeSH] OR "Exercise Test"[MeSH] OR "Exercise Tolerance"[MeSH] OR "Sports"[MeSH] OR "PLIABILITY"[MeSH] OR "Physical Endurance"[MeSH] OR "Physical therapy modalities"[MeSH] OR Exertion*[tiab] OR exercis*[tiab] OR sport*[tiab] OR ((physical[tiab] OR motion[tiab]) AND (fitness[tiab] OR therap*[tiab])) OR (physical*[tiab] AND endur*[tiab]) OR ((strength*[tiab] OR isometric*[tiab] OR isotonic*[tiab] OR isokinetic*[tiab] OR aerobic*[tiab] OR endurance[tiab] OR weight*[tiab]) AND (exercise*[tiab] OR train*[tiab])) OR physiotherap*[tiab] OR kinesiotherap*[tiab] OR "Hydrotherapy"[MeSH] OR Rehabilitation[MeSH] OR rehab*[tiab] OR skate*[tiab] OR skating[tiab] OR running[tiab] OR jogging[tiab] OR treadmill*[tiab] OR swim*[tiab] OR bicycle*[tiab] OR cycle*[tiab] OR cycling[tiab] OR walk*[tiab] OR row [tiab] OR rows[tiab] OR rowing[tiab] OR muscle strength*[tiab] OR Aquatic exercise*[tiab] OR "Walking"[MeSH] OR "Running"[MeSH] OR "Resistance exercise"[MeSH] OR "Weight lifting"[MeSH] OR Cycling[tiab] OR "Strengthening"[MeSH] OR Gymnastic*[tiab] OR Pool therapy[tiab] OR Cardiovascular training[tiab] OR Physical activit*[tiab] OR resistance[tiab] OR dynamic[tiab] OR water[tiab] OR aquatic[tiab])	3 505 917
9.		7 AND 8	29 399
10.		9 AND Filters applied: Systematic reviews, Meta-analysis	<b>954</b>
11.			

Databas: PubMed, Cochrane Library Databasleverantör: NLM, Wiley Datum: 2020-09-08

Ämne: Vilken effekt (på patientnära utfall, t.ex. smärta, funktion, livskvalitet) har fysisk träning för patienter med reumatoid artrit (RA), PsA eller axSpA?

#### Cochrane Library

12.	Mesh, FT/TI, AB, KW	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees OR ("rheumatoid arthritis"):ti,ab,kw	15 569
13.	Mesh	MeSH descriptor: [Spondylarthritis] this term only OR MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] this term only OR MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	858
14.	FT/TI, AB, KW	("ankylosing NEXT spondyl*" or "ankylosis NEXT spondyl*" or Bechterev* or Bechterew* or "spinal ankylosis" or spondylarthr* or spondyloarthr* or "spondylitis NEXT ankylopoietica*" or "vertebral NEXT ankylosis*" or (spondylitis and ankylosing) or nr-AxSpA or non-radiographic or nonradiographic or Spondylarthritis or axSpA or spondylarthr* or spondyloarthr* or spondylitis or "inflammatory back pain"):ti,ab,kw or (SpA):ti	2718
15.		13 OR 14	2718
16.	Mesh	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	433
17.	FT/TI, AB, KW	("psoriatic arthr*" or "arthritic psoriasis" or "psoriasis arthr*"):ti,ab,kw	5
18.		16 OR 17	438
19.	Mesh, FT/TI, AB, KW	MeSH descriptor: [Rheumatic Diseases] explode all trees OR ("inflammatoryrheumatoid disease*"):ti,ab,kw OR (IRD):ti	15 481
20.		12 OR 15 OR 18 OR 19	27 268
21.		MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees OR MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Physical Fitness] explode all trees OR MeSH descriptor: [Exercise Test] explode all trees OR MeSH descriptor: [Exercise Tolerance] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sports] explode all trees OR MeSH descriptor: [Pliability] explode all trees OR MeSH descriptor: [Physical Endurance] explode all trees OR MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees	50 762
22.		(Exertion* or exercis* or sport* or ((physical or motion) and (fitness or therap*)) or (physical* and endur*) or ((strength* or isometric* or isotonic* or isokinetic* or aerobic* or endurance or weight*) and (exercise* or train*)) or physiotherap* or kinesiotherap*):ti,ab,kw	159 127
23.		MeSH descriptor: [Hydrotherapy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Rehabilitation] explode all trees	34 992
24.		(rehab* or skate* or skating or run* or jog* or treadmill* or swim* or bicycle* or cycle* or cycling or walk* or row or rows or rowing or "muscle strength*" or "Aquatic exercise*"):ti,ab,kw	159 161
25.		MeSH descriptor: [Walking] explode all trees OR MeSH descriptor: [Running] explode all trees OR MeSH descriptor: [Resistance Training] explode all trees OR MeSH descriptor: [Weight Lifting] explode all trees	10 876
26.		(Cycling or Strengthening or Gymnastic* or "Pool therapy" or "Cardiovascular training" or "Physical activit*" or resistance or dynamic or water or aquatic):ti,ab,kw	103 238
27.		21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26	335445



**Databas:** PubMed, Cochrane Library **Databasleverantör:** NLM, Wiley **Datum:** 2020-09-08  
**Ämne:** Vilken effekt (på patientnära utfall, t.ex. smärta, funktion, livskvalitet) har fysisk träning för patienter med reumatoid artrit (RA), PsA eller axSpA?

28.	20 AND 27	7 265
29.	28 AND CDSR	<b>125</b>

## Referenser

1. Sveaas, SH, Smedslund, G, Hagen, KB, Dagfinrud, H. Effect of cardiorespiratory and strength exercises on disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2017; 51(14):1065-72.

# Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit

Rad: R3:0

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, ingen tidigare behandling med metotrexat, medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Metotrexat

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
①	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad, och det finns stor erfarenhet och kunskap om åtgärdens effekt. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.											

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt lefskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig reumatoid artrit, det vill säga en sjukdomsduration på mindre än 3 år samt en medelhög till hög sjukdomsaktivitet. De har inte tidigare behandlats med metotrexat.

En effektiv läkemedelsbehandling syftar till att minska inflammationen och därigenom påverka sjukdomsförloppet på lång sikt. Metotrexat sänker aktiviteten i immunförsvaret och minskar inflammation. Metotrexat tillhör gruppen konventionella syntetiska DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug). Åtgärden avser behandling med metotrexat som enskild behandling, det vill säga metotrexat som monoterapi.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har stor till mycket stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

Vid tidig reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet ger behandling med metotrexat i tillägg till symtomlindrande behandling minskad sjukdomsaktivitet och minskad aktivitetsbegränsning jämfört med enbart symtomlindrande behandling (konsensus).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Biverkningar vid metotrexatbehandling är vanligtvis mindre allvarliga och hanterbara. Vanliga eller mycket vanliga biverkningar inkluderar minskad mängd blodkroppar, anemi, huvudvärk, trötthet, magbesvär, inflammation i munnen och svalget, och ökning av vissa leverenzymmer. Därutöver förekommer allvarliga biverkningar som överkänslighetsreaktioner, allvarlig leverpåverkan och lungkomplikationer på grund av interstitiell alveolit eller pneumonit. Metotrexat är kontraindicerat under graviditet. (För detaljerad beskrivning av biverkningar se Fass.se.)

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Metotrexat har varit godkänt för behandling av RA sedan slutet av 1980-talet, och är en av de mest använda behandlingarna vid RA. Dock har inga studier som bedömts ha tillräcklig kvalitet eller relevans för att kunna utgöra grund för bedömning av åtgärdens effekt vid aktuellt tillstånd identifierats. Utifrån detta har därför kunskapsunderlaget baserats på konsensus för beprövad erfarenhet av åtgärden i klinisk praxis. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se Konsensusutlåtande nedan. Inga pågående studier som skulle kunna besvara frågeställningen har identifierats på ClinicalTrials.gov.

### *Konsensusutlåtande*

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden har tagit ställning till följande påstående:

Vid tidig reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet ger behandling med metotrexat i tillägg till symtomlindrande behandling minskad sjukdomsaktivitet och minskad aktivitetsbegränsning jämfört med enbart symtomlindrande behandling.

Konsensus uppnåddes eftersom 100 procent av 55 svarande instämde i påståendet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

### *Översikt av granskade studier*

#### **Val av litteratur**

Sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i maj, 2019. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- och abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	955

Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	11 SÖ + 10 RCT
RCT som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0

## Litteratursökning

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-05-03**

**Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	169093
2.	Mesh/FT	"Methotrexate"[Mesh] OR methotrexate[tiab] OR MTX[tiab] OR amethopterin[tiab] OR mexate[tiab]	53243
3.	Mesh/FT	Placebos[Mesh] OR Placebo effect[Mesh] OR placebo*[tiab] OR sham treatment*[tiab]	219400
4.		1 AND 2 AND 3	889
5.		4 AND Filters activated: Meta-Analysis; Systematic Reviews ; Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>121</b>
6.	FT	4 AND (((systematic[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR literature review[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>22</b>
7.		4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>462</b>
8.	FT	4 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>54</b>

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-05-02**

**Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5405
2.	FT/TI, AB, KW	("rheumatoid arthritis" OR RA);ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16926
3.		1 OR 2	17565
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3744
5.	FT/TI, AB, KW	(methotrexate OR MTX OR amethopterin OR mexate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11272
6.		4 OR 5	11272
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	23511
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Placebo Effect] explode all trees	1422
9.	FT/TI, AB, KW	(placebo* OR (sham NEXT treatment*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	280428
10.		7 OR 8 OR 9	280436
11.		3 AND 6 AND 10	2120
12.		11 AND Cochrane Reviews	CDSR: <b>21</b>
13.		11 AND Trials	Central: <b>2099</b>

Rad: R3:1

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, ingen tidigare behandling med metotrexat, medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-läkemedel

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tilläggs effekten blir liten när metotrexat kombineras med andra konventionella syntetiska DMARD-läkemedel. Behandling med enbart metotrexat ger nästan lika stor effekt.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt lefskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig reumatoid artrit, det vill säga en sjukdomsduration på mindre än 3 år samt en medelhög till hög sjukdomsaktivitet. De har inte tidigare behandlats med metotrexat.

En effektiv läkemedelsbehandling syftar till att minska inflammationen och därigenom påverka sjukdomsförloppet på lång sikt. Metotrexat sänker aktiviteten i immunförsvaret och minskar inflammation. Metotrexat tillhör gruppen konventionella syntetiska DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug).

Åtgärden avser behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD:s. Exempel på konventionella syntetiska DMARD:s är sulfasalazin, leflunomid, ciklosporin och hydroxiklorokin. Dessa läkemedel används för att dämpa kroppens immunreaktioner och begränsa den reumatiska inflammationen på lång sikt.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och utan tidigare metotrexatbehandling ger 1 års behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD:s jämfört med metotrexat som enskild behandling

- troligen ingen påvisad skillnad i andel patienter med klinisk förbättring enligt EULAR good response, 0-4 procentenheter färre, RR 0,97; 95 % KI 0,69 till 1,37 (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen ingen påvisad skillnad i andel patienter som uppnår remission enligt DAS28 < 2,6, 9 procentenheter fler, RR 1,26; 95 % KI 0,84 till 1,88 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen påvisad skillnad i aktivitetsförmåga enligt HAQ, MD - 0,05; 95 % KI -0,37 till 0,27 (låg tillförlitlighet).

Vid tidig reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och utan tidigare metotrexatbehandling ger 3 månaders behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD:s jämfört med metotrexat som enskild behandling

- möjligen ingen påvisad skillnad i aktivitetsförmåga enligt HAQ, MD - 0,03; 95 % KI -0,19 till 0,13 (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella DMARD:s i 3 månader ger en större andel patienter med klinisk förbättring enligt EULAR good response jämfört med metotrexat som enskild behandling (mycket låg tillförlitlighet).

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanliga eller mycket vanliga biverkningar av metotrexat är minskad mängd blodkroppar, anemi, huvudvärk, trötthet, magbesvär, inflammation i munnen och svalget, och ökning av vissa leverenzymmer. Därutöver förekommer allvarliga biverkningar som överkänslighetsreaktioner, allvarlig leverpåverkan och lungkomplikationer på grund av interstitiell alveolit eller pneumonit. Metotrexat är kontraindicerat under graviditet.

Vanliga biverkningar av sulfasalazin är minskat antal leukocyter, magbesvär, huvudvärk, yrsel, hudreaktioner, övergående minskad spermieproduktion, och övergående förhöjning av leverenzymmer. Därutöver förekommer allvarliga biverkningar som överkänslighetsreaktioner och brist på vita blodkroppar (så kallad agranulocytos).

Vanliga biverkningar av ciklosporin är njurproblem, högt blodtryck, huvudvärk, onormalt stark tillväxt av kropps- och ansiktsbehåring och höga nivåer av blodfetter. Behandlingen ger också ökad risk för infektioner och vissa tumörformer (framför allt i huden). Det förekommer också allvarliga biverkningar, så som påverkan på nervsystemet och allvarliga lever- och njurskador.

Vanliga biverkningar av hydroxiklorokin är magbesvär, huvudvärk, yrsel, hudreaktioner och skador på ögats näthinna genom inlagring. Vid långtidsbehandling skall regelbundna ögonundersökningar genomföras för att hitta tidig näthinnepåverkan.

I en systematisk översikt av Katchamart och medarbetare rapporteras att det kan förekomma fler biverkningar, såsom anemi, infektioner, mag- eller leverproblem, vid behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARDs jämfört med behandling med enbart metotrexat [1].

För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se produktresumén på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår tre systematiska översikter som inkluderade studier på patienter behandlade med metotrexat som enskild behandling eller i kombination med konventionella syntetiska DMARD:s [1-3]. I översikten av Chatzidionysiou och medarbetare [2] identifierades två randomiserade kontrollerade studier, CareRA och tREACH, som relevanta är för frågeställningen. En av dessa, CareRA [4], hade en öppen studiedesign (var oblandad), vilket leder till en hög risk för snedvridna resultat. Därutöver innefattar den högdos kortisonbehandling i nedtrappning, samt protokollstyrda justeringar vid kvarstående sjukdomsaktivitet, vilket försvårar jämförelsen av ursprungsbehandlingarna. Därför ingår den inte i granskningen. Från tREACH [5] presenteras endast 3 månaders-data eftersom studiens design tillåter tillägg av biologiskt läkemedel efter tre månader om studiedeltagaren inte svarar på behandlingen (det vill säga DAS > 2,4). tREACH är även den enda studien som identifierades i översikten av Gaujoux-Viala och medarbetare [3]. I översikten av Katchamart och medarbetare [1] identifierades fem randomiserade kontrollerade studier [6-10]. En av dessa [10] ingår inte i granskningen på grund av att den hade en öppen studiedesign och att de utfallsmått som rapporterades inte är relevanta för vår frågeställning. Marchesoni och medarbetare [9] rapporterade ACR70 istället för EULAR good response. Resultaten för ACR70 i den studien bedöms ha en mycket låg tillförlitlighet, och studien ingår därför inte i granskningen.

Utfallsmått för remission (DAS28 < 2,6), respons (EULAR good response) och aktivitetsbegränsning (HAQ) från 3 månader och 1 år utvärderas i detta underlag. Slutsatserna vid 1 år baseras på 160 personer för remission, 208 personer för respons och 71 personer för aktivitetsbegränsning. Slutsatserna vid 3 månader baseras på 179 personer för respons och aktivitetsbegränsning.

Inga pågående studier relevanta för frågeställningen har identifierats i databasen Clinical Trials ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om effekten på livskvalitet. Aktivitetsbegränsning, remission eller respons har inte systematiskt rapporterats i de ingående studierna. Det vore önskvärt med stora studier med längre studieduration.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- och abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	11
Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	3

### Tabellering av inkluderade studier

#### Konventionella syntetiska DMARDs + metotrexat jämfört med metotrexat

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (EULAR good response)	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Chat-zidionysiou, 2017 [2]	SÖ, 2 RCT relevanta för frågeställningen, varav 1 inte ingår i granskningen pga hög RoB. Litteratursökning januari	DMARD eller MTX naiva patienter med reumatoid artrit (RA)/artrit > 1 led, vuxna.						SÖ medelhög risk för bias	



Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (EULAR good response)	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
	2013- februari 2016								
	<b>SULFASALAZIN (SSZ)</b>								
de Jong, 2013 [5]; de Jong, 2014	<b>IREACH</b> RCT i Neder-län-terna, enkel-blind Studie-durat-ion: 1 år	Patient med artrit i >1 led. 86 % upp-fyllde RA kriterier från 2010. Symtomduration < 1 år Medelålder (SD): 54 (14) år Symtomduration, medelvärde (SD): I: 184 (92) dagar K: 154 (83) dagar Aktiv sjukdom, DAS medelvärde: 3,4 Andel män: 28-30 % DMARD- & ste-roid-naiva	I: MTX 25 mg/vecka p.o. + SSZ 2 g/dygn + HCQ 400-200 mg/dygn + glukokorti-koider p.o. (nedtrappning). (n=93) K: MTX 25 mg/vecka p.o. + gluko-kortikoider p.o. (ned-trappning). (n=97)  Om DAS ≥ 2,4 efter 3 må-nader: MTX + biologiskt lä-kemedel  En behand-lingsarm med MTX+ SSZ + HCQ+ gluko-kortikoider i.m. var inklu-derad i stu-dien.	<b>DAS, &lt;2,4 och ≥1,6 3 månader*</b> I: 36 % K: 29 %  <b>DAS &lt;1,6 3 månader*</b> I: 43 % K: 31 %	<b>EULAR good response 3 månader*</b> I: 48 % K: 43 %	Ej rapporte-rat.	<b>HAQ</b> Medelskill-nad från baslinjen (SD) <b>3 månader*</b> I: -0,40 (0,53) K: -0,37 (0,57)	Medelhög-hög för alla utfallsmått	*Hämtad från origi-nal artikeln  Enkelblind studie Populat-ionen mot-svarar inte den i frå-geställ-ningen. Cirka 86 % uppfyllde RA kriterier från 2010. Endast 3 månaders data, ef-tersom bio-logiskt läke-medel eventuellt gavs efter 3 månader

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (EULAR good response)	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
			<b>Endast 3 må-naders data utvärderas.</b>						
Gaujoux-Viala, 2014 [3]	SÖ, 1 RCT (de Jong, 2013) relevant för frå-geställ-ningen (studien tabelle-ras un-der SÖ Chat-zidionysi ou, 2017). Littera-tursök-ning ja-nuari 2009-ja-nuari 2013	Vuxna patienter med RA						SÖ medel-hög risk för bias	
Kat-chamart, 2010 [1]	SÖ inkl. 5 RCT [6-10] rele-vanta för frå-geställ-ningen, varav 2 av dessa [9,	RA-patienter ≥18 år. DMARD-naiva	I: MTX i kom-bination med andra icke-biologiska DMARDs K: MTX +/- placebo.	RR: 1,26 95 % KI: 0,84; 1,88	RR: 0,97 95 % KI: 0,69; 1,37	Ej rapporte-rat.	<b>Förändring från baslin-jen:</b> MD: -0,05 95 % KI: -0,37; 0,27	SÖ låg-me-delhög risk för bias	

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (EULAR good response)	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	10] inte ingår i underlaget, se "Vilka studier ingår i granskningen". Studieduration: ≥12 veckor Litteratursökning f.o.m. 2009		Utfallsmått är utvärderade efter 1 år.						
	<b>SULFASALAZIN (SSZ)</b>								
Dougados, 1999 [6]	Finland, Frankrike, Tyskland. RCT, dubbelblind. Studieduration: 52 veckor	Patienter med RA som uppfyller 1987 ACR kriterier. Sjukdomsduration: < 1 år Sjukdomsduration, medelvärde (SEM): I: 3,4 (0,3) månader K: 2,3 (0,3) månader Medelålder: 50-52 år Aktiv sjukdom, DAS: ≥3	I: MTX 7,5-15 mg/vecka + SSZ 2-3 g/dygn (n=68) K: MTX 7,5-15 mg/vecka + placebo (n=69)	Ej rapporterat.	<b>EULAR good response 1 år</b> I: 38 % K: 38 %  I vs K: Ej signifikant	Ej rapporterat.	<b>HAQ</b> Medelskillnad från baslinjen <b>1 år*</b> I: -0,70 K: -0,73  I vs K: Ej signifikant	<b>RoB enligt Katchamart:</b> EULAR good response, HAQ: Medelhög	*Hämtat från originalartikeln.  Oklarheter kring randomisering, övrig bias samt om personen som bedömde utfallsmåttet är densamma som vårdgivaren.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (EULAR good response)	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
		Andel män: 23-29 % Naiva för korti-kosteroider och DMARD.							
Haagsma, 1997 [7]	Neder-län-derna RCT, dubbel-blind Studie-durat-ion: 52 veckor	Patienter med RA enligt ACR krite-rier. Symtomdu-ration < 1 år Medelålder (SD): I: 57 (12) år K: 55 (13) år Sjukdomsduration, medelvärde (SD) I: 2,6 (1,4) måna-der K: 3 (2,3) månader Aktiv sjukdom, DAS: >3 Andel män: 33,3-38,2% DMARD-naiva	I: MTX 7,5-15 mg/vecka + SSZ 1-3 g/dygn (n=36) K: MTX 7,5-15 mg/vecka + placebo (n=35)  En behand-lingsarm med SSZ 1-3 g/dag ingick i studien.	Ej rapporte-rat.	<b>EULAR good response v 52</b> I: 39 % K: 43 %	Ej rapporte-rat.	<b>HAQ</b> Medelskill-nad från baslinjen (SD) <b>v 52</b> I: -0,51 (0,74) K: -0,46 (0,63)	<b>RoB enligt Katchamart:</b> EULAR good response, HAQ: Låg	
<b>CIKLOSPORIN (CSA)</b>									
Hetland, 2006 [8]	<b>CIMESTR A</b> Prövari-nitierad RCT, dubbel-blind Studie-durat-ion: 52 veckor	Patienter med RA som uppfyller ACR 1987 reviderade kriterier. Aktiv sjukdom med sjukdomsdur-ation < 6 måna-der Ålder, median: 51-53 år	I: MTX 7,5 -20 mg/vecka + CSA 2,5-4 mg/kg/dygn + betameta-son i.a. (n=80) K: MTX 7,5-20 mg/vecka + placebo +	<b>DAS28 re-mission (&lt;2,6)</b> <b>v 48 och 52:</b> I: 43 % K: 34 %  I vs K: p=0,33	Ej rapporte-rat.	Ej rapporte-rat.	<b>HAQ</b> Ingen signifi-kant skillnad i förändring mellan I och K (detaljer redovisas ej)	<b>RoB enligt Katchamart:</b> DAS28 re-mission: Me-delhög	Från v 12 olika kumu-lativa do-ser av be-tametason i behand-lingsar-marna. Oklart om personen

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (EULAR good response)	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Sjukdomsduration, median (IQR): I: 3,2 (2,4-4,6) månader K: 3,9 (2,8-4,6) månader DMARD-naiva	betametason i.a. (n=80)						som bedömd utfallsmåttet är densamma som vårdgivaren.

SD=standardavvikelse, HCQ=hydroxiklorokin, CSA=Ciklosporin, SSZ=Sulfasalazin

### Summering av effekt och evidensstyrka – Metotrexat + andra konventionella DMARDs jämfört med metotrexat – 1 år

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
EULAR good response	208 (2) [6, 7]	38-43 %	MD: 0 till -4 procentenheter	RR: 0,97 95 % KI: 0,69; 1,37  (Resultat från metaanalys utförd av Katchamart och medarbetare [1])	⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Avdrag p.g.a. två små studier på jämförelsen MTX + SSZ. Publikationsbias kan inte uteslutas.
DAS28 < 2,6 remission	160 (1) [8]	34 %	MD: 9 procentenheter	RR: 1,26 95 % KI: 0,84; 1,88 (Resultat från metaanalys utförd av Katchamart och medarbetare [1])	⊕⊕○○	Överförbarhet (-2)	Avdrag p.g.a. endast en liten studie på jämförelsen MTX + CSA. Publikationsbias kan inte uteslutas.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
HAQ	71 (1) [7]	-0,46	MD: -0,05 95 % KI: -0,37; 0,27  (Resultat från metaanalys utförd av Kat-chamart och medarbetare [1])		⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Avdrag p.g.a endast en liten studie på jämförelsen MTX + SSZ, samt oprecisa data med brett KI. Resultat från Dougados, 1999 och Hetland 2006 ingår inte i metaanalysen p.g.a. spridningsmått saknas. Resultaten överensstämmer med det från metaanalysen, vilket stärker tillförlitligheten. Hän-syn har tagits till detta i evidens-grade-ringen. Publikations-bias kan inte uteslutas.

MD: Medelskillnad

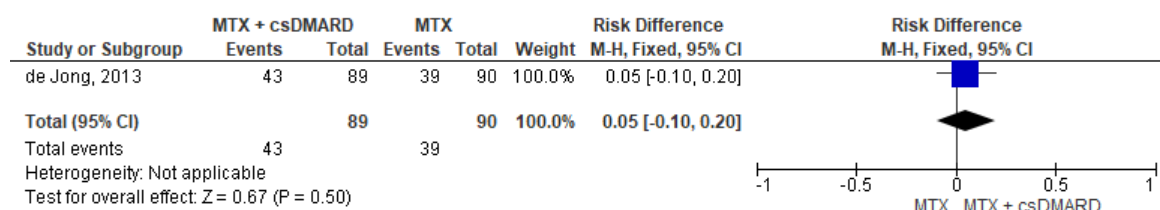
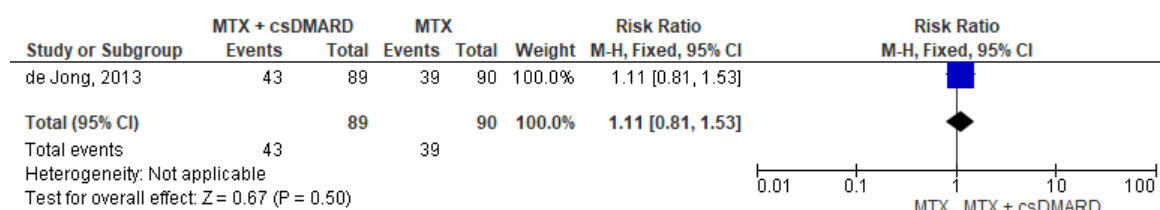
### Summering av effekt och evidensstyrka – Metotrexat + andra konventionella DMARD jämfört med metotrexat – 3 månader

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
EULAR good response	179 (1) [5]	43 %	Riskskillnad: 5 procentenheter 95 % KI: -10 ; 20 procentenheter	RR: 1,11 95 % KI: 0,81; 1,53	⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Avdrag p.g.a endast en liten, enkelblind studie på jämförelsen MTX + SSZ + HCQ, samt att cirka 86 % uppfyllde RA kriterier från 2010. Glukokortikoid ingår dessutom i behandlingsarmen. Generellt avdrag p.g.a bristande precision (med konfidensintervall som innefattar en kliniskt relevant skillnad) och eventuellt publikationsbias.
HAQ	179 (1) [5]	-0,37	MD: -0,03 95 % KI: -0,19; 0,13		⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1)	Avdrag p.g.a endast en liten, enkelblind studie på jämförelsen MTX + SSZ + HCQ samt att cirka 86 %

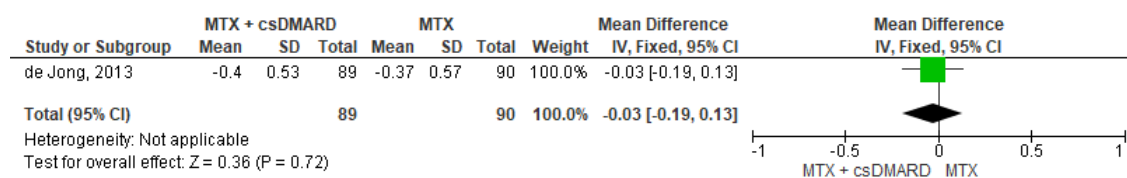
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							uppfyllde RA kriterier från 2010. Glukokortikoid ingår dessutom i behandlingsarmen. Publikationsbias kan inte uteslutas.



## EULAR good response, 3 mån: Metotrexat + konventionella syntetiska DMARD jämfört med metotrexat



## HAQ, 3 mån: Metotrexat + konventionella syntetiska DMARD jämfört med metotrexat



## Referenser

1. Katchamart, W, Trudeau, J, Phumethum, V, Bombardier, C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (4):CD008495.
2. Chatzidionysiou, K, Emamikia, S, Nam, J, Ramiro, S, Smolen, J, van der Heijde, D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6):1102-7.
3. Gaujoux-Viala, C, Nam, J, Ramiro, S, Landewe, R, Buch, MH, Smolen, JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3):510-5.
4. Verschueren, P, De Cock, D, Corluy, L, Joos, R, Langenaken, C, Taelman, V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(1):27-34.

5. de Jong, PH, Hazes, JM, Barendregt, PJ, Huisman, M, van Zeben, D, van der Lubbe, PA, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):72-8.
6. Dougados, M, Combe, B, Cantagrel, A, Goupille, P, Olive, P, Schattenkirchner, M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58(4):220-5.
7. Haagsma, CJ, van Riel, PL, de Jong, AJ, van de Putte, LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol.* 1997; 36(10):1082-8.
8. Hetland, ML, Stengaard-Pedersen, K, Junker, P, Lottenburger, T, Ellingsen, T, Andersen, LS, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(5):1401-9.
9. Marchesoni, A, Battafarano, N, Arreghini, M, Panni, B, Gallazzi, M, Tosi, S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(12):1545-9.
10. Tascioglu, F, Oner, C, Armagan, O. Comparison of low dose methotrexate and combination therapy with methotrexate and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. *J Rheum Med Rehab.* 2003; 14(3):142-9.

Rad: R3:2

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, ingen tidigare behandling med metotrexat, medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt DMARD-läkemedel: TNF-hämmare eller tocilizumab, som enskild behandling

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en liknande effekt som metotrexat, men kostar mer i förhållande till effekten.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig reumatoid artrit, det vill säga en sjukdomsduration på mindre än 3 år samt en medelhög till hög sjukdomsaktivitet. De har inte tidigare behandlats med metotrexat.

En effektiv läkemedelsbehandling syftar till att minska inflammationen och därigenom påverka sjukdomsförloppet på lång sikt.

Åtgärden avser biologiskt läkemedel såsom TNF-hämmare och tocilizumab som enskild behandling. TNF-hämmare blockerar tumörnekrosfaktorn (TNF), ett signalämne som driver inflammatoriska processer. Tocilizumab hämmar effekten av ett specifikt protein, interleukin-6, som deltar i inflammatoriska processer i kroppen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och utan tidigare metotrexatbehandling ger 1 års behandling med biologiskt läkemedel som enskild behandling jämfört med metotrexat

- troligen ingen påvisad skillnad i andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR70, 3 procentenheter fler, riskkvot (RR) 1,09; 95 % konfidensintervall, KI, 0,80 till 1,48 (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen ingen påvisad skillnad i andel patienter som uppnår remission enligt DAS28 <2,6, 11 procentenheter fler, RR 1,49; 95 % KI 0,82 till 2,72 (låg tillförlitlighet)

- ingen påvisad skillnad i aktivitetsförmåga enligt HAQ, medelskillnad (MD) -0,01; 95 % KI -0,10 till 0,07 (hög tillförlitlighet).

Vid tidig reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och utan tidigare metotrexatbehandling ger 6 månaders behandling med biologiskt läkemedel som enskild behandling jämfört med metotrexat

- troligen en större andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR70, 22 procentenheter fler, RR 2,49; 95 % KI, 1,48 till 4,18 (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en större andel patienter som uppnår remission enligt DAS28 <2,6, 24 procentenheter fler, RR 2,58; 95 % KI 1,89 till 3,53 (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om behandling med biologiskt läkemedel som enskild behandling i 6 månader ger en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 (fysisk respektive mental komponent) jämfört med metotrexat som enskild behandling (mycket låg tillförlitlighet).

De uppskattade skillnaderna i effekt för behandling med biologiskt läkemedel som enskild behandling jämfört med metotrexat är kliniskt relevanta efter 6 månader, medan motsvarande skillnader efter 1 år är små och utan säker klinisk relevans.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanliga biverkningar vid behandling med TNF-hämmare är till exempel infektioner, reaktioner på injektionsstället, feber och huvudvärk. Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, opportunistiska infektioner, Tbc och HBV-reakivering har setts vid användning av TNF-hämmare. Observationsstudier indikerar dock inte att riskökningen för infektioner kvarstår under längre tid. Förekomst av olika slags maligniteter har rapporterats, men sammanställningar av data från kliniska prövningar och stora registerstudier tyder inte på någon ökad risk för malignitet hos RA-patienter som behandlats med TNF-hämmare. Även allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har rapporterats i låg frekvens.

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med tocilizumab är luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk och förhöjt ALAT. De allvarligaste biverkningarna är allvarliga infektioner, komplikationer av inflammation i tarmfickorna och överkänslighetsreaktioner.

När det gäller risk för cancersjukdom under behandling vid RA finns det mindre omfattande uppföljningsdata för tocilizumab än för TNF-hämmare, men de studier som gjorts hittills indikerar inte någon ökad risk för cancer.

För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår fyra systematiska översikter, en från Donahue och medarbetare [1] och tre från European League Against Rheumatism (EULAR) [2-4]. Donahue och medarbetare inkluderade endast studier på patienter med en sjukdomsduration mindre än 1 år (medelvärde eller median). Totalt identi-

fierades 5 randomiserade kontrollerade studier (RCT) på biologiskt läkemedel som enskild behandling i Donahue. Metotrexat var jämförelsegruppen i alla dessa studier. Vissa studier är publicerade i flera publikationer. I en studie var det biologiska läkemedlet adalimumab [5], i två studier etanercept [6, 7] och i två studier tocilizumab [8, 9]. I tre av studierna fanns även en behandlingsarm med biologiskt läkemedel (adalimumab eller tocilizumab) i kombination med metotrexat. En av studierna på etanercept [7] ingår inte i granskningen på grund av att det är en liten oblandad studie och att rapporterade utfallsmått inte är relevanta för frågeställningen. Ingen ytterligare RCT relevant för frågeställningen identifierades i de systematiska översikterna från EULAR.

Endast utfallsmått från 6 månader och 1 år utvärderas i detta underlag. Utfallsmått utvärderade vid 1 år baseras på resultat från 1100 personer avseende respons, remission och aktivitetsbegränsning. Vid 6 månader baseras slutsatserna på resultat från 211-579 personer avseende respons, remission och livskvalitet.

I granskningen ingår inga indirekta jämförelser från nätverksmetaanalyser.

Inga pågående randomiserade kontrollerade studier relevanta för frågeställningen har identifierats i den systematiska översikten av Donahue [1] eller i databasen Clinical Trials ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

### *Saknas någon information i studierna?*

Aktivitetsbegränsning och livskvalitet har inte systematiskt rapporterats i de ingående studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

- En studie med måttlig osäkerheten i resultatet visar på en liten skillnad i hälsoeffekt och stor skillnad i kostnad för biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat
- Utifrån studien och med beaktande av svenska läkemedelspriser bedöms att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för enskild behandling av tillståndet med biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat sannolikt är hög för TNF-hämmare för vilka biosimilarer finns tillgängligt, och mycket hög för övriga biologiska läkemedel
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat flera biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen för enskild behandling av reumatoid artrit. Läkemedlen innehåller de aktiva substanserna etanercept, adalimumab och tocilizumab.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i januari 2019. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	352
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	26	4
Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	3 SÖ	1 SÖ

### Tabellering av inkluderade studier

#### Biologiska DMARD:s jämfört med metotrexat

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Donahue, 2018 [1] Detta är en uppdatering av Donahue, 2012 [11]	SÖ, 4 RCT relevanta för frågeställningen. Litteratursökning juli 2010 - 5 oktober, 2017. Relevanta	I SÖn ingår metotrexat- eller DMARD-naiva RA-patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Patienter med tidig RA (medel eller median sjukdomsduration < 1 år) Studieduration: > 6 månader						SÖ: Låg-medelhög	

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
	studier från Donahue, 2012 är inkluderade i SÖn.								
	<b>ADALIMUMAB (ADA)</b>								
Breedvald , 2006; Kimmel 2008; van Vollenhoven, 2010; van der Heijde, 2010; Strand, 2012; Smolen, 2013; Keystone, 2014; Landewe, 2015	<b>PREMIER</b> Internationell dubbel-blind multicenterstudie. Studieduration: 24 månader	Patienter med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier. Sjukdomsduration, medelvärde: 0,7-0,8 år Medelålder: 52 år DAS28, medelvärde: 6,3-6,4 Andel män: 25,5 % Naiva för MTX, cyklofosfamid, ciklosporin och azatioprin. Tidigare behandling med ≤ 2 andra konventionella syntetiska DMARDs var tillåtna.	I: ADA 40 mg s.c. varannan vecka + placebo + folsyra 5-10 mg/vecka (n=274) I: MTX 7,5-20 mg/vecka p.o. + folsyra 5-10 mg/vecka + placebo (n=257)  Ytterligare en behandlingsarm med MTX 7,5-20 mg/vecka + ADA 40 mg varannan vecka + folsyra 5-10 mg/vecka ingick i studien.	<b>DAS28 re- mission (&lt;2,6)</b> <b>1 år</b> I: 23 % (63/274) K: 21 % (54/257)	<b>ACR70 1 år</b> I: 26 % (71/274) K: 28 % (72/257)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelvärde (SD) <b>1 år</b> I: 42,5 (7,9) K: 43,5 (8,1)  <b>SF-36 mental komponent</b> Medelvärde (SD) <b>1 år</b> I: 49,1 (8,2) K: 51,3 (8,5)	<b>HAQ</b> Medelskillnad från baslinjen (SD) <b>1 år</b> I: -0,8 (0,7), n=274 K: -0,8 (0,6), n=257	<b>RoB från Do- nahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2010</b> Låg för alla utfallsmått	Stort bortfall i behandlingsarmarna efter 2 år. ITT användes för att ta hänsyn till data som saknades men det framgick inte vilken typ av ITT.  Non-responder imputation (NRI) för saknade data.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			<p>Patienter som inte uppnådde ACR20 v 16 fick ADA/placebo varje vecka efter att dosen av det orala läkemedlet (MTX/placebo) optimerats.</p> <p><b>Endast 1 års data utvärderas.</b></p>						
<b>ETANERCEPT (ETN)</b>									
Bathon, 2000; Genovese, 2002; Genovese, 2005; Bathon, 2006	<b>Enbrel ERA</b> USA, klinisk RCT Studieduration: 12 månader (1 år öppen förlängningsstudie)	<p>Patienter med tidig aggressiv RA. Sjukdomsduration, medel: 11-12 månader Medelålder: 49-51 år Andel män: 25-26 % MTX-naiva.</p>	<p>I: ETN 25 mg 2 gånger per vecka + placebo + folsyra 1 mg/dag (n=207) K: MTX 7,5-20 mg/vecka p.o. + placebo + folsyra 1 mg/dag (dosskalering) (n=217)</p> <p>En behandlingsarm med</p>	Ej rapporterat.	<p><b>ACR20 1 år</b> I: 72 % K: 65 %</p> <p>I vs K: p=0,16</p> <p><b>ACR50, ACR70 1 år</b> Ingen statistisk signifikant skillnad mellan I och K.</p> <p><b>6 månader</b></p>	Ej rapporterat.	<b>HAQ 1 år</b> Ingen signifikant skillnad i HAQ score mellan I och K	<p><b>RoB från Donahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått</p> <p><b>RoB från Nam, 2010</b> Låg för alla utfallsmått</p>	I studien saknas data för dosgruppen 10 mg ETN.



Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
			ETN 10 mg s.c. 2 gånger per vecka ingick i studien  <b>Endast data upp till 1 år utvärderas.</b>		Statistiskt signifikant fler patienter som behandlades med ETN 25 mg än MTX uppnådde ACR20, ACR50 och ACR70 (p<0,05).				
<b>TOCILIZUMAB (TCZ)</b>									
Bijlsma 2016, Teitsma 2017	<b>U-ACT-Early</b> Nederlän-derna Dubbel-blind multi-center studie, öppen-vårdspa-tienter. Studie-durat-ion: 2 år	Patienter med diagnostiserad RA enligt 1987 ACR eller 2010 ACR/EULAR kriterier. Sjukdomsduration, median: 26 dagar Medelålder: 54 år DAS, medelvärde (SD): 5,2 (1,1) Andel män: 33 % DMARD-naiva	I: TCZ 8 mg/kg i.v. var fjärde vecka (max 800 mg/dos) + placebo (n=103) K: MTX 10 mg/vecka p.o. (max 30 mg/vecka) + placebo (n=108)  En behandlingsarm med TCZ + MTX ingick också i studien.  Om patienterna inte uppnådde	Ej rapporte-rat.	<b>ACR70 v 24</b> I: 37 % (38/103) K: 15 % (16/108) I vs K: p=0,0003	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskill-nad från baslinjen (SD): <b>v 24</b> I: 14,5 (16,7) K: 9,2 (14,7)  <b>SF-36 mental komponent</b> Medelskill-nad från baslinjen (SD): <b>v 24</b> I: 6,8 (16,4) K: 5,7 (14,0)	Ej rapporte-rat.	<b>RoB från Donahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått.  <b>RoB från Nam, 2017</b> Låg för alla utfallsmått.	Har använt ITT. ITT-metoderna inkluderar NRI. Patienter som avslutade studien p.g.a. otillräcklig effekt eller säkerhet räknades som non-responders för dikotoma utfallsmått. Patienter som inte uppnådde remission på den inti-

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			ihållande remission under minst 24 veckor fick de annan förutbestämd aktiv behandling.  <b>Endast data från v 24 utvärderas</b>						ala behandlingen fick tillägg av hydroxyklorokin i 3 månader Fördelningen kvinnor och män i de olika behandlingsarmarna skilde sig 15 % vid baslinjen.
Burmester, 2016, 2017	<b>FUNCTIO N</b> Dubbelblind multi-center-studie. Studieduration: 2 år	Patienter med medelsvår till svår RA klassificerad enligt ACR-kriterier. Sjukdomsduration Median: 0,2-0,3 år Medelålder: 49,5-51,2 år DAS28 (ESR), medelvärde: 6,6-6,7 Andel män: 21,9 % Naiva för MTX och biologiska läkemedel.	I: TCZ 8 mg/kg i.v. var fjärde vecka + placebo (n=292) K: MTX 7,5-20 mg/vecka + placebo (n=289)  Patienter som inte fick TCZ 8 mg/kg och som inte uppnådde DAS-28 ≤3,2 vecka 52, fick	<b>DAS28-ESR remission 1 år</b> I: 39,4 % (115/292) K: 19,5 % (56/287)  <b>v 24</b> I: 38,7 % (113/292) K: 15,0 % (43/287)	<b>ACR70 1 år</b> I: 37,0 % (108/292) K: 29,3 % (84/287) I vs K: p=0,0630	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Skillnad från baslinjen: <b>1 år:</b> I vs K: p=0,85  <b>v 24:</b> I vs K: p=0,53  <b>SF-36 mental komponent</b> Skillnad från baslinjen: <b>1 år:</b> I vs K: p=0,74  <b>v 24:</b>	<b>HAQ</b> Medelskillnad från baslinjen <b>1 år</b> I: -0,67, n=292 K: -0,64, n=287  I vs K: p=0,5532  Medelskillnad I-K (95 % KI): -0,03 (-0,15; 0,08)	<b>RoB från Donahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2017:</b> Låg för alla utfallsmått	20-22 % bortfall efter 1 år. Effektanalys enligt ITT. För binära utfallsmått hanteras saknade data som non-reponders. För kontinuerliga utfallsmått hanteras saknade data i en

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			escapebehandling med TCZ 8 mg/kg + MTX. Två behandlingsarmar med TCZ 4 mg/kg + MTX respektive TCZ 8 mg/kg + MTX ingick också i studien.  <b>Endast data från v 24 och 1 år utvärderas.</b>			I vs K: p=0,51			kombination av LOCF samt ingen imputation.
Nam, 2017 Nam, 2014 Nam, 2010	SÖ. Litteratursökning 1962 - februari 2016.	I SÖn ingår metotrexat- eller DMARD-naiva patienter med reumatoid artrit, studieduration ≥ 6 månader, antalet patienter ≥ 50						SÖ medelhög risk för bias	Ingen ytterligare RCT relevant för frågeställningen identifierades i dessa SÖ.

## Summering av effekt och evidensstyrka

### Biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat – 1 år

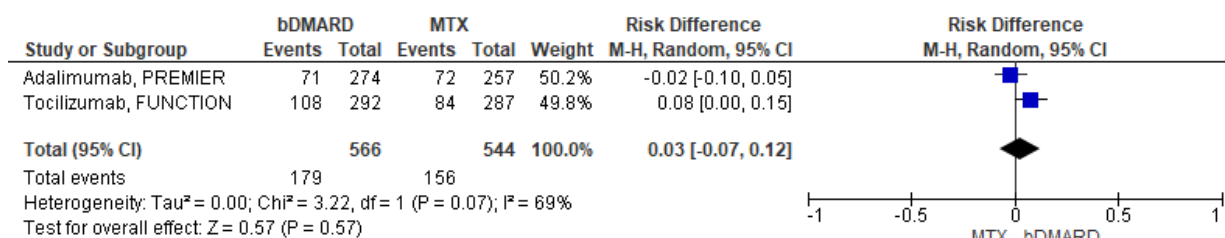
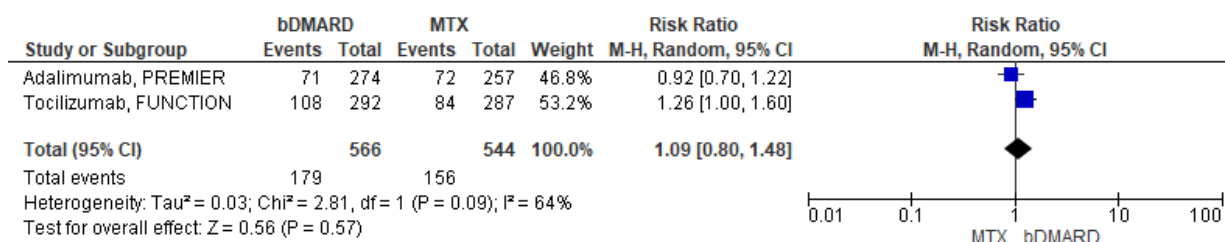
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Risikovot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR70	1110 (2) [5, 9]	28-29 %	Riskskillnad: 3 procentenheter 95 % KI: -7; 12 procentenheter	RR: 1,09 95 % KI: 0,80; 1,48	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Generellt avdrag p.g.a. viss osäkerhet i parameterestimat och överensstämmelse och eventuellt publikationsbias.
DAS28 < 2,6 remission	1110 (2) [5, 9]	19,5-21 %	Riskskillnad: 11 procentenheter 95 % KI: -7; 28 procentenheter	RR: 1,49 95 % KI: 0,82; 2,72	⊕⊕○○	Överensstämmelse (-1) Precision (-1)	Publikationsbias kan inte uteslutas.
HAQ	1110 (2)[5, 9]	-0,64 till -0,8	MD: -0,01 95 % KI: -0,10; 0,07		⊕⊕⊕⊕		Därutöver finns data från ERA-studien som inte ingår i metaanalysen. Hänsyn har tagits till denna studie i evidensgraderingen. Publikationsbias kan inte uteslutas.

### Biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat – 6 månader

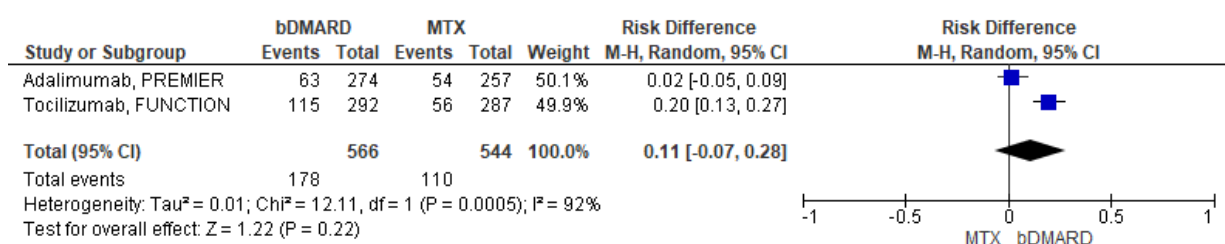
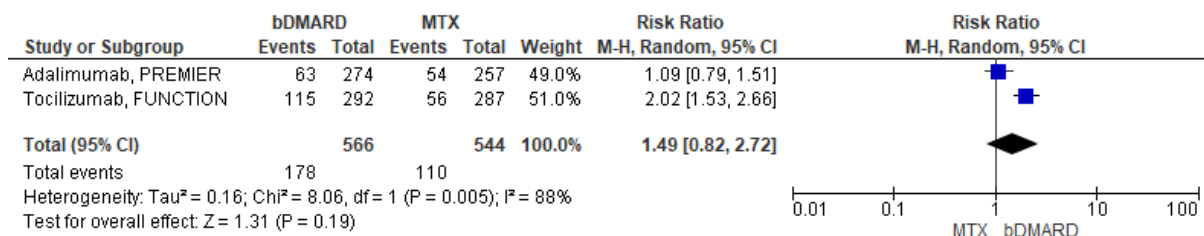
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Risikkvot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR70	211 (1)[8]	15 %	Riskskillnad: 22 procentenheter 95 % KI: 11; 34 procentenheter	RR: 2,49 95 % KI: 1,48; 4,18	⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Avdrag för endast en studie på tocilizumab i metaanalysen, därutöver dock även data från en studie av etanercept (ERA). Hänsyn har tagits till denna studie i evidensgraderingen. Publikationsbias kan inte uteslutas.
DAS28 < 2,6 remission	579 (1)[9]	15 %	RD: 24 procentenheter 95 % KI: 17; 31 procentenheter	RR: 2,58 95 % KI: 1,89; 3,53	⊕⊕○○	Överförbarhet (-2)	Avdrag för endast en studie på tocilizumab. Publikationsbias kan inte uteslutas.
SF-36 fysisk komponent	211 (1)[8]	9,2	MD: 5,3 95 % KI: 1,05; 9,55		⊕○○○	Överförbarhet (-1) Överensstämmelse (-1) Generellt avdrag (-1)	Avdrag för endast två studier på tocilizumab med motstridiga resultat och begränsad precision.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Riskkvot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
SF-36 mental komponent	211 (1)[8]	5,7	MD: 1,1 95 % KI: -3,02; 5,22		⊕○○○	Överförbarhet (-1) Precision (-1) Generellt avdrag (-1)	Publikationsbias kan inte uteslutas.  Avdrag för endast två studier på tocilizumab med begränsad precision. Publikationsbias kan inte uteslutas.

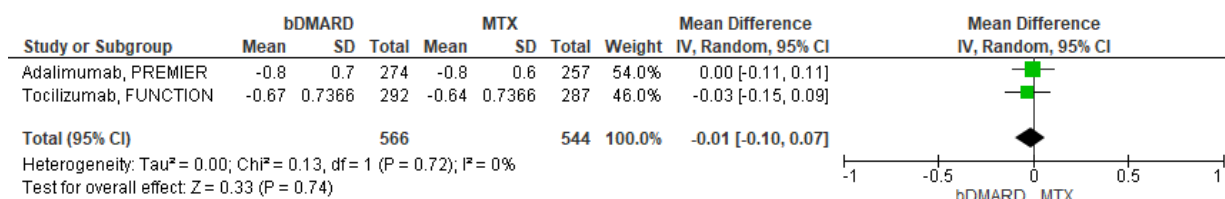
### ACR70, 1 år: Biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



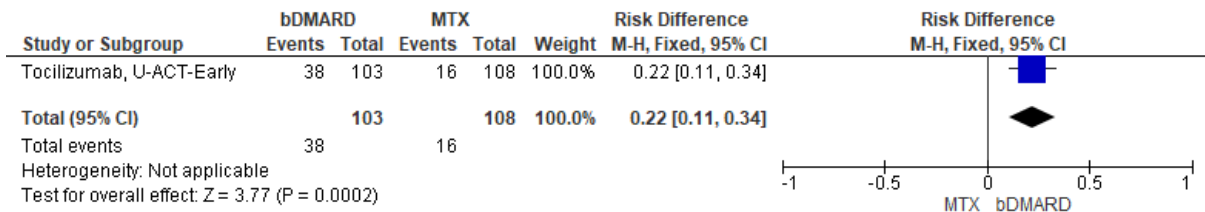
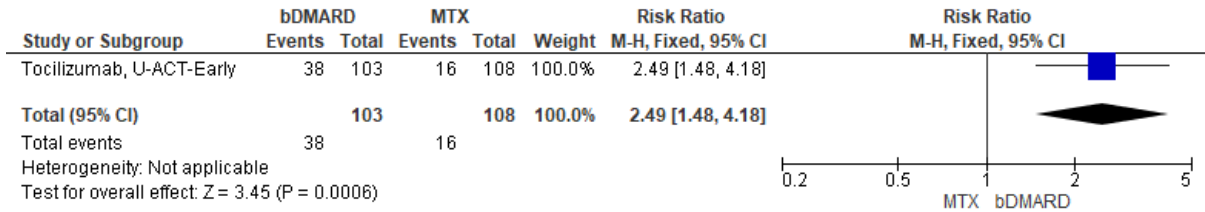
### DAS28 remission, 1 år: Biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



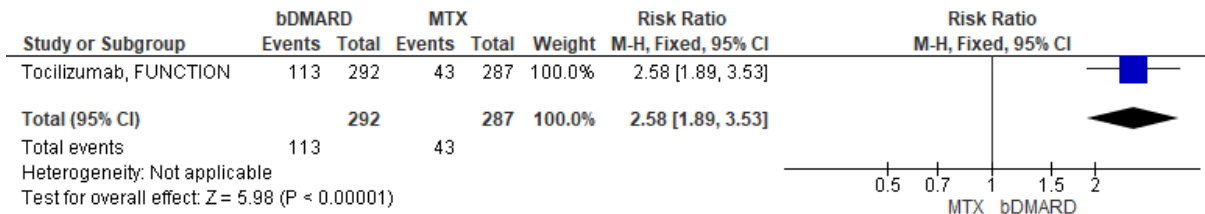
### HAQ, 1 år: Biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



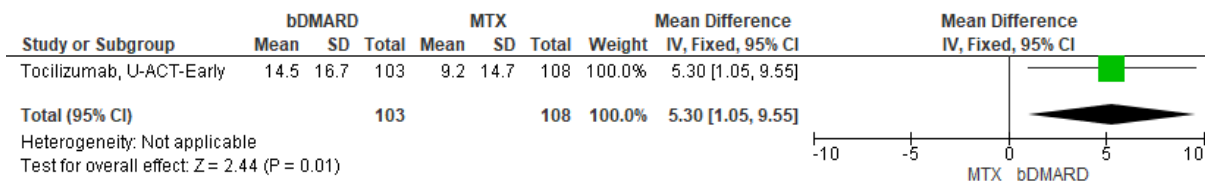
### ACR70, 6 månader: Biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



### DAS28 remission, 6 månader: Biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)

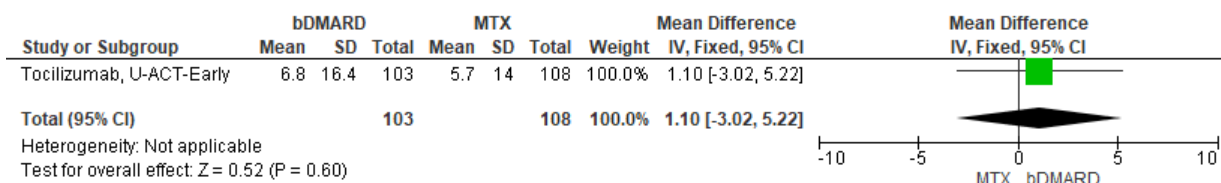


### SF-36 fysisk komponent, 6 månader: Biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)





## SF-36 mental komponent, 6 månader: Biologiskläkemedel jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



## Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-01-31			
Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit.			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
		<b>R3:0, R3:1</b>	
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	167294
2.	Mesh/FT	"Methotrexate"[Mesh] OR methotrexate[tiab] OR MTX[tiab] OR amethopterin[tiab] OR mexate[tiab]	52670
3.		1 AND 2	8683
4.		3 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>23</b>
5.		3 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>28</b>
6.		3 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) Filters activated: Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>98</b>
		<b>R3:2, R3:3</b>	
7.	Mesh/FT	"Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "anti-TNF"[tiab]	22671
8.	Mesh/FT	("Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[Mesh] OR tumor necrosis factor*[tiab] OR TNF[tiab] OR TNFs[tiab] OR TNFa*[tiab] OR tnf-a*[tiab]) AND (inhibitor*[tiab] OR blocker*[tiab] OR antagonist*[tiab])	59114
9.	Mesh	"Abatacept"[Mesh] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept]	4001
10.	FT	Abatacept[tiab] OR Belatacept[tiab] OR BMS-188667[tiab] OR BMS224818[tiab] OR BMS-224818[tiab] OR CTLA4-Fc[tiab] OR CTLA4-Ig[tiab] OR CTLA-4-Ig[tiab] OR Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin[tiab] OR LEA29Y[tiab] OR Nulojix[tiab] OR Orencia[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR atilizumab[tiab] OR Actemra[tiab]	4223
11.		7 OR 8 OR 9 OR 10	78540
12.		1 AND 11	10282
13.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>22</b>
14.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>20</b>

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-01-31			
Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit.			
15.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) Filters activated: Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	58

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-01-31			
Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit.			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
		<b>R3:0, R3:1</b>	
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5 304
2.	FT	("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 432
3.		1 OR 2	13 158
4.	Mesh	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3 674
5.	FT	(methotrexate OR MTX OR amethopterin OR mexate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 734
6.		4 OR 5	8 734
7.		3 AND 6	3 204
8.		7 AND Publication date: Custom date range: 01/01/2018 - 31/01/2019.	Cochrane Reviews: <b>1</b>
9.		7 AND Year first published: Custom year range: 2018-2019.	Trials: <b>171</b>
		<b>R3:2, R3:3</b>	
10.	Mesh	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - A1]	580
11.	Mesh	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - A1]	14
12.	FT	("anti-TNF"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 059
13.	Mesh	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] in all MeSH products	3 243
14.	Mesh	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees	1 143
15.	FT	("tumor necrosis factor*" OR TNF OR "TNFs" OR "TNFa*" OR "tnf-α*"):ti,ab,kw	11 081
16.		13 OR 14 OR 15	11 684
17.	FT	(inhibitor* OR blocker* OR antagonist*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	108 046
18.		16 AND 17	3 157
19.		MeSH descriptor: [Abatacept] explode all trees	207
20.	FT	(Abatacept OR Belatacept OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "CTLA4-Fc" OR "CTLA4-Ig" OR "CTLA-4-Ig" OR "Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin" OR LEA29Y OR Nulojix OR Orenica OR tocilizumab OR atilizumab OR Actemra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 179
21.		10 OR 11 OR 12 OR 18 OR 19 OR 20	65 913

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-01-31			
Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit.			
22.		3 AND 21	2 038
23.		22 AND Publication date: Custom date range: 01/01/2018 - 31/01/2019.	Cochrane Reviews: <b>9</b>
24.		22 AND Year first published: Custom year range: 2018-2019.	Trials: <b>103</b>

## Referenser

1. Donahue, KE, Gartlehner, G, Schulman, ER, Jonas, B, Coker-Schwimmer, E, Patel, SV, et al. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update. Rockville (MD); 2018.
2. Nam, JL, Ramiro, S, Gaujoux-Viala, C, Takase, K, Leon-Garcia, M, Emery, P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3):516-28.
3. Nam, JL, Takase-Minegishi, K, Ramiro, S, Chatzidionysiou, K, Smolen, JS, van der Heijde, D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6):1113-36.
4. Nam, JL, Winthrop, KL, van Vollenhoven, RF, Pavelka, K, Valesini, G, Hensor, EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):976-86.
5. 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.
6. 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.
7. Marcora, SM, Chester, KR, Mittal, G, Lemmey, AB, Maddison, PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(6):1463-72.
8. Bijlsma, JWJ, Welsing, PMJ, Woodworth, TG, Middelink, LM, Petho-Schramm, A, Bernasconi, C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016; 388(10042):343-55.

9. Burmester, GR, Rigby, WF, van Vollenhoven, RF, Kay, J, Rubbert-Roth, A, Kelman, A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):1081-91.
10. Emery, P, Fleischmann, RM, Doyle, MK, Strusberg, I, Durez, P, Nash, P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(11):1732-42.
11. Donahue, KE, Jonas, DE, Hansen, RA, Roubey, R, Jonas, B, Lux, LJ, et al. *Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update*. Rockville (MD); 2012.

Rad: R3:3

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, ingen tidigare behandling med metotrexat, medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Metotrexat i kombination med biologiskt DMARD-läkemedel: TNF-hämmare, abatacept eller tocilizumab

Prioritet

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Kostnaden varierar från låg till hög mellan de olika läkemedlen, i förhållande till effekten.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningsmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig reumatoid artrit, det vill säga en sjukdomsduration på mindre än 3 år samt en medelhög till hög sjukdomsaktivitet. De har inte tidigare behandlats med metotrexat.

En effektiv läkemedelsbehandling syftar till att minska inflammationen och därigenom påverka sjukdomsförloppet på lång sikt.

Åtgärden avser biologiskt läkemedel såsom TNF-hämmare, abatacept eller tocilizumab i kombination med metotrexat. TNF-hämmare blockerar tumörnekrosfaktorn (TNF), ett signalämne som driver inflammatoriska processer. Abatacept minskar immunsystemets angrepp på normal vävnad genom att störa immunceller (antigenpresenterande celler och T-celler). Abatacept påverkar selektivt aktiveringen av de T-celler som deltar i immunsystemets inflammatoriska svar. Tocilizumab hämmar effekten av ett specifikt protein, interleukin-6, som deltar i inflammatoriska processer i kroppen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och ingen tidigare metotrexatbehandling ger 1 års behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat som enskild behandling

- en större andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR70, 15 procentenheter fler, riskkvot (RR) 1,51; 95 % konfidensintervall, KI, 1,39 till 1,64 (hög tillförlitlighet)
- troligen en större andel patienter som uppnår remission enligt DAS28 <2,6, 18 procentenheter fler, RR 1,70; 95 % KI 1,50 till 1,93 (måttlig tillförlitlighet)
- en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, medelskillnad (MD) -0,21; 95 % KI -0,28 till -0,14 (hög tillförlitlighet)
- en liten förbättring av livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent, MD 2,1; 95 % KI 0,82 till 3,3 (hög tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel i 1 år ger en större förbättring av livskvalitet (mental komponent) jämfört med metotrexat som enskild behandling (mycket låg tillförlitlighet).

Vid tidig reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och utan tidigare metotrexatbehandling ger 6 månaders behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat som enskild behandling

- en större andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR70, 22 procentenheter fler, RR 2,10; 95 % konfidensintervall, KI, 1,79 till 2,46 (hög tillförlitlighet)
- troligen en större andel patienter som uppnår remission enligt DAS28 <2,6, 21 procentenheter fler, RR 1,99; 95 % KI 1,68 till 2,35 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, MD -0,20; 95 % KI -0,33 till -0,07 (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent, MD 6,4; 95 % KI 2,2 till 10,6 (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel i 6 månader ger en större förbättring av livskvalitet (mental komponent) jämfört med metotrexat som enskild behandling (mycket låg tillförlitlighet).

Skillnaderna jämfört med metotrexat som enskild behandling i andelar som uppnår klinisk förbättring enligt ACR 70 och klinisk remission, och skillnaderna i förbättring i aktivitetsförmåga, efter 6 månader och efter 1 år är kliniskt relevanta. Skillnaderna i förbättring i livskvalitet jämfört med metotrexat som enskild behandling är kliniskt relevanta efter 6 månader, men av tveksam klinisk relevans efter 1 år.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanliga biverkningar vid behandling med TNF-hämmare är till exempel infektioner, reaktioner på injektionsstället, feber och huvudvärk. Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, opportunistiska infektioner, Tbc och HBV-reakivering har setts vid användning av TNF-hämmare. Observationsstudier indikerar dock inte att riskökningen för infektioner kvarstår under längre tid. Förekomst av olika slags maligniteter har rapporterats, men sammanställningar av data från kliniska prövningar och stora registerstudier tyder inte på

någon ökad risk för malignitet hos RA-patienter som behandlats med TNF-hämmare. Även allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har rapporterats i låg frekvens.

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med tocilizumab är luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk och förhöjt ALAT. De allvarligaste biverkningarna är allvarliga infektioner, komplikationer av inflammation i tarmfickorna och överkänslighetsreaktioner.

Även behandling med abatacept vid RA har associerats med en ökad risk för infektioner. De mest frekventa biverkningarna ( $\geq 5$  procent) bland abataceptbehandlade patienter var huvudvärk, illamående och övre luftvägsinfektioner (inklusive sinusit).

När det gäller risk för cancersjukdom under behandling vid RA finns det mindre omfattande uppföljningsdata för tocilizumab och abatacept än för TNF-hämmare, men de studier som gjorts hittills indikerar inte någon ökad risk för cancer.

Resultat från en metaanalys utförd av Singh och medarbetare indikerar ingen större risk för allvarliga biverkningar (serious adverse events, SAE) vid behandling med biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat som enskild behandling [1].

För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår fyra systematiska översikter, en från Donahue och medarbetare [2] och tre från European League Against Rheumatism (EULAR) [3-5]. Donahue och medarbetare inkluderades endast studier på patienter med en sjukdomsduration mindre än 1 år (medelvärde eller median). Totalt identifierades 15 randomiserade kontrollerade studier (RCT) på biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat i Donahue. Vissa studier är publicerade i flera publikationer. I två studier var det biologiska läkemedlet abatacept [6, 7], i fem studier adalimumab [8-12], i två studier certolizumab [13, 14], i en studie etanercept [15], i tre studier infliximab [16-18] och i två studier tocilizumab [19, 20]. Metotrexat var jämförelsegruppen i alla dessa studier. I fyra av studierna fanns även en behandlingsarm med biologiskt läkemedel som enskild behandling (abatacept, adalimumab och tocilizumab). Ingen ytterligare RCT relevant för frågeställningen identifierades i de systematiska översiktterna från EULAR.

Endast utfallsmått från 6 månader och 1 år utvärderas i detta underlag. Utfallsmått utvärderade vid 1 år baseras på resultat från 4351, 4277, 2400 och 508-1150 personer avseende respons, remission, aktivitetsbegränsning respektive livskvalitet. Vid 6 månader baseras slutsatserna på resultat från 1752, 2940, 334 och 214 personer avseende respons, remission, aktivitetsbegränsning respektive livskvalitet.

I granskningen ingår inga indirekta jämförelser från nätverksmetaanalyser med undantag för beskrivningen av biverkningar.

En RCT på golimumab (GO-BEFORE) har exkluderats från detta underlag på grund av att sjukdomsdurationen i medeltal varierade mellan 2,9 och 4,1 år [21].

Inga pågående randomiserade kontrollerade studier relevanta för frågeställningen har identifierats i den systematiska översikten av Donahue [2] eller databasen Clinical Trials (clinicaltrials.gov). NORD-STAR-studien (NCT01491815), som pågår i Sverige och övriga nordiska länder, jämför 3 olika biologiska läkemedel (TNF-hämmaren certolizumab, abatacept och tocilizumab), alla i kombination med metotrexat, med varandra och med en jämförelsegrupp med konventionell behandling (metotrexat tillsammans med kortisonbehandling eller tillsammans med sulfasalazin och hydroxiklorokin). Jämförelsegruppen i den studien skiljer sig alltså något från de studier som berör den aktuella frågeställningen.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studier saknas på golimumab. Aktivitetsbegränsning och livskvalitet har inte systematiskt rapporterats i de ingående studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

- Utifrån de granskade studierna och med beaktande av svenska läkemedelspriser bedöms att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling av tillståndet med metotrexat i kombination med de TNF-hämmare för vilka biosimilärer finns tillgängligt, jämfört med metotrexat som enskild behandling, sannolikt är låg till måttlig
- För behandling med metotrexat i kombination med övriga biologiska läkemedel, jämfört med metotrexat som enskild behandling, bedöms att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår sannolikt är måttlig till hög
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fattat beslut om subvention (i vissa fall med begränsningar) av flera biologiska läkemedel som är indicerade för behandling av reumatoid artrit i kombination med metotrexat. Läkemedlen innehåller de aktiva substanserna etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab och abatacept. (Etanercept, infliximab och adalimumab finns tillgängliga som biosimilärer.) Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i januari 2019. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	352
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	31	4
Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	3 SÖ	1 SÖ

### Tabellering av inkluderade studier

#### Biologiska DMARD:s + metotrexat jämfört med metotrexat

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Donahue, 2018 [2] Detta är en uppdatering av Donahue, 2012 [24]	SÖ, 15 RCT är relevanta för frågeställningen. Litteratursökningen utfördes juli 2010 - 5 oktober,	I SÖn ingår metotrexat- eller DMARD-naiva RA-patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Patienter med tidig RA (medel eller median sjukdomsduration < 1 år) Studieduration: > 6 månader						SÖ: Låg-medelhög	

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	2017. Relevanta studier från Donahue, 2012 är inkluderade i SÖn.								
<b>ABATACEPT (ABA)</b>									
Westhovens, 2009 [7], Wells 2011, Bathon 2011, Smolen 2015	<b>AGREE</b> Multinationell dubbelblind RCT, Studieduration: 2 år (varav 1 år öppen förlängningsstudie)	Patienter med RA. Sjukdomsduration, medelvärde (SD): I: 6,2 (7,5) månader K: 6,7 (7,1) månader Medelålder: 49,7-50,1 år DAS28 (CRP), medelvärde: 6,2-6,3 Andel MTX-naiva: 98 % Andel män: 21,1-23,4 % MTX-naiva eller exponering ≤ MTX 10 mg/vecka i ≤ 3 veckor.	I: ABA cirka 10 mg/kg i.v. dag 1, 15, 29 följt av var fjärde vecka + MTX 7,5-20 mg/vecka (n=256) K: MTX 7,5-20 mg/vecka + placebo (n=253)  Efter 6 månader tilläts behandling med ytterligare en konventionell syntetisk DMARD (6 patienter i ABA+ MTX-gruppen och 17 patienter i	<b>DAS28 (CRP) remission (&lt;2,6)</b> <b>1 år</b> I: 41,4 % (106/256) K: 23,3 % (59/253)  I vs K: p<0,001  <b>6 månader</b> I: 31,4 % (80/256) K: 17,7 % (45/253)  I vs K: p<0,001	<b>ACR70 1 år</b> I: 42,6 % (109/256) K: 27,3 % (69/253)  I vs K: p<0,001  Statistiskt signifikant skillnad i ACR70 förelåg även vid 6 månader, men resultatet anges ej med siffror i studien	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SE) <b>1 år</b> I: 11,68 (0,62), n=256 K: 9,18 (0,63) n=253 I vs K: p=0,005  <b>SF-36 mental komponent,</b> Medelskillnad från baslinjen (SE) <b>1 år</b> I: 8,15 (0,64), n=256 K: 6,34 (0,64) n=253	<b>HAQ</b> Justerad medelskillnad från baslinjen (SE) <b>1 år</b> I: -0,96 (0,04) n=256 K: -0,76 (0,04) n=253	<b>RoB från Donahue, 2018:</b> DAS28 remission, ACR70: Låg HAQ, SF-36: Medelhög  <b>RoB från Nam, 2010:</b> Låg för alla utfallsmått	

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			MTX-gruppen fick detta)  Efter 1 år fick patienterna i kontrollgruppen behandling med ABA + MTX.			I vs K: p=0,046			
Emery, 2015 [6]	<b>AVERT</b> Studieduration: 24 månader Dubbelblind upp till 12 månader. Därefter öppen studie.	Vuxna patienter med aktiv klinisk synovit i ≥ 2 leder i ≥ 8 veckor. Ihållande symtom i < 2 år. Positiv anti CCP-2. Sjukdomsduration, medelvärde: 0,56 år Medelålder (SD): 47 (12,6) år DAS28 (CRP), medelvärde: 5,4 Andel män: 22,2 %  MTX-naiva eller tidigare haft behandling med MTX ≤ 10 mg/vecka i mindre än 4 veckor mer än 1 månad innan studiestart. Naiva för biologiska läkemedel.	I: ABA 125 mg/vecka s.c. + MTX 7,5-20 mg/vecka + folsyra, n=119 K: MTX 7,5-20 mg/vecka + folsyra, n=116  Ytterligare en behandlingsarm var inkluderad i studien där patienter fick ABA 125 mg/vecka s.c. + placebo + folsyra  RA-behandlingen sattes ut hos patienter med DAS28 (CRP)	<b>DAS28-CRP remission &lt;2,6, 1 år</b> I: 60,9 %, (72/119) K: 45,2 %, (52/116) I vs K: p=0,01	<b>ACR70 1 år</b> I: 52,1 %, (62/119) K: 34,5 %, (40/116)	Ej rapporterat.	<b>HAQ (≥0,3) 1 år</b> I: 65,5 %, (78/119) K: 44,0 %, (51/116)	<b>RoB från Donahue, 2018:</b> Medelhög för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2017:</b> Låg för alla utfallsmått	Ej formellt krav på RA-diagnos. Andel med RA framgår ej

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
			<3,2 efter 12 månader.  <b>Endast 12 månaders data utvär-deras</b>						
<b>ADALIMUMAB (ADA)</b>									
Takeuchi, 2014 [12]; Ya-manaka 2014	<b>HOPEFUL 1</b> Japan Rando-miserad dubbel-blind studie. Studie-durat-ion: 26 veckor (följt av 6 måna-der öp-pen stu-die)	Patienter med RA som uppfyller ACR kriterier Sjukdomsduration, medelvärde: 0,3 år Medelålder: 54 år DAS28 (ESR), me-delvärde: 6,6 Andel män: 18,6 % Naiva för MTX, le-flunomid och bio-logiska läkeme-del. Patienterna har inte fått be-handling med > 2 andra DMARDs.	I: ADA 40 mg varannan vecka s.c. + MTX 6-8 mg/vecka p.o. + folsyra 5 mg/vecka (n=171) K: MTX 6-8 mg/vecka p.o. + pla-cebo + folsyra 5 mg/vecka (n=163)  Patienter med > 20 % ökning i smärtsamma och svullna leder v 12, 16 eller 20 fick rescue be-handling med 40 mg ADA varannan vecka	<b>DAS28-CRP remission (&lt;2,6)</b> <b>v 26</b> I: 52,0 % (89/171) K: 26,4 % (43/163) I vs K: p: <0,001	<b>ACR70 v 26</b> I: 47,4 % (81/171) K: 22,7 % (37/163)	Ej rapporte-rat.	<b>HAQ</b> Medelskill-nad från baslinjen (SD) <b>v 26</b> I: - 0,6 (0,6), n=171 K: -0,4 (0,6), n=163 I vs K: p <0,001	<b>RoB från Do-nahue, 2018:</b> Medelhög för alla ut-fallsmått  <b>RoB från Nam, 2017:</b> Låg för alla utfallsmått	Dosen av metotrexat är mycket lägre än den dos som är godkänd för be-handling vid RA En del bort-fall under 26 veckors dubbel-blind fas, men grup-perna var balanse-rade. ITT användes. Non-re-sponder imputation för binära utfallsmått. Modifierad LOCF ITT för

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
			(öppen). De patienter som fullföljde 26-veckors dubbelblind period fick ADA + MTX i 6 månader (öppen)  <b>Endast v 26 utvärderas</b>						kontinuerliga utfallsmått
Kavanaugh 2013 [11], Smolen 2014, Emery 2016	<b>OPTIMA</b> Internationell multicenterstudie. Studieduration: 78 veckor. Justerad behandling beroende på utfall efter 26 veckor.	Patienter med RA enligt 1987 ACR kriterier. Sjukdomsduration, medelvärde (SD): I: 4,0 (3,6) månader K: 4,5 (7,2) månader Medelålder: 50,4-50,7 år DAS28 (CRP), medelvärde: 6,0 Andel män: 26 % Naiva för MTX och biologiska DMARD.	I: ADA 40 mg varannan vecka + MTX 7,5-20 mg/vecka (n=515) Ia: placebo + MTX (ADA withdrawal) Ib: ADA + MTX (ADA fortsättning) Ic: Öppen ADA + MTX (ADA carry-on) K: MTX 7,5-20 mg/vecka + placebo Ka: Fortsättning placebo + MTX Kb: Öppen ADA + MTX (ADA rescue)	<b>DAS28-CRP remission (&lt;2,6) v 26</b> I: 34,0 % (175/515) K: 17,0 % (88/517)  I vs K: p<0,001	<b>ACR70 v 26</b> I: 35 % (180/515) K: 17 % (88/517)  I vs K: p<0,001	Ej rapporterat.	<b>HAQ v 26</b> Medelvärde I: 0,7, n=515 K: 0,9, n=517  I vs K: p<0,001	<b>RoB från Donahue, 2018</b> Låg för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2017:</b> Låg för alla utfallsmått	

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
			<p><b>V 22 och v 26:</b> Patienter som hade DAS28 (CRP) &gt; 3,2 fick v 26 ADA+MTX</p> <p>Patienter med DAS (CRP)&lt;3,2 fick v 26 Ia eller Ib, respektive Ka</p> <p><b>Endast v 26 utvärderas.</b></p>						
Detert, 2013 [10]	<b>HIT HARD</b> Tyskland Studie-duration: 48 veckor (öppen studie v 24-48)	Patienter med RA som uppfyller ACR-kriterier. Sjukdomsduration, medelvärde (SD): I: 1.8 (2.1) månader K: 1.6 (1.7) månader Medelålder: 47,2-52,5 år DAS28, medelvärde: 6,2-6,3 Andel män: 31,4 % Naiva för DMARD och biologiska läkemedel	I: ADA 40 mg s.c. varannan vecka + MTX 15 mg/vecka s.c. Därefter MTX monoterapi efter 24 veckor. (n=87) K: MTX 15 mg/vecka s.c. + placebo (n=85)  <b>Endast v 24 utvärderas.</b>	<b>DAS28 re-mission (&lt;2,6) v 24</b> I: 47,9 % (42/87) K: 29,5 % (25/85) I vs K: p=0,021	<b>ACR70 v 24</b> I: 48,0 % (42/87) K: 26,8 % (23/85) I vs K: p=0,006	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelvärde (SD) <b>v 24</b> I: 44,0 (11,1), n= 87 K: 39,8 (9,9), n=85 I vs K: p= 0,0002  <b>SF-36 mental komponent,</b> Medelvärde (SD) <b>v 24</b> I: 48,8 (9,8), n=87	<b>HAQ</b> Medelvärde (SD) <b>v 24</b> I: 0,49 (0,6), n=87 K: 0,72 (0,6), n=85  I vs K: p=0,0014	<b>RoB från Donahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2014</b> Medelhög för alla utfallsmått	Signifikanta skillnader i ålder vid baslinjen, samt även skillnader i SF-36 fysisk komponent och SHS JSN score. 6-14 % bortfall i de olika behandlingsarmarna.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
						K: 48,9 (8,8), n=85 I vs K: p=0,51			
Bejarano 2008 [8]; Emery 2016	<b>PROWD</b> Rando-miserad, dubbel-blind multi-center-studie i England. Studie-durat-ion: 56 veckor	Patienter med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier. Symptomduration: <2 år Sjukdomsduration, medelvärde: 7,9-9,5 månader Medelålder: 47 år DAS28, medel-värde: 5,9-6,0 Andel män: 41,6-46,6% Naiva för MTX och biologiska läke-medel	I: ADA 40 mg s.c. varannan vecka + MTX 7.5-25 mg/vecka (n=75) K: MTX 7.5-25 mg/vecka + placebo (n=73)	<b>DAS28 re-mission (&lt;2,6) v 56</b> I: 48,0 % (36/75) K: 36,1 % (26/73) I vs K: p=0,145	<b>ACR70 v 56</b> I: 50,7 % (38/75) K: 37,5 % (27/73) I vs K: p=0,108	Ej rapporte-rat.	<b>HAQ</b> Medelskill-nad från baslinjen (SD) <b>v 56</b> I: -0,7 (0,6), n=75 K: -0,4 (0,7), n=73 I vs K: p=0,005	<b>RoB från Do-nahue, 2018:</b> Hög för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2014:</b> Låg för alla utfallsmått	Stort bort-fall v 56. 33 % i inter-ventions-gruppen och 51 % i placebo-gruppen avbröt stu-dien. ITT analys.
Breedvald , 2006 [9]; Kimel 2008; van Vollenho-ven, 2010; van der Heijde, 2010; Strand, 2012; Smolen, 2013; Keystone,	<b>PREMIER</b> Internat-ionell dubbel-blind multi-center-studie. Studie-durat-ion: 24 måna-der	Patienter med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier. Sjukdomsduration, medelvärde: 0,7-0,8 år Medelålder: 52 år DAS28, medel-värde: 6,3-6,4 Andel män: 25,5 % Naiva för MTX, cyklofosamid, ci-klosporin och	I: ADA 40 mg s.c. varannan vecka + MTX 7,5-20 mg/vecka p.o. + folsyra 5-10 mg/vecka (n=268) K: MTX 7,5-20 mg/vecka p.o. + pla-cebo + folsyra 5-10	<b>DAS28 re-mission (&lt;2,6) 1 år</b> I: 43 % (115/268) K: 21 % (54/257) I vs K: p<0,001	<b>ACR70 1 år</b> I: 46 % (123/268) K: 28 % (72/257) I vs K: p<0,001	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelvärde (SD) <b>1 år</b> I: 46,6 (8,2) K: 43,5 (8,1)  <b>SF-36 mental komponent</b> Medelvärde (SD) <b>1 år</b> I: 50,7 (8,7)	<b>HAQ</b> Medelskill-nad från baslinjen (SD) <b>1 år</b> I: -1,1 (0,6), n=268 K: -0,8 (0,6), n=257 I vs K: p<0,001	<b>RoB från Do-nahue, 2018</b> Medelhög för alla ut-fallsmått  <b>RoB från Nam, 2010:</b> Låg för alla utfallsmått	Stort bort-fall i be-handlings-armarna efter 2 år. ITT använ-des för att ta hänsyn till data som sakna-des men det fram-gick inte vilken typ av ITT.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
2014; Landewe, 2015		azatioprin. Tidigare behandling med ≤ 2 andra DMARDs var tillåten.	mg/vecka (n=257)  Ytterligare en behandlings-arm med ADA 40 mg s.c. varannan vecka + placebo + folsyra 5-10 mg/vecka ingick i studien.  Patienter som inte uppnådde ACR20 v 16 fick ADA/placebo varje vecka efter att dosen av det orala läkemedlet (MTX/placebo) optimerats.  <b>Endast 1 års data utvärderas</b>			K: 51,3 (8,5)			Non-responder imputation för saknade data.
	<b>CERTOLIZUMAB (CZP)</b>								
Emery, 2017 [14]	<b>C-EARLY</b> Internationell	Patienter med moderat till svår RA som uppfyller	I: CZP 400 mg s.c. vecka 0, 2 och 4, följt	<b>DAS28 (ESR) remission (&lt;2,6)</b>	<b>ACR70 v 52</b>	Ej rapporterat.	<b>HAQ</b>	<b>RoB från Donahue, 2018</b>	Stort bortfall för alla effektmått.



Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
	dubbel-blind multi-center-studie Studie-durat-ion: 1 år	2010 ACR/EULAR kriterier. Diagnosti-serad ≤1 år innan randomisering och med dåliga prognostiska fak-torer (RF eller anti-CCP seropositiva) Sjukdomsduration, medelvärde; 2,9 månader Medelålder: 50,6 år DAS28-ESR, me-delvärde: 6,7 Andel män: 23,2 % DMARD-naiva.	av 200 mg varannan vecka + MTX 10-25 mg/vecka (n=660) K: MTX 10-25 mg/vecka + placebo (n=219)  Patienter med DAS28 >3.2 eller för-bättring från baslinjen i DAS28 <1.2 vecka 20 el-ler vecka 24 togs ur stu-dien för att möjliggöra annan be-handling, och räknades som non-responders vid alla se-nare jämfö-relser  <b>Endast 1-års och v 24 data utvär-deras</b>	<b>v 52</b> I: 42,6 % (279/655) K: 26,8 % (57/213) I vs K: p<0,001	I: 51,3 % (336/655) K: 39,9 % (85/213) I vs K: p<0,001		Medelskill-nad från baslinjen <b>v 52</b> I: -1,00, n=655 K: -0,82, n=213 I vs K: p≤0,001  <b>v 24</b> I: -0,92, n=655 K: -0,83, n=213 I vs K: p≤0,05	Medelhög för alla ut-fallsmått	Data som saknades hanterades med NRI för dikotoma ut-fallsmått och LOCF för kontinu-erliga ut-fallsmått.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
Aitsumi, 2016 [13], 2017	<b>C-OPERA</b> Japan Multi-center-studie. Studie-duration: 2 år	RA enligt 2010 ACR/EULAR-kriterier med ≤ 12 månaders ihållande artrit symptom. Sjukdomsduration, medelvärde: 4-4,3 månader Medelålder: 49 år DAS28-ESR, medelvärde: 5,4-5,5 Andel män: 19 %	I: 400 mg CZP s.c. vecka 0, 2 och 4 följt av 200 mg s.c. varannan vecka. MTX 8-16 mg/vecka p.o. (n=159) K: MTX 8-16 mg/vecka p.o. + placebo (n=157)  Om DAS28 > 3,2 i mer än 4 veckor från vecka 24 och framåt fick patienterna rescue behandling med CZP (öppen) efter avslutad dubbelblind period. Vecka 52-104 fick alla patienter MTX som monoterapi.  <b>Endast data upp till 1 år utvärderas</b>	<b>DAS28-ESR remission 1 år</b> I: 57,2 % (91/159) K: 36,9 % (58/157) I vs K: p <0,001  <b>v 24</b> I: 52,8 % (84/159) K: 30,6 % (48/157) I vs K: p <0,001	<b>ACR70 1 år</b> I: 57,2 % (91/159) K: 34,4 % (54/157) I vs K: p <0,001	Ej rapporterat.	Ej rapporterat.	<b>RoB från Donahue, 2018</b> DAS28, vecka 24: Medelhög DAS28, ACR70, 1 år: Hög  <b>RoB från Nam, 2017:</b> Låg för alla utfallsmått	Stort bortfall vid 1 år. v 24 mindre bortfall. I den primära analysen ingick patienter som fått ≥ 1 dos och som hade effektdata (full analysis set). Saknade data hanterades enligt LOCF.
<b>ETANERCEPT (ETN)</b>									

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
Emery, 2008 [15]; Anis, 2009; Emery, 2010; Kekow, 2010; Dogados, 2014; Zhang, 2012	<b>COMET</b> Internationell multi-center studie. Studieduration: 24 månader.	Patienter med RA enligt ACR-kriterier. Sjukdomsduration, medelvärde (SE): 9 (0,3) månader Medelålder (SD): 51,4 (0,6) år DAS28, medelvärde (SD): 6,5 (1,0) Andel män: 26,7 % MTX- och TNF-hämmare-naiva. Ingen behandling med andra DMARDs eller kortikosteroidinjektioner < 1 månad innan baslinjebesöket.	I: ETN 50 mg/vecka s.c. + MTX 7,5-20 mg/vecka p.o. (n=274) Efter 2 år fortsatt behandling med MTX + ETN eller behandling med endast ETN K: MTX 7,5-20 mg/vecka p.o. + placebo (n=268) Efter 2 år behandling med MTX + ETN 50 mg/vecka s.c. eller fortsatt behandling med endast MTX  <b>Endast data från 1 år utvärderas</b>	<b>DAS28 remission (&lt;2,6)</b> <b>1 år</b> I: 49,8 % (132/265) K: 27,8 % (73/263) I vs K: p<0,0001	<b>ACR70 1 år</b> I: 48,4 % (128/265) K: 28,4 % (75/263) I vs K: p<0,0001	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen <b>1 år</b> I: 13,7, n=265 K: 10,7, n=263 I vs K: p=0,003  <b>SF-36 mental komponent</b> Medelskillnad från baslinjen <b>1 år</b> I: 6,8 K: 6,1 I vs K: p=ej signifikant	<b>HAQ</b> Medelskillnad från baslinjen <b>1 år</b> I: -1,02, n=265 K: -0,72, n=263 I vs K: p<0,0001	<b>RoB från Donahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2010:</b> Låg för all utfallsmått	Måttligt bortfall. Data som saknas hanteras med LOCF.
<b>INFLIXIMAB (IFX)</b>									

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
St Clair 2004 [18] , Smolen 2006, Smolen 2009, Janssen Research and Develop-ment, 2017	<b>ASPIRE</b> Internat-ionell, RCT. Studie-durat-ion: 54 veckor	Patienter med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier Symtomduration: ≥ 3 månader och ≤ 3 år. Sjukdomsduration, medelvärde: 0,9 år Medelålder: 50 år DAS28-ESR, me-delvärde: 6,67 Andel män: 28,9 % Naiva för MTX och TNF-hämmare.	I: MTX 20 mg/vecka + IFX 3 mg/kg v 0, 2, 6 följt av IFX var 8:e vecka (n=373) K: MTX 20 mg/vecka + placebo (n=298)  I studien ingick en be-handlingsarm med MTX 20 mg/vecka + INF 6 mg/kg. Resultaten presenteras inte i detta kunskapsun-derlag.	<b>DAS28-ESR remission (&lt;2,6) v 54*</b> I: 21,2 % (64/302) K: 15,0 % (36/240) I vs K: p=0.065	<b>ACR70 v 54</b> I: 32,5 % (114/351) K: 21,2 % (58/274) I vs K: p=0,002	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskill-nad från baslinjen <b>v 54</b> I: 11,7 (11,6)*, n=359 K: 10,1 (11,4)*, n=282 I vs K: p<0,004	<b>HAQ</b> Medelskill-nad från baslinjen (SD) <b>v 30-54</b> I: -0,80 (0,65)*, n=359 K: -0,68 (0,63)*, n=282 I vs K: p=0,03	<b>RoB från Do-nahue, 2018</b> Medelhög för alla ut-fallsmått  <b>RoB från Nam, 2010:</b> Låg-medel-hög för alla utfallsmått	Ovanlig analysme-tod. Relativt lågt bortfall (15 %) *Hämtad från origi-nalartikeln (St Clair 2004)

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
Quinn, 2005 [17]	RCT Studie-durat-ion: 2 år (dubbel-blind t.o.m. v 54)	Patienter med RA enligt 1987 ACR-kriterier. Dålig sjukdoms prognos enligt PISA (Persistent Inflammatory Symmetrical Arthritis scoring system). Symtomduration: < 1 år Sjukdomsduration: 6,0-7,4 månader Medelålder: 52 år DAS28, median: 6,3-6,9 Andel män: 33,3 % Naiva för DMARD, TNF-hämmare, och oral kortikosteroid. Stabila doser av NSAID i 2 veckor innan screening.	I: IFX 3 mg/kg i.v. v 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka i 46 veckor + MTX 7,5-25 mg/vecka (n=10) K: MTX 7,5-25 mg/vecka (n=10)  <b>Endast data från v 54 utvärderas</b>	Ej rapporte-rat.	<b>ACR70 v 54</b> I: 67 % (7/10) K: 30 % (4/10) I vs K: p<0,05	Ej rapporte-rat.	Ej rapporte-rat.	<b>RoB från Do-nahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått	Beskrivning saknas över hur patienter som avbröt studien hanterades i analysen. Liten studiepopu-lation. Studien är endast designad för att upp-täcka skill-nader av det primära ef-fektmåttet d.v.s MRI av ben-erosioner.
Durez, 2007 [16]	Belgien, RCT. Studie-durat-ion: 1 år	RA patienter som uppfyller ACR kriterier. Sjukdomsduration medelvärde (sd): I: 0,36 (0,31) år K: 0,45 (0,29) år Medelålder: 50-54 år DAS28-CRP, me-delvärde: 5,2-5,3	I: IFX 3 mg/kg i.v. v 0, 2 och 6. Därefter var 8:e vecka t.o.m. v 46. + MTX 7,5-20 mg/vecka (n=15) K: MTX 7,5-20 mg/vecka (n=14)	<b>DAS28-ESR remission 1 år:</b> I: 70 % (11/15) K: 40 % (6/14)	Ej rapporte-rat.	Ej rapporte-rat.	Ej rapporte-rat.	<b>RoB från Do-nahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått	Liten studie (n=44), med maxi-malt 15 pa-tienter i varje be-handlings-arm. Skill-nader i baslinjen gällande RF och anti-CCP

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
		Andel män: 29-33 % Patienter som tidigare behandlats med glukokortikoider i > 3 månader (och under 4 veckor innan inklusion i studien), MTX, > 2 DMARDs eller metylprednisolon IV bolus doser, exkluderas från studien.	Ytterligare en behandlingsarm med metylprednisolon + MTX ingick i studien. Efter 1 år behandlades alla patienter med MTX i monoterapi.						positiva. Känslighetsanalys gjordes som visade att detta inte påverkade resultatet.
		<b>TOCILIZUMAB (TCZ)</b>							
Bijlsma 2016 [19], Teitsma 2017	<b>U-ACT-Early</b> Nederländerna Dubbel-blind multicenter studie, öppenvårdspatienter. Studieduration: 2 år	Patienter med diagnostiserad RA enligt 1987 ACR- eller 2010 ACR/EULAR-kriterier Sjukdomsduration, median: 26 dagar Medelålder: 54 år DAS, medelvärde (SD): 5,2 (1,1) Andel män: 33 % DMARD-naiva	I: TCZ 8 mg/kg i.v. var fjärde vecka (max 800 mg/dos) + MTX 10-30 mg/vecka p.o. (n=106) K: MTX 10-30 mg/vecka p.o. + placebo (n=108)  En behandlingsarm med TCZ 8 mg/kg i.v. var 4:e vecka + placebo ingick i studien.	Ej rapporterat.	<b>ACR70 v 24</b> I: 44 % (47/106) K: 15 % (16/108) I vs K: p<0,0001	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): <b>v 24</b> I: 15,6 (16,8), K: 9,2 (14,7) I vs K: p<0,05  <b>SF-36 mental komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): <b>v 24</b> I: 10,3 (15,0) K: 5,7 (14,0) I vs K: p<0,05	Ej rapporterat.	<b>RoB från Donahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2017:</b> ACR70: Låg-medelhög SF-36: Låg	Har använt ITT.  ITT metoderna inkluderar NRI. Patienter som avslutade studien p.g.a. otillräcklig effekt eller biverkningar räknades som non-responders för dikotoma utfallsmått. Patienter som inte

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontroll-grupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbe-gränsning	Risk för sys-tematiska fel (bias)	Kommen-tar
			Om patienterna inte uppnådde ihållande remission under minst 24 veckor fick de annan förutbestämd aktiv behandling.  <b>Endast data från v 24 utvärderas</b>						uppnådde remission med den initiala behandlingen fick tillägg av hydroxyklorokin i 3 månader. Fördelningen kvinnor och män i de olika behandlingsarmarna skilde sig 15 % vid baslinjen.
Burmester, 2016 [20], 2017	<b>FUNCTIO N</b> Dubbel-blind multi-center-studie. Studieduration: 2 år	Patienter med medelsvår till svår RA klassificerad enligt ACR-kriterier. Sjukdomsduration median: 0,2-0,3 år Medelålder: 49,5-51,2 år DAS28 (ESR), medelvärde: 6,6-6,7 Andel män: 21,9 % Naiva för MTX och biologiska läkemedel.	I: TCZ 8 mg/kg i.v. var fjärde vecka + MTX 7,5-20 mg/vecka (n=291) K: MTX 7,5-20 mg/vecka + placebo (n=289)  Patienter som inte fick TCZ 8 mg/kg och som inte	<b>DAS28-ESR remission (&lt;2,6)</b> <b>1 år</b> I: 49,0 % (142/290) K: 19,5 % (56/287)  <b>v 24</b> I: 44,8 % (130/290) K: 15,0 % (43/287)	<b>ACR70 1 år</b> I: 43,4 % (126/290) K: 29,3 % (84/287)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Skillnad från baslinjen: <b>1 år:</b> I vs K: p=0,0066  <b>v 24:</b> I vs K: p=0,0014  <b>SF-36 mental komponent</b> Skillnad från baslinjen:	<b>HAQ</b> Medelskillnad från baslinjen <b>1 år</b> I: -0,81, n=290 K: -0,64, n=287  I vs K: p=0,0024  Medelskillnad I-K (95 %	<b>RoB från Donahue, 2018</b> Medelhög för alla utfallsmått  <b>RoB från Nam, 2017:</b> Låg för alla utfallsmått	20-22 % bortfall efter 1 år. Effektanalys enligt ITT. För binära utfallsmått hanteras saknade data som non-reponders. För kontinuerliga utfallsmått

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission	Respons	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			<p>uppnådde DAS-28 <math>\leq</math>3,2 vecka 52, fick escape-behandling med TCZ 8 mg/kg + MTX. Två behandlingsarmar med TCZ 8 mg/kg + placebo respektive TCZ 4 mg/kg + MTX ingick också i studien.</p> <p><b>Endast data från v 24 och 1 år utvärderas</b></p>			<p><b>1 år:</b> I vs K: <math>p=0,19</math></p> <p><b>v 24:</b> I vs K: <math>p=0,082</math></p>	KI): -0,17 (-0,28; -0,06)		hanteras saknade data i en kombination av LOCF samt ingen imputation.
Nam, 2017 Nam, 2014 Nam, 2010	SÖ. Litteratursökning 1962-februari 2016.	I SÖn ingår metotrexat- eller DMARD-naiva patienter med reumatoid artrit, studieduration $\geq$ 6 månader, antalet patienter $\geq$ 50						SÖ medelhög risk för bias	Ingen ytterligare RCT relevant för frågeställningen identifierades i dessa SÖ.

MTX=metotrexat



## Summering av effekt och evidensstyrka

### Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat – 1 år

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Risikovot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR70	4351 (10 studier), [2]	21 till 40 %	Riskskillnad: 15 procentenheter 95 % KI: 13; 18 procentenheter	RR: 1,51 95 % KI: 1,39; 1,64	⊕⊕⊕⊕		Publikationsbias kan inte uteslutas.
Remission, DAS28 < 2,6	4277 (10 studier), [2]	15 % till 45 %	RD: 18 procentenheter 95 % KI: 13; 23 procentenheter	RR: 1,70 95 % KI: 1,50; 1,93	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Generellt avdrag p.g.a. vissa brister i överförbarhet, viss heterogenitet och eventuellt publikationsbias.
HAQ	2400 patienter (5 studier), [2]	-0,8 till -0,4	MD: -0,21 95 % KI: -0,28; -0,14		⊕⊕⊕⊕		C-EARLY (Emery, 2017) och COMET (Emery, 2008) ingår inte i metaanalysen p.g.a. spridningsmått saknas. Resultatet överensstämmer med det från metaanalysen, vilket stärker tillförlitligheten. Hän-syn har tagits

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Riskkvot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							fill detta i evidensgrade-ringen. Publikationsbias kan inte uteslutas.
SF-36 fysisk komponent	1150 patienter (2 studier), [2]	9,18 till 10,1	MD: 2,07 95 % KI: 0,82; 3,31		⊕⊕⊕⊕		En studie på abatacept och en på infliximab. Publikationsbias kan inte uteslutas. COMET (Emery, 2008) ingår inte i metaanalysen p.g.a. spridningsmått saknas. Resultatet överensstämmer med det från metaanalysen, vilket stärker tillförlitligheten. Hän-syn har tagits till detta i evidensgrade-ringen
SF-36 mental komponent	508 patienter (1 studie), [2]	6,34	MD: 1,81 95 % KI: 0,04; 3,58		⊕○○○	Överförbarhet (-2) Precision (-1)	Publikationsbias kan inte uteslutas. Avdrag p.g.a. endast en studie på abatacept.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Risikovot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							COMET (Emery, 2008) ingår inte i metaanalysen p.g.a. spridningsmått saknas.

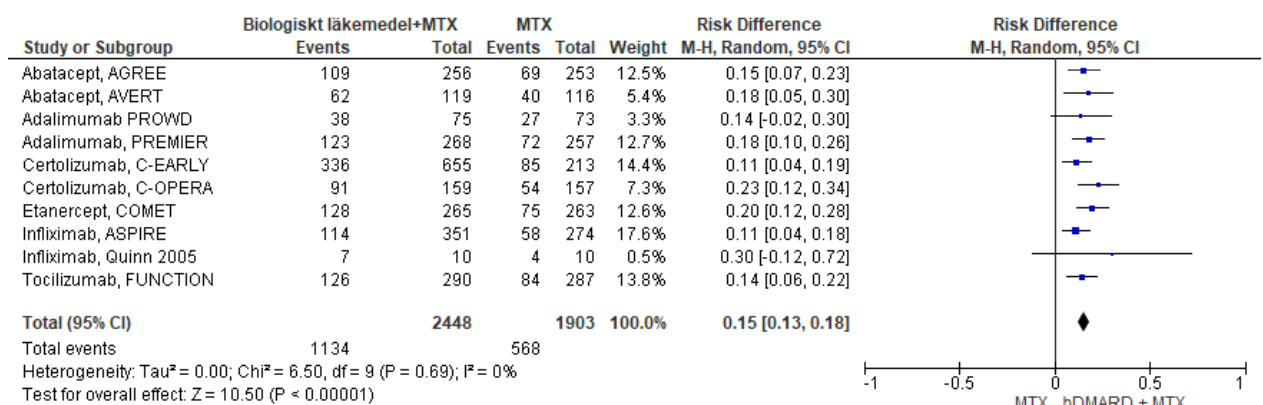
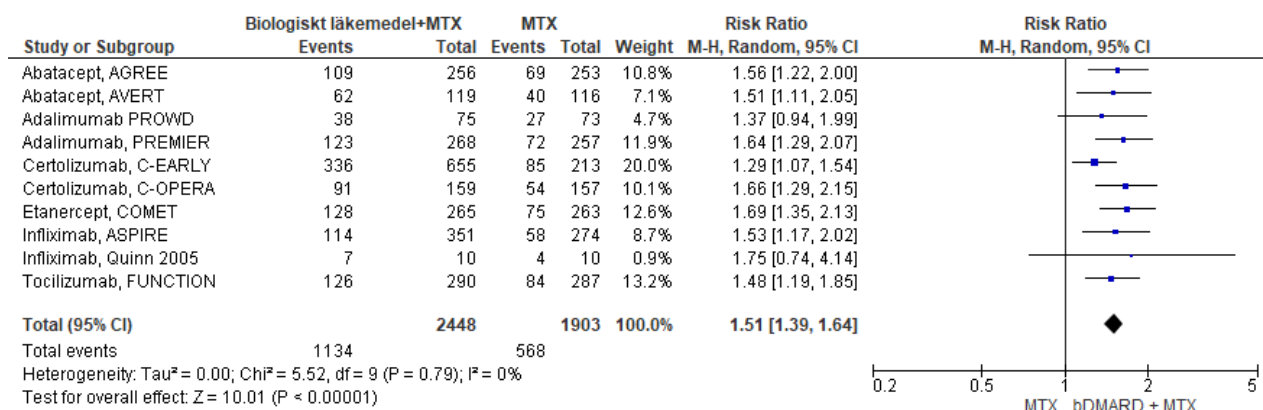
### Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat – 6 månader

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Risikovot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR70	1752 patienter (4 studier), [2]	15 till 27 %	Riskskillnad: 22 procentenheter 95 % KI: 17; 27 procentenheter	RR: 2,10 95 % KI: 1,79; 2,46	⊕⊕⊕⊕		Publikationsbias kan inte uteslutas.
Remission-DAS28 < 2,6	2940 patienter (6 studier), [2]	15 till 31 %	Riskskillnad: 21 procentenheter 95 % KI: 15; 27 procentenheter	RR: 1,99 95 % KI: 1,68; 2,35	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Generellt avdrag p.g.a. vissa brister i överförbarhet (ca 22 % asiatiska patienter som står på en lägre dos MTX), viss heterogenitet och eventuellt publikationsbias.
HAQ	334 patienter (1 studie), [2]	-0,4 enheter	MD: -0,20 95 % KI: -0,33; -0,07		⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Avdrag p.g.a. endast en studie på adalimumab

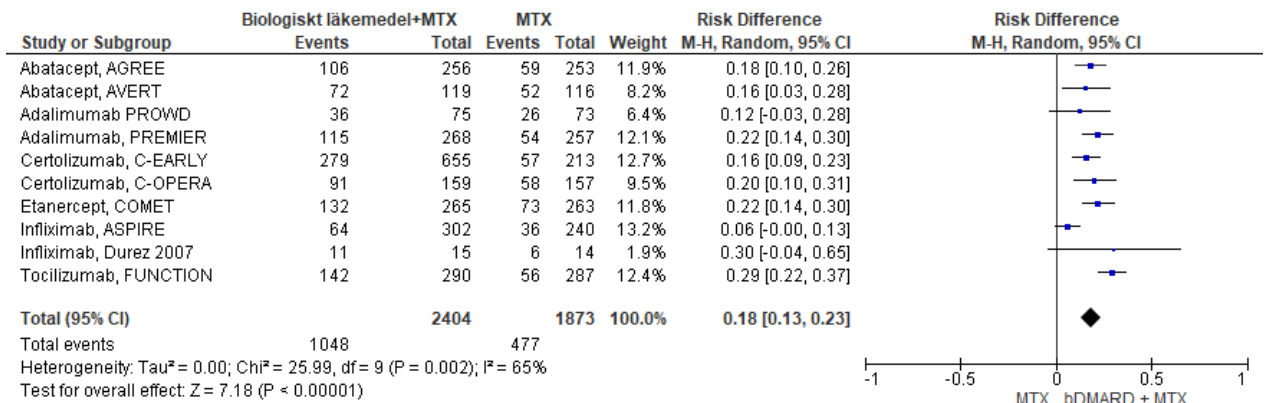
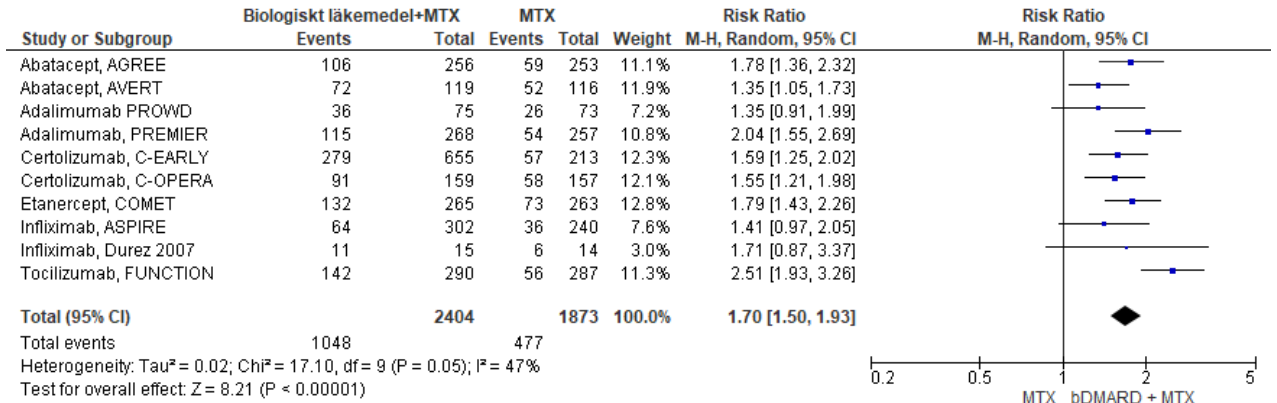
Effektått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Risikkvot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							samt att populationen i den studien är asiater som står på en lägre dos av MTX. C-EARLY (Emery, 2017) ingår inte i metaanalysen p.g.a. att spridningsmått saknas. Resultatet överensstämmer med det från metaanalysen, vilket stärker tillförlitligheten. Hän-syn har tagits till detta i evidensgrade-ringen. Publikations-bias kan inte uteslutas
SF-36 fysisk komponent	214 patienter (1 studie), [2]	9,2	MD: 6,40 95 % KI: 2,17; 10,63		⊕⊕○○	Överförbarhet (-2)	Avdrag p.g.a. endast en liten studie på tocilizumab. Publikations-bias kan inte uteslutas
SF-36 mental komponent	214 patienter (1 studie), [2]	5,7	MD: 4,60 95 % KI: 0,71; 8,49		⊕○○○	Överförbarhet (-2) Precision (-1)	Avdrag p.g.a. endast en liten studie på

Effektmaß	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Risikkvot	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							tocilizumab samt osäkerhet i parameterestimater Publikationsbias kan inte uteslutas

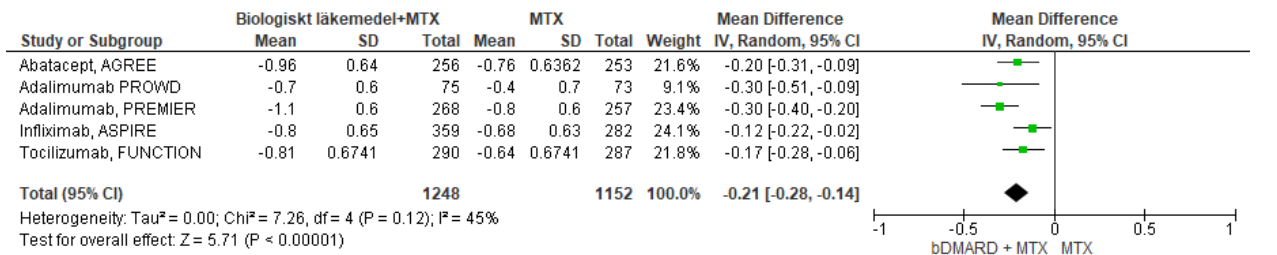
## ACR70, 1 år: Biologisk läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



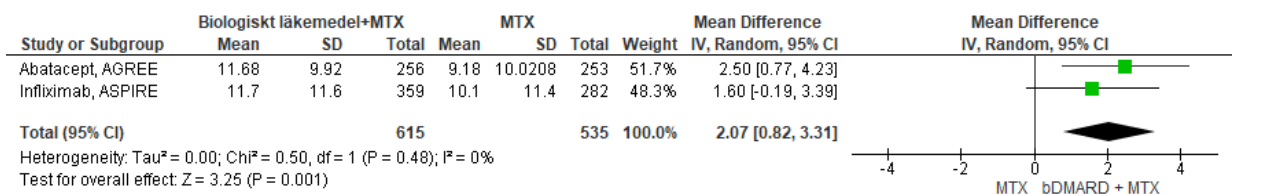
### DAS28 remission, 1 år: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



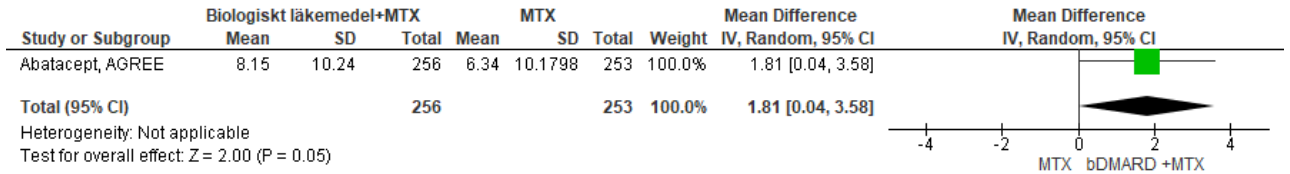
### HAQ, 1 år: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



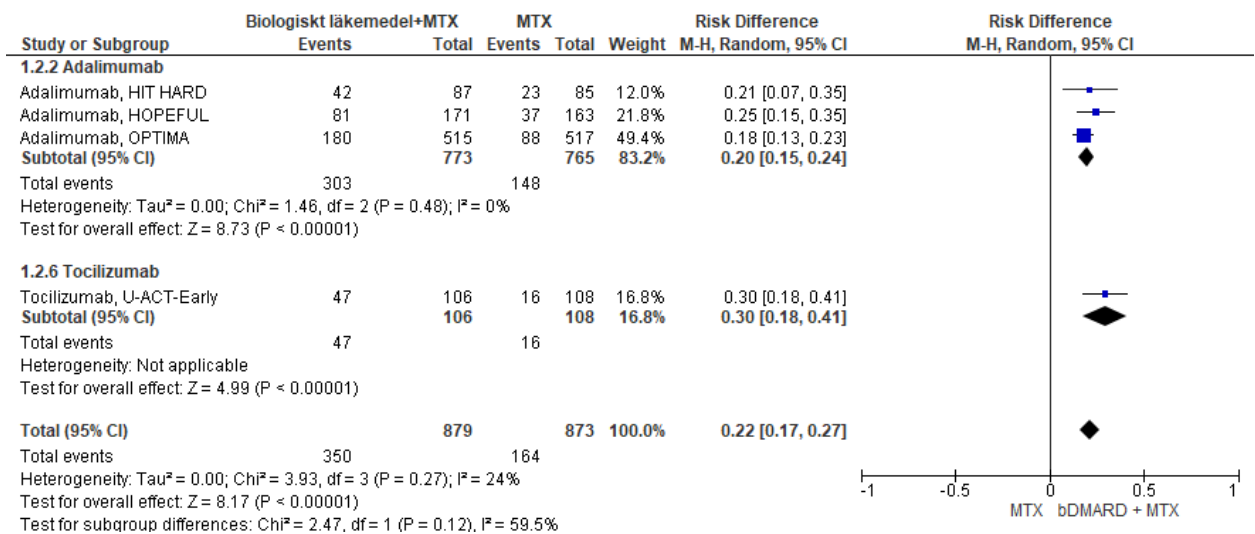
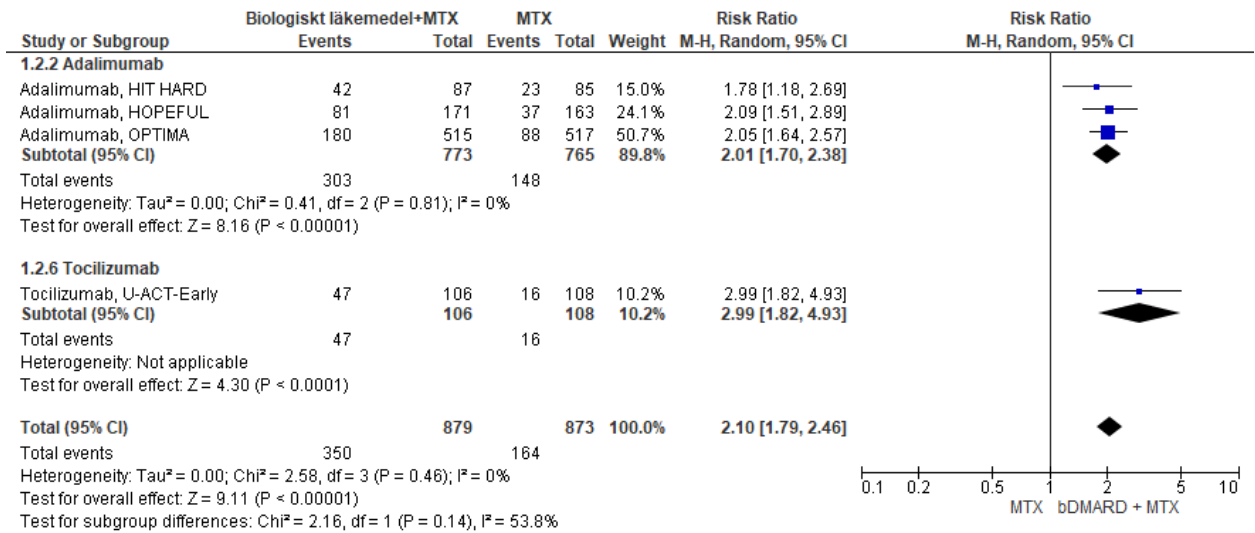
### SF-36 fysisk komponent, 1 år: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



### SF-36 mental komponent, 1 år: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)

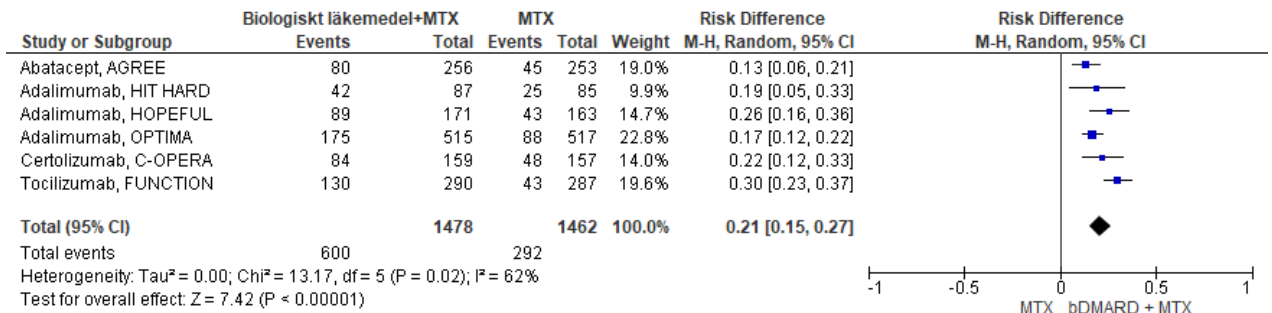
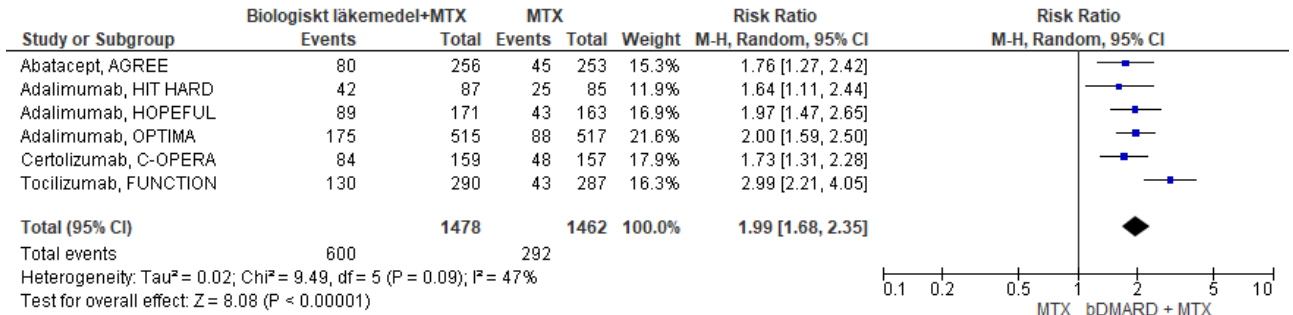


### ACR70, 6 månader: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)

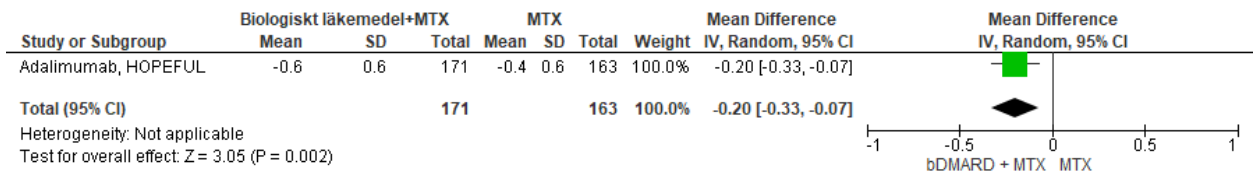




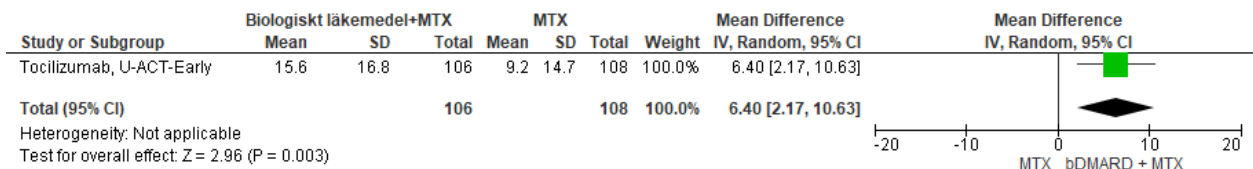
### DAS28 remission, 6 månader: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



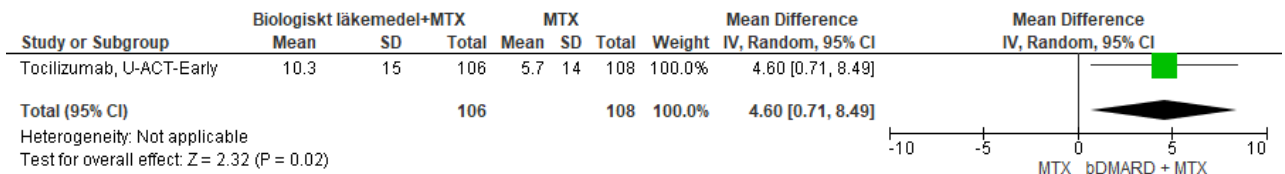
### HAQ, 6 månader: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



### SF-36 fysisk komponent, 6 månader: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



### SF-36 mental komponent, 6 månader: Biologiskt läkemedel + metotrexat jämfört med metotrexat (sjukdomsduration < 3 år)



## Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-01-31			
Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit.			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
		<b>R3:0, R3:1</b>	
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	167294
2.	Mesh/FT	"Methotrexate"[Mesh] OR methotrexate[tiab] OR MTX[tiab] OR amethopterin[tiab] OR mexate[tiab]	52670
3.		1 AND 2	8683
4.		3 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>23</b>
5.		3 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>28</b>
6.		3 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) Filters activated: Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>98</b>
		<b>R3:2, R3:3</b>	
7.	Mesh/FT	"Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "anti-TNF"[tiab]	22671
8.	Mesh/FT	("Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[Mesh] OR tumor necrosis factor*[tiab] OR TNF[tiab] OR TNFs[tiab] OR TNFa*[tiab] OR tnf-a*[tiab]) AND (inhibitor*[tiab] OR blocker*[tiab] OR antagonist*[tiab])	59114
9.	Mesh	"Abatacept"[Mesh] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept]	4001
10.	FT	Abatacept[tiab] OR Belatacept[tiab] OR BMS-188667[tiab] OR BMS224818[tiab] OR BMS-224818[tiab] OR CTLA4-Fc[tiab] OR CTLA4-Ig[tiab] OR CTLA-4-Ig[tiab] OR Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin[tiab] OR LEA29Y[tiab] OR Nulojix[tiab] OR Orencia[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR atlizumab[tiab] OR Actemra[tiab]	4223
11.		7 OR 8 OR 9 OR 10	78540
12.		1 AND 11	10282
13.		12 AND Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>22</b>
14.		12 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>20</b>
15.		12 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) Filters activated: Publication date from 2018/01/01 to 2019/01/31, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>58</b>

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-01-31			
Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit.			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
		<b>R3:0, R3:1</b>	

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-01-31			
Ämne: Metotrexat eller biologiskt läkemedel vid tidig reumatoid artrit.			
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5 304
2.	FT	("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 432
3.		1 OR 2	13 158
4.	Mesh	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3 674
5.	FT	(methotrexate OR MTX OR amethopterin OR mexate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 734
6.		4 OR 5	8 734
7.		3 AND 6	3 204
8.		7 AND Publication date: Custom date range: 01/01/2018 - 31/01/2019.	Cochrane Reviews: <b>1</b>
9.		7 AND Year first published: Custom year range: 2018-2019.	Trials: <b>171</b>
		<b>R3:2, R3:3</b>	
10.	Mesh	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - A1]	580
11.	Mesh	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - A1]	14
12.	FT	("anti-TNF"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 059
13.	Mesh	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] in all MeSH products	3 243
14.	Mesh	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees	1 143
15.	FT	("tumor necrosis factor*" OR TNF OR "TNFs" OR "TNFa*" OR "tnf-α*"):ti,ab,kw	11 081
16.		13 OR 14 OR 15	11 684
17.	FT	(inhibitor* OR blocker* OR antagonist*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	108 046
18.		16 AND 17	3 157
19.		MeSH descriptor: [Abatacept] explode all trees	207
20.	FT	(Abatacept OR Belatacept OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "CTLA4-Fc" OR "CTLA4-Ig" OR "CTLA-4-Ig" OR "Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin" OR LEA29Y OR Nulojix OR Orencia OR tocilizumab OR atlizumab OR Actemra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 179
21.		10 OR 11 OR 12 OR 18 OR 19 OR 20	65 913
22.		3 AND 21	2 038
23.		22 AND Publication date: Custom date range: 01/01/2018 - 31/01/2019.	Cochrane Reviews: <b>9</b>
24.		22 AND Year first published: Custom year range: 2018-2019.	Trials: <b>103</b>

## Referenser

1. Singh, JA, Hossain, A, Mudano, AS, Tanjong Ghogomu, E, Suarez-Almazor, ME, Buchbinder, R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5:CD012657.
2. Donahue, KE, Gartlehner, G, Schulman, ER, Jonas, B, Coker-Schwimmer, E, Patel, SV, et al. *Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update*. Rockville (MD); 2018.
3. Nam, JL, Ramiro, S, Gaujoux-Viala, C, Takase, K, Leon-Garcia, M, Emery, P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(3):516-28.
4. Nam, JL, Takase-Minegishi, K, Ramiro, S, Chatzidionysiou, K, Smolen, JS, van der Heijde, D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6):1113-36.
5. Nam, JL, Winthrop, KL, van Vollenhoven, RF, Pavelka, K, Valesini, G, Hensor, EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6):976-86.
6. Emery, P, Burmester, GR, Bykerk, VP, Combe, BG, Furst, DE, Barre, E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(1):19-26.
7. Westhovens, R, Robles, M, Ximenes, AC, Nayiager, S, Wollenhaupt, J, Durez, P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(12):1870-7.
8. Bejarano, V, Quinn, M, Conaghan, PG, Reece, R, Keenan, AM, Walker, D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(10):1467-74.
9. 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.
10. Detert, J, Bastian, H, Listing, J, Weiss, A, Wassenberg, S, Liebhaber, A, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus

- methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(6):844-50.
11. Kavanaugh, A, Fleischmann, RM, Emery, P, Kupper, H, Redden, L, Guerette, B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):64-71.
  12. Takeuchi, T, Yamanaka, H, Ishiguro, N, Miyasaka, N, Mukai, M, Matsubara, T, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3):536-43.
  13. Atsumi, T, Yamamoto, K, Takeuchi, T, Yamanaka, H, Ishiguro, N, Tanaka, Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1):75-83.
  14. Emery, P, Bingham, CO, 3rd, Burmester, GR, Bykerk, VP, Furst, DE, Mariette, X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naive patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1):96-104.
  15. Emery, P, Breedveld, FC, Hall, S, Durez, P, Chang, DJ, Robertson, D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008; 372(9636):375-82.
  16. Durez, P, Malghem, J, Nzeusseu Toukap, A, Depresseux, G, Lauwerys, BR, Westhovens, R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(12):3919-27.
  17. 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.
  18. 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.

19. Bijlsma, JWJ, Welsing, PMJ, Woodworth, TG, Middelink, LM, Petho-Schramm, A, Bernasconi, C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet*. 2016; 388(10042):343-55.
20. Burmester, GR, Rigby, WF, van Vollenhoven, RF, Kay, J, Rubbert-Roth, A, Kelman, A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(6):1081-91.
21. Emery, P, Fleischmann, RM, Doyle, MK, Strusberg, I, Durez, P, Nash, P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(11):1732-42.
22. Moreland, LW, O'Dell, JR, Paulus, HE, Curtis, JR, Bathon, JM, St Clair, EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(9):2824-35.
23. Goekoop-Ruiterman, YP, de Vries-Bouwstra, JK, Allaart, CF, van Zeben, D, Kerstens, PJ, Hazes, JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(11):3381-90.
24. Donahue, KE, Jonas, DE, Hansen, RA, Roubey, R, Jonas, B, Lux, LJ, et al. *Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update*. Rockville (MD); 2012.

Rad: R3:4

Tillstånd: Reumatoid artrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av metotrexat

Åtgärd: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-läkemedel

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har effekt.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av behandling med metotrexat.

En effektiv läkemedelsbehandling syftar till att minska inflammationen och därigenom påverka sjukdomsförloppet på lång sikt. Metotrexat sänker aktiviteten i immunförsvaret och minskar inflammation. Metotrexat tillhör gruppen konventionella syntetiska DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug).

Åtgärden avser behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD:s. Exempel på konventionella syntetiska DMARD:s är sulfasalazin, leflunomid, ciklosporin och hydroxiklorokin. Dessa läkemedel används för att dämpa kroppens immunreaktioner och begränsa den reumatiska inflammationen på lång sikt.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 24–48 veckors behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD:s jämfört med metotrexat som enskild behandling

- möjligen fler personer (13 procentenheter; 95 % konfidensintervall, KI, 0 till 26 procentenheter) med klinisk förbättring enligt ACR70 (låg tillförlitlighet)
- troligen en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ (viktad medelskillnad -0,28; 95 % KI -0,36 till -0,21) (måttlig tillförlitlighet)

- troligen en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent (medelskillnad 6,5; KI 3,9 till 8,7) efter 24 veckors behandling (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om behandling med metotrexat i kombination med andra syntetiska DMARD-preparat i minst 12 veckor ger en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 (mental komponent) jämfört med metotrexat som enskild behandling (mycket låg tillförlitlighet).

De beskrivna skillnaderna är kliniskt relevanta.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanliga eller mycket vanliga biverkningar av metotrexat är minskad mängd blodkroppar, anemi, huvudvärk, trötthet, magbesvär, inflammation i munnen och svalget, och ökning av vissa leverenzymmer. Därutöver förekommer allvarliga biverkningar som överkänslighetsreaktioner, allvarlig leverpåverkan och lungkomplikationer på grund av interstitiell alveolit/pneumonit. Metotrexat är kontraindicerat under graviditet.

Vanliga biverkningar av ciklosporin är njurproblem, högt blodtryck, huvudvärk, onormalt stark tillväxt av kropps- och ansiktsbehåring och höga nivåer av blodfetter. Behandlingen ger också ökad risk för infektioner och vissa tumörformer (framför allt i huden). Det förekommer också allvarliga biverkningar, så som påverkan på nervsystemet och allvarliga lever- och njurskador.

De vanligaste biverkningarna av leflunomid är minskad mängd blodkroppar, huvudvärk, magbesvär med diarré och kräkning, inflammation i munnen och svalget, asteni, milda allergiska reaktioner med hudutslag samt förhöjda levervärden. Därutöver förekommer allvarliga biverkningar som överkänslighetsreaktioner och allvarlig leverpåverkan. Leflunomid är kontraindicerat under graviditet och har lång halveringstid.

Biverkningsfrekvensen vid behandling med intramuskulärt guld har angivits till 25-40 procent. Mer än hälften av biverkningarna berör hud och slemhinnor. Vanliga biverkningar är minskad mängd blodkroppar, inflammationer och sår i mun och på läppar, njurpåverkan, hudutslag och allergiska reaktioner efter injektion.

I en systematisk översikt av Katchamart och medarbetare rapporteras att det kan förekomma fler biverkningar, såsom anemi, infektioner, mag- eller leverproblem, vid behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD:s jämfört med behandling med enbart metotrexat [1].

För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt [1]. Denna innehåller tre randomiserade kontrollerade studier (RCT:er) som är relevant för den aktuella frågeställningen. Litteratursökningen i SÖ:n gjordes 2009. SÖ:n har uppdaterats två gånger [2, 3] utan att ytterligare RCT:er som är relevanta den aktuella



frågeställningen identifierades. Den senaste litteratursökningen gjordes i februari 2016. En kompletterande litteratursökning i mars 2019 identifierade inga ytterligare studier av relevans för frågeställningen.

I de tre studier som ingår i granskningen får deltagarna fortsätta med metotrexat och antingen placebo eller en andra DMARD (leflunomid, cyclosporin A eller intramuskulärt guld beroende på studie). Deltagarna som ingår i studierna klassas ”inadequate responders” men har fått olika doser av metotrexat (7,5 – 20 mg/vecka) under olika lång tid (3 eller 6 månader) innan de inkluderas i studierna. Patienterna hade inte behandlats med biologiskt DMARD tidigare.

Slutsatserna baseras på 476 personer för aktivitetsbegränsning, 328 personer för respons och 263 personer för livskvalitet mätt med SF-36 fysisk eller mental komponent.

Vid en sökning i Clinical Trials databas identifierades pågående studier.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier på remission. Det vore önskvärt med fler stora studier med lång studieduration. Det saknas studier som undersöker effekten av metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD:s i jämförelse med biologiska läkemedel i monoterapi.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i mars 2019. Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	295
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	6	1
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1	0

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, andel deltagare < 2,6)	Respons (ACR70, andel deltagare)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Kat-chamart, 2010 [1]	SÖ inkl. 20 RCT 5 studier undersöker MTX-IR-patienter. Studieduration minst 12v. Litteratursökning juni 2009.	RA-patienter ≥18 år. 5 studier studerar patienter med otillräcklig effekt av metotrexat (n = 594). 3 studier av dessa är relevanta för frågeställningen.	I: MTX i kombination med andra icke-biologiska DMARDs K: MTX eller MTX plus placebo			Förändring från baslinjen efter 24 – 48 v, viktad medelskillnad -0,28 (95% KI -0,36, -0,21)		Låg - medelhög risk för bias vad gäller SÖn. Låg risk för bias vad gäller aktivitetsbegränsning.	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, andel deltagare < 2,6)	Respons (ACR70, andel deltagare)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Kremer, 2002 [4]	RCT, dubbelblind, 20 center i USA och Kanada	Aktiv RA trots stabil dos av MTX (10-20 mg/v) i minst 8 v och behandling i 6 mån Stabil dos av kortikosteroider (max 10 mg) i minst 30 dagar om sådana lm används. Medelålder (SD) I: 55,6 (11,7) K: 56,6 (11,37) Andel kvinnor I: 76,2% K: 80,5% Genomsnittlig sjukdomsduration (SD) I: 10,5 (8,35) år K: 12,7 (9,56) år Genomsnittlig dos MTX (SD) I: 16,8(2,7) mg/vecka K: 16,1(2,9) mg/vecka	I: 20 mg/d LEF + tidigare dos av MTX (n = 130) K: Placebo + tidigare dos av MTX (n = 133) Studieduration 24 veckor	Ej rapporterat	I: 13/130 K: 3/133 I vs K: p = 0,016	Se Kat-chamart, 2010	Justerad medelskillnad från baslinjen SF-36 fysisk komponent: I: 6,8 K: 0,3 Skillnad 6,5 (KI 3,9, 8,7) p < 0,001 SF-36 mental komponent: I: 3,0 (KI -0,95, 3,5) K: 1,2 Skillnad p > 0,2	Låg risk för bias	Intention-to-treat Oklart om utvärderare av utfallsmått och vårdgivare var samma person.
Lehman, 2005 [5]	RCT, dubbelblind, 13 center, Kanada	Aktiv RA (> 4 mån, < 10 år) trots metotrexat ( $\geq 15$ mg/v) i minst 12 veckor.	I: 10-50 mg/v (eller vad som tolererades) intramuskulärt guld + tidigare dos av MTX (n = 38)	Ej rapporterat	I: 8/38 K: 0/27 I vs K: p = 0,011	Se Kat-chamart, 2010	EuroQoL vid 48 v, Förändring i % medelvärde $\pm$ SEM, I: 33 $\pm$ 7	Låg – medelhög risk för bias.	Intention-to-treat 52% i kontrollgruppen, men bara

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, andel deltagare < 2,6)	Respons (ACR70, andel deltagare)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Stabil dos av metotrexat, folsyra och prednisolon i ≥ 4 veckor. Deltagarna kan fortsätta med HCQ om dosen har varit stabil i minst 3 mån. Medelålder (SD) I: 51 (11) år K: 54 (13) år Andel kvinnor I: 84% K: 78% Genomsnittlig sjukdomsduration (SD) I: 3,4 (2,5) år K: 2,8 (2,7) år Genomsnittlig dos MTX (SD) I: 18 (5,1) mg/vecka K: 19 (6,5) mg/vecka	K: Placebo + tidigare dos av MTX (n = 27) Studieduration 48 veckor				K: -6 ±5 Skillnad i procentuell förändring mellan grupper -38 ±8 (95% KI -55, -22) p < 0,001		18% i interventionsgruppen behandlades med systemiska steroider.
Tugwell, 1995 [6]	RCT, dubbelblind	RA trots stabil dos av MTX (max 15 mg/v) i minst 3 mån. Stabil dos av NSAIDs i minst 4 v eller max 10	I: 2,5 – 5 mg/kg/d CSA + tidigare dos av MTX (n = 75) K: tidigare dos av MTX (n = 73) Studieduration 6 månader	Ej rapporterat	Ej rapporterat	Se Kat-chamart, 2010	Ej rapporterat	Låg – medelhög risk för bias.	Intention-to-treat, Last observation carried forward för missing data. Randomiseringsmetod

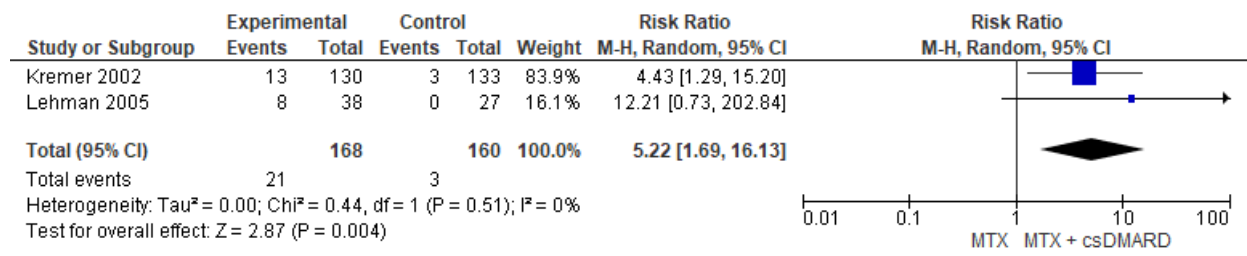
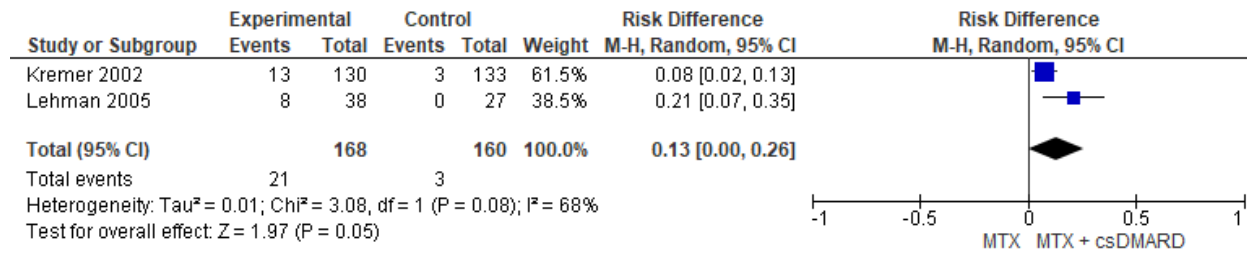
Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, andel deltagare < 2,6)	Respons (ACR70, andel deltagare)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		mg/d prednison Medelålder (SD) I: 55,4 (12,9) år K: 54,3 (14,5) år Andel kvinnor I: 72% K: 73% Genomsnittlig dos MTX ≤ 15 mg/vecka Genomsnittlig dos CSA (SD) 2,97(1,02) mg/kg/d Genomsnittlig sjukdomsduration I: 11,2 (8,3) mån K: 9,4 (7,8) mån							ej beskriven. Oklart hur många patienter som får prednison.

CSA ciklosporin A, DMARD Disease-Modifying d dagar, Anti-Rheumatic Drug, HCQ hydroxykloroquin, KI konfidensintervall, LEF leflunomid, MTX metotrexat, MTX-IR-patienter patienter med otillräckligt svar vid metotrexat-behandling, RA reumatoid artrit, SD standardavvikelse, SÖ systematisk översikt, v veckor

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen (medelvärde)	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Respons (ACR70, andel deltagare) efter 24-48 veckor	328 (2) [4, 5]	1,1 %	RD (95% KI) 0,13 (0,00-0,26)	RR (95% KI) 5,71 (1,84-17,68)	⊕⊕○○	Precision (-1) Generellt avdrag pga vissa brister i tillförlit-	

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen (medelvärde)	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
						lighet, överförbarhet och precision (-1)	
Aktivitetsbegränsning (HAQ, förändring från baslinjen) efter 24-48 veckor	476 (3) [1]	-0,15	Skillnad från baslinjen, väntad medelskillnad -0,28 (95% KI -0,36, -0,21)		⊕⊕⊕○	Generellt avdrag pga vissa brister i överförbarhet och precision (-1)	
Livskvalitet (SF-36, fysisk komponent, justerad medelskillnad från baslinjen) efter 24 veckor	263 (1) [4]	0,3	6,5 (KI 3,9, 8,7) p < 0,001		⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie
Livskvalitet (SF-36, mental komponent, justerad medelskillnad från baslinjen) efter 24 veckor	263 (1) [4]	1,2	1,8 p > 0,2		⊕○○○	Överförbarhet (-1) Precision (-2)	Endast en studie. Inget effektstimat presenteras.



## Litteratursökning

### Kompletterande litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-03-15

Ämne: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat ;  
Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra,  
sarilumab, tocilizumab)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>R3:4, Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat</b>			
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5364
2.	FT	("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12356
3.		1 OR 2	13090
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3714
5.	FT	(methotrexate OR MTX OR amethopterin OR mexate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8411
6.		4 OR 5	8411
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees	9348
8.	FT	("anti-rheumatic drug*") OR ("antirheumatic drug*") OR ("anti-rheumatic agent*") OR ("antirheumatic agent*") OR DMARD*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3507
9.		7 OR 8	10845
10.		3 AND 6 OR 9	1512
11.		10 AND Cochrane Reviews AND Custom Date Range: 01/01/2018 to 31/03/2019	<b>CDSR: 1</b>
12.		10 AND Trials AND Custom Year Range: 2016 to 2019	<b>Central: 402</b>
<b>R3:5, Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab)</b>			
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	9704
14.	FT	(anti-TNF*):ti,ab,kw	1193
15.		13 OR 14	10724
16.	FT	("tumor necrosis factor*") OR tnf*:ti,ab,kw	11419
17.	FT	(inhibitor* OR blocker* OR antagonist*):ti,ab,kw	107780
18.		16 AND 17	3027
19.	FT	(Abatacept OR Actemra OR Anakinra OR atlizumab OR Belatacept OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "CTLA4-Ig" OR "CTLA-4-Ig" OR LEA29Y OR Nulojix OR Orencia OR tocilizumab):ti,ab,kw	1326
20.		15 OR 18 OR 19	13792
21.		3 AND 6 AND 20	909
22.		21 AND Custom Date Range: 01/01/2018 to 18/03/2019	CDSR: 0



Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-03-15

Ämne: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat ;  
Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra,  
sarilumab, tocilizumab)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>R3:4, Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat</b>			
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	168082
2.	Mesh/FT	"Methotrexate"[Mesh] OR methotrexate[tiab] OR MTX[tiab] OR amethopterin[tiab] OR mexate[tiab]	52918
3.	Mesh/FT	Antirheumatic Agents[Mesh] OR anti-rheumatic drug*[tiab] OR antirheumatic drug*[tiab] OR anti-rheumatic agent*[tiab] OR antirheumatic agent*[tiab] OR DMARD*[tiab]	106323
4.		1 AND 2 AND 3	5636
5.		4 AND Filters activated: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2018/01/01 to 2019/03/14, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>16</b>
6.	FT	4 AND (((systematic[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analysis[tiab] OR literature review [tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2018/01/01 to 2019/03/15, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>19</b>
7.		4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/01/01 to 2019/03/14, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>174</b>
8.	FT	4 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2016/01/01 to 2019/03/15, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>65</b>
<b>R3:5, Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab)</b>			
9.	Mesh/FT	"Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "anti-TNF"[tiab]	22807
10.	Mesh/FT	("Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[Mesh] OR tumor necrosis factor*[tiab] OR TNF[tiab] OR TNFs[tiab] OR TNFa*[tiab] OR tnf-a*[tiab]) AND (inhibitor*[tiab] OR blocker*[tiab] OR antagonist*[tiab])	59539
11.	Mesh	"Abatacept"[Mesh] OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR "sarilumab" [Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept]	8800
12.	FT	Abatacept[tiab] OR Actemra[tiab] OR Anakinra[tiab] OR atlizumab[tiab] OR Belatacept[tiab] OR BMS-188667[tiab] OR BMS224818[tiab] OR BMS-224818[tiab] OR CTLA4-Fc[tiab] OR CTLA4-Ig[tiab] OR CTLA-4-Ig[tiab] OR Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin[tiab] OR LEA29Y[tiab] OR Nulojix[tiab] OR Orencia[tiab] OR tocilizumab[tiab]	5591
13.		9 OR 10 OR 11 OR 12	83295
14.		1 AND 2 AND 13	2133

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-03-15

Ämne: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat ;  
Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra,  
sarilumab, tocilizumab)

15.		14 AND Filters activated: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2018/01/01 to 2019/03/15, Danish, English, Norwegian, Swedish.	14
16.	FT	14 AND (((systematic[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analysis[tiab] OR literature review [tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2018/01/01 to 2019/03/15, Danish, English, Norwegian, Swedish.	16

## Referenser

1. Katchamart, W, Trudeau, J, Phumethum, V, Bombardier, C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2010; (4):Cd008495.
2. Chatzidionysiou, K, Emamikia, S, Nam, J, Ramiro, S, Smolen, J, van der Heijde, D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(6):1102-7.
3. Gaujoux-Viala, C, Nam, J, Ramiro, S, Landewe, R, Buch, MH, Smolen, JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(3):510-5.
4. Kremer, JM, Genovese, MC, Cannon, GW, Caldwell, JR, Cush, JJ, Furst, DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2002; 137(9):726-33.
5. Lehman, AJ, Esdaile, JM, Klinkhoff, AV, Grant, E, Fitzgerald, A, Canvin, J. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis and rheumatism*. 2005; 52(5):1360-70.
6. Tugwell, P, Pincus, T, Yocum, D, Stein, M, Gluck, O, Kraag, G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995; 333(3):137-41.

Rad: R3:5

Tillstånd: Reumatoid artrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av metotrexat

Åtgärd: Metotrexat i kombination med biologiskt DMARD-läkemedel: TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab eller tocilizumab

Prioritet

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Kostnaden bedöms också acceptabel i förhållande till tillståndets svårighetsgrad.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt leddskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av behandling med metotrexat.

En effektiv läkemedelsbehandling syftar till att minska inflammationen och därigenom påverka sjukdomsförloppet på lång sikt. Metotrexat sänker aktiviteten i immunförsvaret och minskar inflammation. Metotrexat tillhör gruppen konventionella syntetiska DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug).

Åtgärden avser behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel. Exempel på biologiskt läkemedel är TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab. TNF-hämmare blockerar tumörnekrosfaktorn (TNF), ett signalämne som driver inflammatoriska processer. Abatacept minskar immunsystemets angrepp på normal vävnad genom att störa immunceller (antigenpresenterande celler och T-celler). Abatacept påverkar selektivt aktiveringen av de T-celler som deltar i immunsystemets inflammatoriska svar. Tocilizumab och sarilumab hämmar effekten av ett specifikt protein, cytokinen interleukin-6, som deltar i inflammatoriska processer i kroppen. Anakinra hämmar effekten av ett annat cytokin, interleukin-1.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### *Vilken effekt har åtgärden?*

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 6 månaders behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat som enskild behandling

- fler personer (13 procentenheter, 95 % konfidensintervall, KI, 8 till 18 procentenheter) som uppnår remission enligt DAS28 < 2,6 (hög tillförlitlighet)
- fler personer (13 procentenheter; 95 % KI 10 till 17 procentenheter) med klinisk förbättring enligt ACR70 (hög tillförlitlighet)
- en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, medelskillnad (MD) -0,34, 95 % KI -0,36 till -0,32 (hög tillförlitlighet)
- en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 (fysisk komponent), MD 4,8, 95 % KI 4,2 till 5,4 (hög tillförlitlighet)
- en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 (mental komponent), MD 4,0, 95 % KI 3,1 till 4,9 (hög tillförlitlighet).

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 12 månaders behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel jämfört med metotrexat som enskild behandling

- fler personer (22 procentenheter; 95 % KI 19 till 26 procentenheter) som uppnår remission enligt DAS28 < 2,6 (hög tillförlitlighet)
- fler personer (18 procentenheter; 95 % KI 15 till 21 procentenheter) med klinisk förbättring enligt ACR70 (hög tillförlitlighet).

De beskrivna skillnaderna är kliniskt relevanta.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanliga biverkningar vid behandling med TNF-hämmare är till exempel infektioner, reaktioner på injektionsstället, feber och huvudvärk. Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, opportunistiska infektioner, Tbc och HBV-reakivering har setts vid användning av TNF-hämmare. Observationsstudier indikerar dock inte att riskökningen för infektioner kvarstår under längre tid. Förekomst av olika slags maligniteter har rapporterats, men sammanställningar av data från kliniska prövningar och stora registerstudier tyder inte på någon ökad risk för malignitet hos RA-patienter som behandlats med TNF-hämmare. Även allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har rapporterats i låg frekvens.

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med tocilizumab är luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk och förhöjt ALAT. De allvarligaste biverkningarna är allvarliga infektioner, komplikationer av inflammation i tarmfickorna och överkänslighetsreaktioner.

Även behandling med abatacept vid RA har associerats med en ökad risk för infektioner. De mest frekventa biverkningarna ( $\geq 5$  procent) bland abataceptbehandlade patienter var huvudvärk, illamående och övre luftvägsinfektioner (inklusive sinuit).

När det gäller risk för cancersjukdom under behandling vid RA finns det mindre omfattande uppföljningsdata för tocilizumab och abatacept än för TNF-hämmare, men de studier som gjorts hittills indikerar inte någon ökad risk för cancer.

Huvudvärk och reaktion vid injektionsstället är mycket vanliga biverkningar av anakinra. Reaktionen är dock vanligtvis lindrig till måttlig och mer vanlig i början av behandlingen. Vanliga biverkningar inkluderar allvarliga infektioner, såsom lunginflammation (pneumoni) eller hudinfektioner samt neutropeni (lågt antal vita blodkroppar) och trombocytopeni (låg nivå blodplättar).

För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår tre systematiska översikter från EULAR [1-3]. I översiktterna ingår endast dubbelblinda, randomiserade och kontrollerade studier med minst 50 deltagare och minst 6 månaders studieduration. De biologiska läkemedel som studeras är abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab-pegol, etanercept, infliximab, golimumab, rituximab eller tocilizumab. Doserna av läkemedel varierar inom och mellan studier.

Studier av rituximab har exkluderats i den här sammanställningen eftersom det läkemedlet inte har godkänts i Sverige för det aktuella tillståndet. Likaså exkluderades data som endast har presenterats i konferensabstrakt. Antalet patienter i kontrollgruppen i studien av Schiff och medarbetare [4] skiljer sig från det antal som anges i metaanalysen av Nam och medarbetare [1]. I den här sammanställningen finns kontrollgruppens patienter endast redovisade en gång. Gällande studien av Yamamoto och medarbetare [5] har de tre olika doserna av certolizumab-pegol slagits samman trots att de inte redovisas så i SÖ:n [2].

Studien av Kim och medarbetare [6] med 71 + 72 deltagare och 7 månaders studieduration, redovisar inte spridningsmått för SF36, fysisk komponent, och ingår därför inte i metaanalysen. Medelvärde i studiens kontrollgrupp är 1,2 och i interventionsgruppen, som fick infliximab istället för placebo, är medelvärdet 6,1. Skillnaden mellan grupperna är ungefär lika stor som skillnaderna i de studier som ingår i metaanalysen.

Bae och medarbetare (REF) har i en metaanalys av 3 randomiserade kontrollerade studier studerat behandling med TNF-hämmare i kombination med metotrexat jämfört med trippelterapi (det vill säga metotrexat, sulfasalazin och hydroxiklorokin). De rapporterar en statistisk signifikant förbättrad respons, i form av ACR70, i gruppen som får biologiskt läkemedel. I den hälsoekonomiska utvärderingen rapporteras en marginell skillnad i kvalitetsjusterade levnadsår mellan dessa behandlingsgrupper (se nedan).

I granskningen ingår inte indirekta jämförelser från nätverksmetaanalyser.

Slutsatserna baseras på 7012 personer avseende respons vid 6 månader, 4658 personer avseende livskvalitet (fysisk komponent) vid 6 månader, 3689 personer avseende livskvalitet (mental komponent) vid 6 månader, 2703 personer avseende respons vid 12 månader, 1973 personer avseende remission

vid 6 månader, 1689 personer avseende remission vid 12 månader och 908 personer avseende aktivitetsbegränsning vid 6 månader.

En kompletterande sökning efter systematiska översikter gjordes i mars 2019. I sökningen identifierades en systematisk översikt av Bae och medarbetare [7]. Deras litteratursökning inkluderade även sarilumab och utfördes i december 2017, men inga ytterligare studier som är relevanta för den aktuella frågeställningen identifierades. Ytterligare en relevant systematisk översikt [8] med litteratursökning i januari 2017 identifierades i sökningen. Alla relevanta studier i denna är inkluderade i de översikter som ingår i granskningen.

Vid en sökning i Clinical Trials databas identifierades inga pågående studier.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det vore önskvärt med fler stora studier med lång studieduration samt fler studier av aktivitetsbegränsning. Det saknas studier på HAQ och livskvalitet med studieduration 12 månader. Det saknas helt studier på sarilumab. Det saknas även studier på effekten av metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel jämfört med andra traditionella syntetiska DMARD:s än metotrexat.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

- Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling av tillståndet med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel, jämfört med metotrexat i monoterapi, varierar mellan måttlig till hög kostnad enligt de granskade studierna. Utifrån svenska aktuella prisnivåer är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår sannolikt måttlig.
- Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling av tillståndet med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel, jämfört med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD:s, varierar mellan måttlig till mycket hög enligt de granskade studierna. Skillnaden är beroende på subpopulation och med vilka DMARD:s som jämförelsen sker. För metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel, jämfört med trippelterapi (metotrexat med två andra DMARD:s), är kostnaden per QALY mycket hög. För metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel, jämfört med metotrexat i kombination med leflunomid, är kostnaden per QALY måttlig.
- För de biologiska läkemedlen anakinra och sarilumab samt för jämförelsealternativet biologiskt läkemedel i monoterapi saknas hälsoekonomiskt underlag.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har beslutat att biologiska läkemedel med nio olika aktiva substanser ska ingå i den svenska läkemedelsförmånen<sup>197</sup>. Läkemedlen innehåller TNF-hämmarna etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab och golimumab, samt fyra läkemedel med annan verkningsmekanism: abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab.

---

<sup>197</sup>TLV:s beslut om att inkludera ett läkemedel i läkemedelsförmånen bygger generellt på bedömning om kostnadseffektivitet i jämförelse med mest kostnadseffektiva och tillgängliga behandlingsalternativ. Högre kostnad per QALY accepteras generellt vid högre svårighetsgrad.

- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i december 2018. Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	20
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	13	5
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	3	0

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Nam, 2010 [3]	SÖ som undersöker effekten av biologiska DMARD. 12 studier (exkl. abstrakt och studier på rituximab) inkluderar patienter utan adekvat respons vid metotrexat-behandling. Randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studier. Minst 6 månaders studieduration. Studier med minst 50 deltagare och publicerade på engelska. Litteratursökning mellan 1962 och februari 2009.	Patienter med RA, utan adekvat respons vid metotrexat-behandling. Genomsnittlig ålder varierar mellan 48 och 57 år. Genomsnittlig sjukdomsduration i de fall det är rapporterat varierar mellan 7 och 13 år.	I: metotrexat + biologisk DMARD K: metotrexat + placebo	Medelhög risk för bias vad gäller SÖn. Låg risk för bias för alla utfallsmått.	

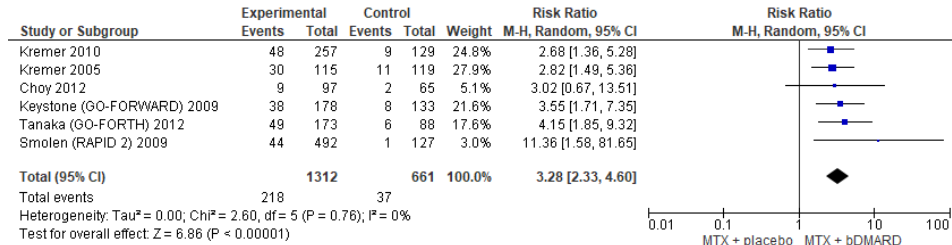
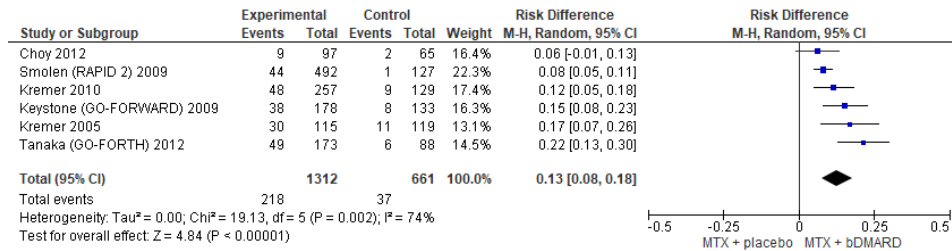


Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Nam, 2014 [1]	SÖ som undersöker effekten av biologiska DMARD. 7 studier (exkl. abstrakt och studier på rituximab) inkluderar patienter utan adekvat respons vid metotrexat-behandling. Randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studier. Minst 6 månaders studieduration. Studier med minst 50 deltagare och publicerade på engelska. Litteratursökning februari 2013.	Patienter med RA, utan adekvat respons vid metotrexat-behandling. Genomsnittlig ålder varierar mellan 45 och 56 år. Genomsnittlig sjukdomsduration i de fall det är rapporterat varierar mellan 5 och 10 år.	I: metotrexat + biologisk DMARD K: metotrexat + placebo	Medelhög risk för bias vad gäller SÖn. Låg eller oklar risk för bias för alla utfallsmått.	
Nam, 2017 [2]	SÖ som undersöker effekten av biologiska DMARD. 4 studier (exkl. abstrakt) inkluderar patienter utan adekvat respons vid metotrexat-behandling. Randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studier. Minst 6 månaders studieduration. Studier med minst 50 deltagare och publicerade på engelska. Litteratursökning februari 2016.	Patienter med RA, utan adekvat respons vid metotrexat-behandling. Genomsnittlig ålder varierar mellan 49 och 55 år. Genomsnittlig sjukdomsduration i de fall det är rapporterat varierar mellan 6 och 7 år.	I: metotrexat + biologisk DMARD K: metotrexat + placebo	Medelhög risk för bias vad gäller SÖn. Låg risk för bias för alla utfallsmått.	

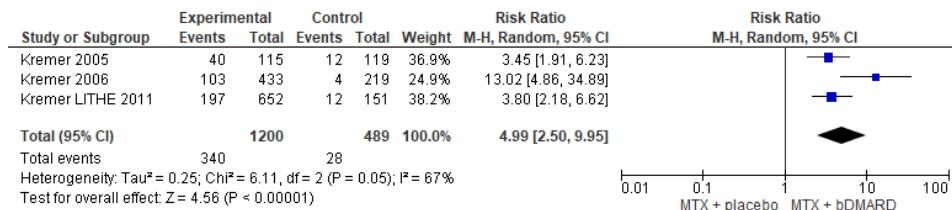
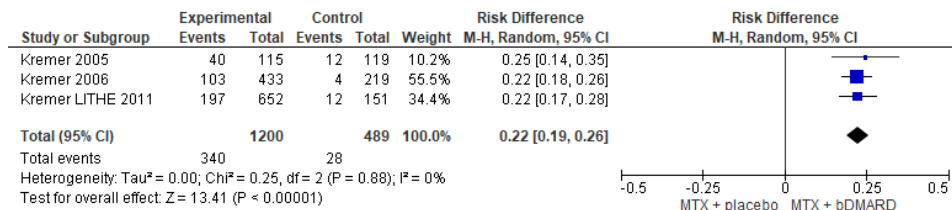
## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen (medelvärde)	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Remission (DAS28, andel deltagare < 2,6) vid 6 mån	1973 (6) [1]	5,5 %	RD (95% KI) 0,13 (0,08-0,18)	RR (95% KI) 3,28 (2,33-4,60)	⊕⊕⊕⊕		
Remission (DAS28, andel deltagare < 2,6) vid 12 mån	1689 (3) [1]	6,6 %	RD (95% KI) 0,22 (0,19-0,26)	RR (95% KI) 4,99 (2,50-9,95)	⊕⊕⊕⊕		
Respons (ACR70, andel deltagare, vid 6 mån)	7012 (19) [1, 2]	4,0 %	RD (95% KI) 0,13 (0,10-0,17)	RR (95% KI) 4,44 (3,35-5,90)	⊕⊕⊕⊕		
Respons (ACR70, andel deltagare, vid 12 mån)	2703 (5) [1]	4,8 %	RD (95% KI) 0,18 (0,15-0,21)	RR (95% KI) 4,74 (3,44-6,54)	⊕⊕⊕⊕		
Aktivitetsbegränsning (skillnad i HAQ, vid 6 mån)	908 (2) [2]	-0,20	MD (95% KI) -0,34 (-0,36 till -0,32)		⊕⊕⊕⊕		
Livskvalitet (SF-36 fysisk komponent) förändring vid 6 mån	4658 (7) [1, 2]	3,2	MD (95% KI) 4,82 (4,21-5,42)		⊕⊕⊕⊕		
Livskvalitet (SF-36 mental komponent) förändring vid 6 mån	3689 (7) [1, 2]	1,6	MD (95% KI) 4,03 (3,14-4,92)		⊕⊕⊕⊕		

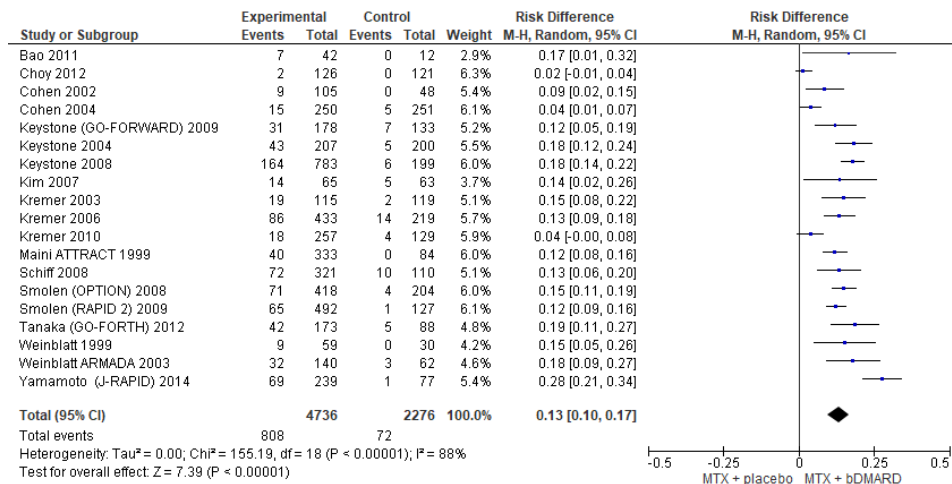
## Remission (DAS28) vid 6 mån

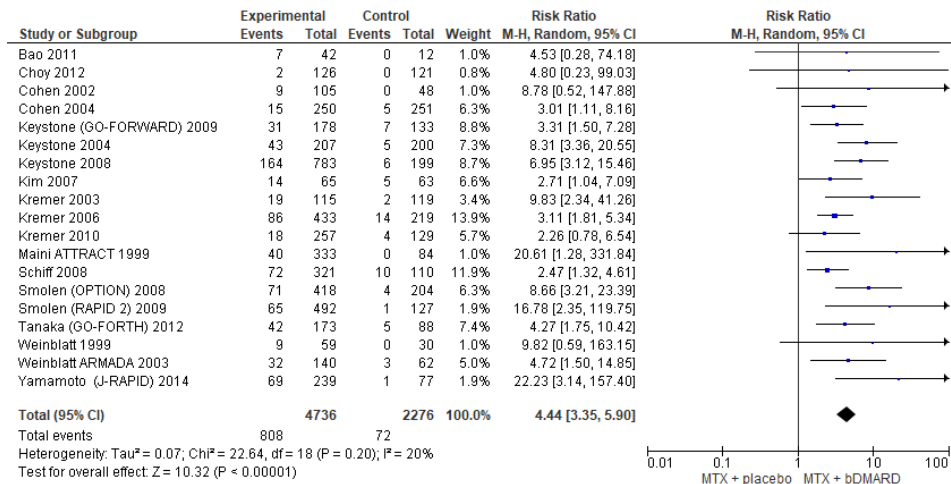


## Remission (DAS28) vid 12 mån

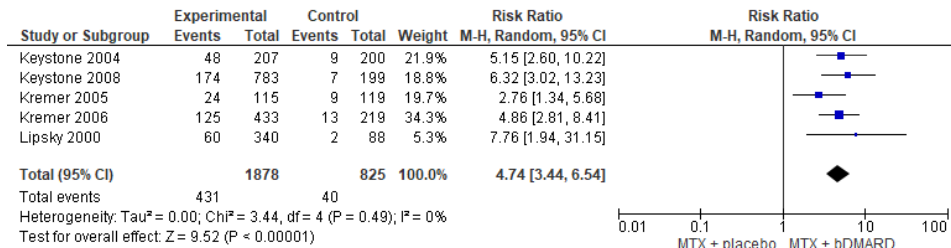
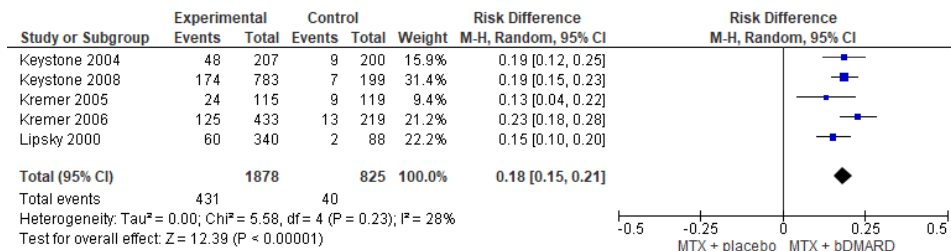


## Respons (ACR70) vid 6 mån

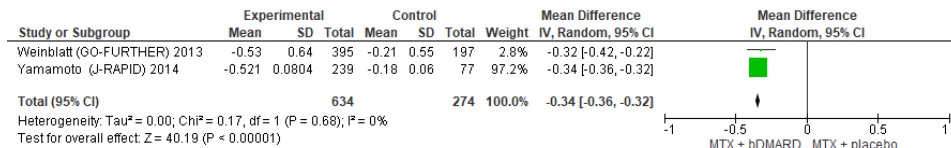




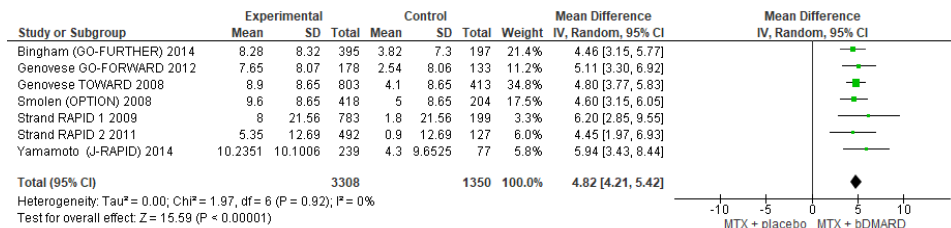
### Respons (ACR70) vid 12 mån



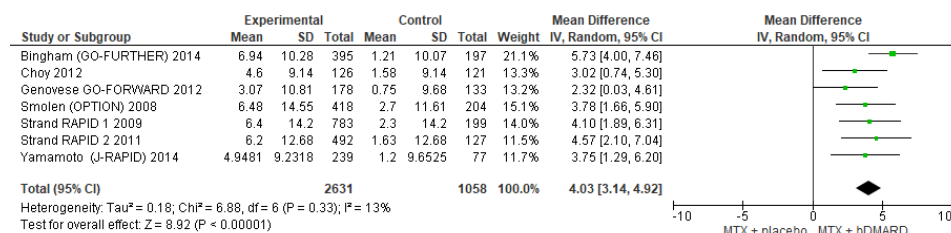
### Aktivitetsbegränsning (HAQ) vid 6 mån



### Livskvalitet (SF-36 fysisk komponent) vid 6 mån



## Livskvalitet (SF-36 mental komponent) vid 6 mån



## Litteratursökning

### Kompletterande litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-03-15

Ämne: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat ;  
Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>R3:4, Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat</b>			
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5364
2.	FT	("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12356
3.		1 OR 2	13090
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	3714
5.	FT	(methotrexate OR MTX OR amethopterin OR mexate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8411
6.		4 OR 5	8411
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees	9348
8.	FT	((("anti-rheumatic drug*") OR ("antirheumatic drug*") OR ("anti-rheumatic agent*") OR ("antirheumatic agent*") OR DMARD*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3507
9.		7 OR 8	10845
10.		3 AND 6 OR 9	1512
11.		10 AND Cochrane Reviews AND Custom Date Range: 01/01/2018 to 31/03/2019	<b>CDSR: 1</b>
12.		10 AND Trials AND Custom Year Range: 2016 to 2019	<b>Central: 402</b>
<b>R3:5, Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab)</b>			
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	9704
14.	FT	(anti-TNF*):ti,ab,kw	1193
15.		13 OR 14	10724
16.	FT	((("tumor necrosis factor*") OR tnf*):ti,ab,kw	11419
17.	FT	(inhibitor* OR blocker* OR antagonist*):ti,ab,kw	107780
18.		16 AND 17	3027

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-03-15

Ämne: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat ;  
Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra,  
sarilumab, tocilizumab)

19.	FT	(Abatacept OR Actemra OR Anakinra OR atlizumab OR Belatacept OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "CTLA4-Ig" OR "CTLA-4-Ig" OR LEA29Y OR Nulojix OR Orencia OR tocilizumab):ti,ab,kw	1326
20.		15 OR 18 OR 19	13792
21.		3 AND 6 AND 20	909
22.		21 AND Custom Date Range: 01/01/2018 to 18/03/2019	CDSR: 0

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-03-15

Ämne: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat ;  
Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra,  
sarilumab, tocilizumab)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>R3:4, Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat</b>			
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	168082
2.	Mesh/FT	"Methotrexate"[Mesh] OR methotrexate[tiab] OR MTX[tiab] OR amethopterin[tiab] OR mexate[tiab]	52918
3.	Mesh/FT	Antirheumatic Agents[Mesh] OR anti-rheumatic drug*[tiab] OR antirheumatic drug*[tiab] OR anti-rheumatic agent*[tiab] OR antirheumatic agent*[tiab] OR DMARD*[tiab]	106323
4.		1 AND 2 AND 3	5636
5.		4 AND Filters activated: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Publication date from 2018/01/01 to 2019/03/14, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>16</b>
6.	FT	4 AND (((systematic[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analysis[tiab] OR literature review[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2018/01/01 to 2019/03/15, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>19</b>
7.		4 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/01/01 to 2019/03/14, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>174</b>
8.	FT	4 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2016/01/01 to 2019/03/15, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>65</b>
<b>R3:5, Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab)</b>			
9.	Mesh/FT	"Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "anti-TNF"[tiab]	22807
10.	Mesh/FT	("Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[Mesh] OR tumor necrosis factor*[tiab] OR TNF[tiab] OR TNFs[tiab] OR TNFa*[tiab] OR tnf-a*[tiab]) AND (inhibitor*[tiab] OR blocker*[tiab] OR antagonist*[tiab])	59539
11.	Mesh	"Abatacept"[Mesh] OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR "sarilumab"	8800

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-03-15

Ämne: Metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD-preparat ;  
Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra,  
sarilumab, tocilizumab)

		[Supplementary Concept] OR "tocilizumab" [Supplementary Concept]	
12.	FT	Abatacept[tiab] OR Actemra[tiab] OR Ana- kinra[tiab] OR atlizumab[tiab] OR Belatacept[tiab] OR BMS-188667[tiab] OR BMS224818[tiab] OR BMS- 224818[tiab] OR CTLA4-Fc[tiab] OR CTLA4-Ig[tiab] OR CTLA-4-Ig[tiab] OR Cytotoxic T Lymphocyte-Associ- ated Antigen 4-Immunoglobulin[tiab] OR LEA29Y[tiab] OR Nulojix[tiab] OR Orenzia[tiab] OR tocilizumab[tiab]	5591
13.		9 OR 10 OR 11 OR 12	83295
14.		1 AND 2 AND 13	2133
15.		14 AND Filters activated: Systematic Reviews; Meta- Analysis; Publication date from 2018/01/01 to 2019/03/15, Danish, English, Norwegian, Swedish.	14
16.	FT	14 AND (((systematic[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analysis[tiab] OR literature review [tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2018/01/01 to 2019/03/15, Danish, English, Norwegian, Swedish.	16

## Referenser

1. Nam, JL, Ramiro, S, Gaujoux-Viala, C, Takase, K, Leon-Garcia, M, Emery, P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(3):516-28.
2. Nam, JL, Takase-Minegishi, K, Ramiro, S, Chatzidionysiou, K, Smolen, JS, van der Heijde, D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(6):1113-36.
3. Nam, JL, Winthrop, KL, van Vollenhoven, RF, Pavelka, K, Valesini, G, Hensor, EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69(6):976-86.
4. Schiff, M, Keiserman, M, Coddling, C, Songcharoen, S, Berman, A, Nayiager, S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; 67(8):1096-103.

5. Yamamoto, K, Takeuchi, T, Yamanaka, H, Ishiguro, N, Tanaka, Y, Eguchi, K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Modern rheumatology*. 2014; 24(5):715-24.
6. Kim, J, Ryu, H, Yoo, DH, Park, SH, Song, GG, Park, W, et al. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Journal of Korean medical science*. 2013; 28(12):1716-22.
7. Bae, SC, Lee, YH. Comparison of the efficacy and tolerability of tocilizumab, sarilumab, and sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical rheumatology*. 2018; 37(6):1471-9.
8. Simpson, EL, Ren, S, Hock, ES, Stevens, JW, Binard, A, Pers, YM, et al. Rheumatoid arthritis treated with 6-months of first-line biologic or biosimilar therapy: an updated systematic review and network meta-analysis. *International journal of technology assessment in health care*. 2019; 35(1):36-44.



Rad: R3:6

Tillstånd: Reumatoid artrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av metotrexat

Åtgärd: JAK-hämmare som enskild behandling

Prioritet

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har effekt. Den kliniska erfarenheten av åtgärden är dock mindre än av liknande behandlingar.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt lefskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av behandling med metotrexat.

En effektiv läkemedelsbehandling syftar till att minska inflammationen och därigenom påverka sjukdomsförloppet på lång sikt. Metotrexat sänker aktiviteten i immunförsvaret och minskar inflammation. Metotrexat tillhör gruppen konventionella syntetiska DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug). En relativt ny läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit är hämmare av janus kinaser (JAK). Dessa läkemedel administreras oralt. JAK är viktiga för cytokinsignaleringen vid inflammation.

Åtgärden avser behandling med JAK-hämmare som enskild behandling.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 6 månaders behandling med JAK-hämmare som enskild behandling jämfört med behandling med adalimumab i kombination med metotrexat

- troligen något färre personer (-2 procentenheter) som uppnår remission enligt DAS28-ESR < 2,6 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen något färre personer (-3 procentenheter) med klinisk förbättring enligt ACR70 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen något färre personer (-1 procentenhet) med förbättrad aktivitetsförmåga enligt HAQ (förändring > 0,22; måttlig tillförlitlighet)

- troligen ingen skillnad i, eller något försämrad, livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent (medelskillnad (MD) -1,1; måttlig tillförlitlighet)
- troligen ingen skillnad i, eller något förbättrad, livskvalitet enligt SF-36 mental komponent (MD 0,8; måttlig tillförlitlighet).

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 12 veckors behandling med JAK-hämmare som enskild behandling jämfört med adalimumab som enskild behandling

- möjligen fler personer (8,6 procentenheter) som uppnår remission enligt DAS28-ESR < 2,6 (låg tillförlitlighet)
- möjligen fler personer (8,4 procentenheter) med klinisk förbättring enligt ACR70 (låg tillförlitlighet)
- möjligen en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ (MD - 0,16; låg tillförlitlighet)
- möjligen förbättrad livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent (MD 3,1; låg tillförlitlighet).

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 14 veckors behandling med JAK-hämmare som enskild behandling jämfört med metotrexat som enskild behandling

- troligen fler personer (20 procentenheter) som uppnår remission enligt DAS28-CRP < 2,6 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen fler personer (20 procentenheter) med klinisk förbättring enligt ACR70 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen fler personer (18 procentenheter) med förbättrad aktivitetsförmåga enligt HAQ (förändring > 0,22; måttlig tillförlitlighet)
- troligen förbättrad livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent (MD 4,0; måttlig tillförlitlighet).

Skillnaderna i andelar som uppnår remission och klinisk förbättring, samt i förbättring av aktivitetsförmåga och livskvalitet, mellan behandling med JAK-hämmare som enskild behandling och metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel är små och inte kliniskt relevanta.

Skillnaderna i andelar som uppnår remission och klinisk förbättring, samt i förbättring av aktivitetsförmåga och livskvalitet, mellan behandling med JAK-hämmare som enskild behandling och adalimumab i monoterapi är måttliga, men kliniskt relevanta.

Skillnaderna i andelar som uppnår remission och klinisk förbättring, samt i förbättring av aktivitetsförmåga och livskvalitet, mellan behandling med JAK-hämmare som enskild behandling och metotrexat i monoterapi är kliniskt relevanta.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

De vanligaste allvarliga biverkningarna är svåra infektioner, till exempel lunginflammation, cellulit (infektion i underhuden), herpes zoster (bältros), urinvägsinfektion, divertikulit (tarmficksinfektion) och blindtarmsinflammation. Även opportunistiska infektioner har rapporterats.

De oftast rapporterade biverkningarna under de första 3 månaderna i kontrollerade kliniska prövningar var huvudvärk, övre luftvägsinfektion, diarré, illamående och hypertoni.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebo- eller metotrexat-kontrollerade studierna var 3,8 procent för patienter som tog tofacitinib. De infektioner som oftast ledde till behandlingsavbrott var herpes zoster och lunginflammation.

De vanligaste biverkningarna vid behandling med baricitinib är förhöjt LDL-kolesterol (33,6 procent), övre luftvägsinfektion (14,7 procent) och illamående (2,8 procent). Motsvarande siffror vid behandling med upadacitinib är övre luftvägsinfektion (13,5 %), illamående (3,5 %), ökat kreatinkinasa (CK) i blod (2,5 %) och hosta (2,2 %).

För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] och en primärstudie [2] som publicerats efter översiktens litteratursökning. Endast en primärstudie i den systematiska översikten motsvarade den aktuella frågeställningen [3]. Slut-satserna baseras på 770 personer för jämförelse med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel avseende remission, respons och aktivitetsbegränsning, och 102 personer för jämförelse med biologiskt läkemedel i monoterapi avseende remission, respons, aktivitetsbegränsning och livskvalitet.

Ytterligare en studie lästes i fulltext [4], men exkluderades eftersom studiedeltagarna är de samma som i Fleischmann et al [3] och de utfallsmått som presenteras i studien bidrar inte till att besvara den aktuella frågeställningen. Flera andra studier som har studerat effekten av JAK-hämmare i monoterapi har jämfört effekten mot placebo. Det ingår inte i den aktuella frågeställningen och därför har dessa studier exkluderats från granskningen.

En uppdaterad sökning gjordes i mars 2020. Två primärstudier identifierades; en som analyserar patientnära utfall i en kohort som sedan tidigare ingår i underlaget [5] och en som analyserar effekten av behandling med JAK-hämmare jämfört med behandling med metotrexat [6]. I den senare studien ingår 648 deltagare, varav 433 behandlades med den i Sverige godkända dosen av upadacitinib eller med metotrexat.

I granskningen ingår inte indirekta jämförelser från nätverksmetaanalyser.

Ett antal abstrakt från olika konferenser finns publicerade, men de har vid tiden för litteratursökningen ännu inte publicerats som en vetenskaplig artikel och ingår därför inte i granskningen.

Vid en sökning i Clinical Trials databas identifierades en liten pågående studie (NCT03755466).

### *Saknas någon information i studierna?*

Det vore önskvärt med fler stora studier med lång studieduration. Det saknas studier som undersöker effekten av JAK-hämmare i monoterapi jämfört med till exempel metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD eller andra biologiska läkemedel än adalimumab i monoterapi.

## Hälsoekonomisk bedömning

- Ingen litteratur har identifierats som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av enskild behandling med JAK-hämmare av patienter med reumatoid artrit.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har utifrån antagande om jämförbar effekt med TNF-hämmare och en jämförbar prisnivå beslutat att inkludera två läkemedel med JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen. Vid beslutstillfället innebar detta att kostnaden för ett års behandling med JAK-hämmare var cirka 110 000 kronor. Priset på JAK-hämmare har genom sekretessbelagda avtal om återbäring från berörda läkemedelsbolag till regionerna sjunkit sedan beslutstillfället (läkemedelskostnaden för ett års behandling skattas idag till cirka 70 000 - 90 000 kronor). Även kostnaden för behandling med TNF-hämmare har sjunkit och ligger idag på cirka 30 000 – 50 000 kronor per år för TNF-hämmare för vilka biosimilarer finns tillgängligt enligt officiella listpriser (och skattas till cirka 20 000 – 30 000 kronor om sekretessbelagda återbäringsavtal beaktas). Sannolikt är därför årskostnaden högre för behandling med JAK-hämmare jämfört med dessa TNF-hämmare.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i december 2018 och i mars 2020. Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	339	142
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	10	2	6
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1	1	2

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (andel deltagare < 2,6)	Respons (ACR70, andel deltagare)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet (SF-36)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Singh, 2016 [1]	SÖ inkl. 46 RCT 6 studier undersöker tofacitinib i monoterapi. Endast 1 av dessa använder något annat än placebo som jämförelsegrupp.	Totalt 14 049 patienter med RA som hade använt metotrexat eller en annan DMARD.	I: biologisk monoterapi eller tofacitinib i monoterapi K: placebo eller metotrexat/andra DMARDs					Låg risk för bias vad gäller SÖn.	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (andel deltagare < 2,6)	Respons (ACR70, andel deltagare)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet (SF-36)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	Litteratursökning juni 2015								
Fleischmann, 2012 [3]	RCT, dubbelblind, 63 centra i USA, Europa, Latinamerika, Korea. Det är bara 2 av studiens totalt 7 grupper (armar) som ingår i granskningen. Studieduration 24 veckor.	Vuxna personer diagnostiserade med RA som har haft intolerans mot eller otillräcklig effekt av minst en DMARD. 83,7% (I) resp. 81,1% (K) hade tidigare använt metotrexat. Andel kvinnor 87,8 % (I) resp. 84,9 % (K) Medelålder 54 år i båda grupperna Genomsnittlig (spann) sjukdomsduration sedan diagnos 8,1 (0,5-38,0) år (I) resp. 7,7 (0,8-50,0) år (K)	I: 5 mg tofacitinib två gånger om dagen (n = 49) K: 40 mg adalimumab injicerat subkutant varannan vecka (n = 53) Utfallen mättes efter 12 veckor	DAS28-ESR I: 12,5 % K: 3,9 %	I: 12,2 % K: 3,8 %	Medelförändring från baslinjen ± SE I: -0,51 ± 0,08 K: -0,35 ± 0,08	SF-36 fysisk komponent (medelförändring från baslinjen) I: 7,0 K: 3,9	Medelhög	Studiens syfte vara att jämföra effektivitet och säkerhet för olika doser av tofacitinib jämfört med placebo.
Fleischmann, 2017 [2]	RCT (ORAL Strategy), dubbelblind, 194 centra i 25 länder. Det är 2	Vuxna personer diagnostiserade med RA som har behandlats med metotrexat Andel kvinnor 83 % i båda grupperna	I: 5 mg tofacitinib två gånger om dagen (n = 384) K: 40 mg adalimumab injicerat subkutant varannan vecka + metotrexat (n = 386)	DAS28-ESR I: 10 % K: 12 %	I: 18 % K: 21 %	Andel som har förbättrats > 0,22 från baslinjen I: 66 % K: 67 %	Ej rapporterat	Låg - medelhög	Studiens syfte var att direkt jämföra behandling med tofacitinib, tofacitinib + metotrexat resp.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (andel deltagare < 2,6)	Respons (ACR70, andel deltagare)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet (SF-36)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	av studiens 3 grupper (armar) som ingår i granskningen.	Medelålder 49,7 år (I) resp. 50,7 år (K) Genomsnittlig (spann) sjukdomsduration 6,1 (0,2-41,6) år (I) resp. 6,0 (0,3-42,8) år (K)	Utfallen mättes efter 6 månader.						adalimumab + metotrexat med avseende på effekt och biverkningar.
Strand, 2019 [5]	Samma studie som Fleischmann, 2017		Utfallen mättes efter 6 månader.				SF-36 (medelförändring från baslinjen, least squares mean, ± SE) fysisk komponent I: 6,7 ± 0,44 K: 7,8 ± 0,43 mental komponent I: 5,2 ± 0,52 K: 4,4 ± 0,51	Låg - medelhög risk	
Smolen, 2019 [6]	RCT (SELECT-MONOTHERAPY), dubbelblind, 138 centra i 24 länder.	Vuxna personer diagnostiserade med RA (enligt 2010 års kriterium) och med otillräcklig effekt av metotrexat. Naiva för bDMARD eller JAK-hämmare. Andel kvinnor 80 – 83 % Medelålder 54,5 – 55,3 år	I: 15 mg (n = 217) upadacitinib en gång per dag K: metotrexat i den dos patienten hade innan studien (n = 216) Ytterligare en behandlingsarm, upadacitinib 30 mg en gång per dag, ingick i studien. Utfallen mättes efter 14 veckor.	DAS28-CRP I: 28 % (61/217) K: 8 % (17/216)	I: 23 % (95 % KI 17 – 28) (49/217) K: 3 % (95 % KI 1 – 5) (6/216)	Andel som har förbättrats ≤ -0,22 från baslinjen I: 66 % (95 % KI 59 – 72) (140/213) K: 48 % (95 % KI 41 – 55) (98/205)	SF-36 fysisk komponent (medelförändring från baslinjen) I: 8,3 (95 % KI 7,2 – 9,4) K: 4,3 (95 % KI 3,2 – 5,4)	Låg risk för alla utfallsmått förutom SF-36 som har låg - medelhög risk (oklart om bortfall för detta utfallsmått har hanterats statistiskt).	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (andel deltagare < 2,6)	Respons (ACR70, andel deltagare)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet (SF-36)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Genomsnittlig sjukdomsduration 5,8 – 7,5 år							

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Remission (DAS28-ESR, andel < 2,6)	770 (1), [2]	adalimumab + metotrexat 12 %	-2 procentenheter		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie Företags-sponsrad studie
Remission (DAS28-ESR, andel < 2,6)	102 (1), [3]	adalimumab 3,9 %	8,6 procentenheter		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Endast en, relativt liten studie Företags-sponsrad studie
Remission (DAS28-CRP, andel < 2,6)	433 (1), [6]	metotrexat 8 %	20 procentenheter		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie Företags-sponsrad studie
Respons (ACR70, andel deltagare)	770 (1), [2]	adalimumab + metotrexat 21 %	-3 procentenheter		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie Företags-sponsrad studie
Respons (ACR70, andel deltagare)	102 (1), [3]	adalimumab 3,8 %	8,4 procentenheter		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Endast en, relativt liten studie



Effektått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/-riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							Företags-sponsrad studie
Respons (ACR70, andel deltagare)	433 (1), [6]	metotrexat 3 %	20 procent-enheter		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie Företags-sponsrad studie
Aktivitetsbegränsning (HAQ, andel som har förbättrats > 0,22 från baslinjen)	770 (1), [2]	adalimumab + metotrexat 67 %	-1 procentenhet		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie Företags-sponsrad studie
Aktivitetsbegränsning (HAQ, medelförändring från baslinjen ± SE)	102 (1), [3]	adalimumab -0,35 ± 0,08	-0,16		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Endast en, relativt liten studie Företags-sponsrad studie
Aktivitetsbegränsning (HAQ, andel som har förbättrats ≤ -0,22 från baslinjen)	433 (1), [6]	metotrexat 48 %	18 procent-enheter		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie Företags-sponsrad studie
Livskvalitet (SF-36, fysisk komponent, medelförändring från baslinjen)	102 (1), [3]	adalimumab 3,9	3,1		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Endast en, relativt liten studie Företags-sponsrad studie
Livskvalitet (SF-36, fysisk komponent,	433 (1), [6]	metotrexat 4,3	4,0		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/-riskreduktion	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
medelförändring från baslinjen)							Företags-sponsrad studie
Livskvalitet (SF-36, fysisk komponent, medelförändring från baslinjen)	770 (1), [5]	adalimumab + metotrexat 7,8 ± 0,43	-1,1		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie Företags-sponsrad studie
Livskvalitet (SF-36, mental komponent, medelförändring från baslinjen)	770 (1), [5]	adalimumab + metotrexat 4,4 ± 0,51	0,8		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Endast en studie Företags-sponsrad studie

## Litteratursökning

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-20**

**Ämne: JAK-hämmare för reumatoid artrit med ofillräcklig effekt av metotrexatbehandling**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	166543
2.	MeSH	baricitinib [Supplementary Concept] OR tofacitinib [Supplementary Concept] OR Janus Kinase Inhibitors[Mesh]	619
3.	FT	baricitinib[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR janus kinase inhibitor*[tiab] OR JAK inhibitor*[tiab]	1994
4.		2 OR 3	2095
5.		1 AND 4	555
6.		Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2015/03/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>22</b>
7.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2015/03/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>43</b>
8.		5 AND (randomi*[tiab] NOT medline[sb]) Filters activated: Publication date from 2015/03/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>31</b>

### Uppdatering 2020-03-02

9.		1 AND 4	774
10.		Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018/12/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	<b>24</b>
11.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2018/12/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	<b>9</b>
12.		9 AND (randomi*[tiab] NOT medline[sb]) Filters activated: Publication date from 2018/12/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	<b>40</b>

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-20**

**Ämne: JAK-hämmare för reumatoid artrit med ofillräcklig effekt av metotrexatbehandling**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5286
2.	FT	("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw	12606
3.		1 OR 2	13331
4.	MeSH	baricitinib [Supplementary Concept] OR tofacitinib [Supplementary Concept] OR Janus Kinase Inhibitors[Mesh]	14
5.	FT	(baricitinib OR tofacitinib OR "janus kinase inhibitor*" OR "JAK inhibitor*"):ti,ab,kw	729
6.		4 OR 5	729
7.		3 AND 4	402
8.		Filters: Publication date from 2015/03/01.	Cochrane Reviews: <b>5</b>

9. Filters: Year first published: 2015-2018. Trials: **307**

#### Uppdatering 2020-03-02

10. 1 OR 2 18566

11. MeSH Janus Kinase Inhibitors[Mesh] 32

12. FT (baricitinib OR tofacitinib OR "janus kinase inhibitor\*" OR "JAK inhibitor\*"):ti,ab,kw 1183

13. 11 OR 12 1183

14. Filters: Publication date from 2018/12/01 Cochrane Reviews:1

15. Filters: Publication date from 2018/12/01 Trials: **108**

---

#### Referenser

1. Singh, JA, Hossain, A, Tanjong Ghogomu, E, Mudano, AS, Tugwell, P, Wells, GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). The Cochrane database of systematic reviews. 2016; 11:Cd012437.
2. Fleischmann, R, Mysler, E, Hall, S, Kivitz, AJ, Moots, RJ, Luo, Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2017; 390(10093):457-68.
3. Fleischmann, R, Cutolo, M, Genovese, MC, Lee, EB, Kanik, KS, Sadis, S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis and rheumatism*. 2012; 64(3):617-29.
4. Wallenstein, GV, Kanik, KS, Wilkinson, B, Cohen, S, Cutolo, M, Fleischmann, RM, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016; 34(3):430-42.
5. Strand, V, Mysler, E, Moots, RJ, Wallenstein, GV, DeMasi, R, Gruben, D, et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD open*. 2019; 5(2):e001040.
6. Smolen, JS, Pangan, AL, Emery, P, Rigby, W, Tanaka, Y, Vargas, JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2019; 393(10188):2303-11.

Rad: R3:7

Tillstånd: Reumatoid artrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av metotrexat

Åtgärd: Metotrexat i kombination med JAK-hämmare

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Den kliniska erfarenheten av åtgärden är dock mindre än av liknande behandlingar.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt lefskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av behandling med metotrexat.

En effektiv läkemedelsbehandling syftar till att minska inflammationen och därigenom påverka sjukdomsförloppet på lång sikt. Metotrexat sänker aktiviteten i immunförsvaret och minskar inflammation. Metotrexat tillhör gruppen konventionella syntetiska DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug). En relativt ny läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit är hämmare av janus kinaser (JAK). Dessa läkemedel administreras oralt. JAK är viktiga för cytokinsignaleringen vid inflammation.

Åtgärden avser behandling med JAK-hämmare i kombination med metotrexat.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 6 månaders behandling med metotrexat i kombination med JAK-hämmare jämfört med konventionell syntetisk DMARD som enskild behandling (huvudsakligen metotrexat)

- troligen fler (15 procentenheter; 95 % konfidensintervall, KI, 10 till 21 procentenheter) med klinisk förbättring enligt ACR70 (måttlig tillförlitlighet)

- troligen fler (8 procentenheter; 95 % KI 4 till 12 procentenheter) som uppnår remission enligt DAS28 <2,6 (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, medelskillnad (MD) -0,33; 95 % KI -0,48 till -0,17 (låg tillförlitlighet)
- möjligen en större förbättring av livskvalitet enligt EQ-5D, MD 0,10; 95 % KI 0,06 till 0,13 (låg tillförlitlighet).

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 3 månaders behandling med metotrexat i kombination med JAK-hämmare jämfört med konventionell syntetisk DMARD som enskild behandling (huvudsakligen metotrexat)

- troligen fler (14 procentenheter; 95 % KI 9 till 19 procentenheter) med klinisk förbättring enligt ACR70 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen fler (16 procentenheter; 95 % KI 7 till 24 procentenheter) som uppnår remission enligt DAS28 <2,6 (måttlig tillförlitlighet)
- en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, MD -0,30; 95 % KI -0,34 till -0,25 (hög tillförlitlighet)
- troligen en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent, MD 3,9; 95 % KI 3,0 till 4,8 (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 mental komponent, MD 2,2; 95 % KI 1,1 till 3,3 (låg tillförlitlighet)
- troligen en större förbättring av livskvalitet enligt EQ-5D, MD 0,08; 95 % KI 0,06 till 0,10 (måttlig tillförlitlighet).

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 1 års behandling med metotrexat i kombination med JAK-hämmare jämfört med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (adalimumab)

- troligen fler (5 procentenheter; 95 % KI 0 till 9 %) med klinisk förbättring enligt ACR70 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen ingen eller liten skillnad i antalet personer som uppnår remission enligt DAS28 <2,6, 1 procentenhet färre; 95 % KI -5 till 3 procentenheter (måttlig tillförlitlighet)
- möjligen en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, MD -0,11; 95 % KI -0,20 till -0,02 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen skillnad, eller lite större, förbättring av livskvalitet enligt EQ-5D, MD 0,04; 95 % KI 0 till 0,07 (låg tillförlitlighet).

Vid reumatoid artrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av metotrexat ger 6 månaders behandling med metotrexat i kombination med JAK-hämmare jämfört med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (adalimumab)

- möjligen fler (6 procentenheter; 95 % KI 2 till 10 %) med klinisk förbättring enligt ACR70 (låg tillförlitlighet)
- troligen ingen eller liten skillnad i antalet personer som uppnår remission enligt DAS28 <2,6, 0 procentenhet fler, 95 % KI -3 till 3 % (måttlig tillförlitlighet)

- möjligen en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, MD, -0,08; 95 % KI -0,16 till -0,00 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller liten skillnad i livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent, MD 0,10; 95 % KI -1,1 till 1,3 och enligt SF-36 mental komponent MD 1,3; 95 % KI -0,11 till 2,7 (låg tillförlitlighet).

Skillnaderna i klinisk förbättring, andel i remission, aktivitetsförmåga och livskvalitet mellan metotrexat i kombination med JAK-hämmare och konventionell syntetisk DMARD i monoterapi efter 3 månader och 6 månader är kliniskt relevanta.

Den kliniska relevansen för skillnaderna mellan metotrexat i kombination med JAK-hämmare och metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (adalimumab) i klinisk förbättring, andel i remission, aktivitetsförmåga och livskvalitet efter 6 månader och 1 år är osäker.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

De vanligaste allvarliga biverkningarna är svåra infektioner, till exempel lunginflammation, cellulit (infektion i underhuden), herpes zoster (bältros), urinvägsinfektion, divertikulit (tarmficksinfektion) och blindtarmsinflammation. Även opportunistiska infektioner har rapporterats.

De oftast rapporterade biverkningarna under de första 3 månaderna i kontrollerade kliniska prövningar var huvudvärk, övre luftvägsinfektion, diarré, illamående och hypertoni.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebo- eller metotrexat-kontrollerade studierna var 3,8 procent för patienter som tog tofacitinib. De infektioner som oftast ledde till behandlingsavbrott var herpes zoster och lunginflammation.

De vanligaste biverkningarna vid behandling med baricitinib är förhöjt LDL-kolesterol (33,6 procent), övre luftvägsinfektion (14,7 procent) och illamående (2,8 procent). Motsvarande siffror vid behandling med upadacitinib är övre luftvägsinfektion (13,5 procent), illamående (3,5 procent), ökat kreatinkinas (CK) i blod (2,5 procent) och hosta (2,2 procent).

Det fanns överlag en högre förekomst av biverkningar för kombinationen av JAK-hämmare med metotrexat jämfört med JAK-hämmare som monoterapi i kliniska RA-studier, med en viss variation mellan olika studier.

För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår två systematiska översikter från European League Against Rheumatism (EULAR) [1, 2] med medelhög kvalitet. Totalt identifierades 7 randomiserade kontrollerade studier (RCT) i de systematiska översikterna. I den kompletterande sökningen som utfördes december, 2018, identifierades ytterligare 5 artiklar. Ytterligare en sökning utfördes i mars 2020 och i juni 2020 kompletterades sökningen med upadacitinib. I dessa sökningar identifierades ytterligare 5 studier. Vissa studier är publicerade i flera publikationer. I tre av studierna är JAK-hämmaren baricitinib, i sex studier tofacitinib och i fyra studier upadacitinib.

Endast utfallsmått från 3 och 6 månader utvärderas i detta underlag för jämförelsen konventionell syntetisk DMARD i monoterapi. Slutsatserna baseras på 3324-2385, 3648-2660, 2752-2310, 719-1430 och 1161-1430 personer avseende remission, respons, aktivitetsförmåga respektive fysisk och mental livskvalitet.

För jämförelsen biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat utvärderas endast utfallsmått från 6 och 12 månader. Slutsatserna baseras på 1579, 1579-1987, 1579-817 och 762-817 personer avseende remission, respons, aktivitetsförmåga respektive livskvalitet.

I en sökning i databasen [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) identifierades en avslutad studie på baricitinib där resultaten inte ännu har publicerats i någon vetenskaplig artikel (NCT02265705).

### Hälsoekonomisk bedömning

- Inga slutsatser kan dras angående kostnadseffektiviteten för behandling av tillståndet med metotrexat i kombination med JAK-hämmare utifrån den granskade litteraturen.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har utifrån antagande om jämförbar effekt med TNF-hämmare och en jämförbar prisnivå beslutat att inkludera två läkemedel med JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmänen. Vid beslutstillfället innebar detta att kostnaden för ett års behandling med JAK-hämmare var cirka 110 000 kronor. Priset på JAK-hämmare har genom sekretessbelagda avtal om återbäring från berörda läkemedelsbolag till regionerna sjunkit sedan beslutstillfället (läkemedelskostnaden för ett års behandling skattas idag till cirka 70 000 - 90 000 kronor). Även kostnaden för behandling med TNF-hämmare har sjunkit och ligger idag på cirka 30 000 – 50 000 kronor per år för TNF-hämmare för vilka biosimilarer finns tillgängligt enligt officiella listpriser (och skattas till cirka 20 000 – 30 000 kronor om sekretessbelagda återbäringsavtal beaktas). Sannolikt är därför årskostnaden högre för behandling med JAK-hämmare jämfört med dessa TNF-hämmare.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.

### Översikt av granskade studier

#### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i december 2018, mars 2020 och juni 2020.

Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)	Antal (kompletterande sökning)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	339	142	84
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	7	26	3	2



Systematiska översikter eller RCTer som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2 SÖ	5 RCT	3 RCT	2 RCT
---	------	-------	-------	-------

---

## Tabellering av inkluderade studier

### JAK-hämmare + metotrexat jämfört med konventionella syntetiska DMARD (csDMARD) i monoterapi

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	<b>BARICITINIB</b>								
Taylor, 2017 [5]	<b>RA-BEAM</b> RCT, dubbelblind 281 centra i 26 länder. Studieduration: 52 veckor Identifierad via kompletterande sökning.	Vuxna personer med RA med otillräcklig effekt av MTX. Andel kvinnor: 76-78 % Medelålder, intervall: 53-54 år Genomsnittlig sjukdomsduration: 10 år Naiva för biologisk DMARD. Mer än 99 % av patienterna hade pågående behandling med metotrexat. 15-18 % hade pågående behandling med MTX + andra csDMARDs.	I: Baricitinib 4 mg p.o. en gång dagligen + MTX (n=487) K: Placebo+ MTX (n=488)  Ytterligare en behandlingsarm med adalimumab + MTX ingick i studien.  Patienter med mindre än 20 % förbättring i ömma och svullna leder v 14 och 16 fick v 16 behandling med baricitinib 4 mg (öppen)  Vecka 24 fick patienter i placebogruppen behandling med baricitinib (blindad)	<b>DAS28-ESR, &lt; 2,6</b> <b>v 24</b> I: 18 % (87/487) K: 5 % (24/488) I vs K: p≤0.001  <b>v 12</b> I: 10 % (51/487) K: 2 % (11/488) I vs K: p≤0.001	<b>ACR70</b> <b>v 24</b> I: 30 % (145/487) K: 8 % (39/488) I vs K: p≤0,001  <b>v 12</b> I: 19 % (92/487) K: 5 % (23/488) I vs K: p≤0,001	<b>HAQ</b> LS medelskillnad från baslinjen (SD) <b>v 24</b> I: -0,75 (0,65), n=487 K: -0,35 (0,56), n=488 I vs K: p≤0,05  <b>v 12</b> I: -0,66 (0,59), n=487 K: -0,34 (0,51), n=488 I vs K: p≤0,05	<b>EQ-5D Health State Index, UK algorithm*</b> LS medelskillnad från baslinjen (95 % KI) <b>v 12</b> I: 0,184 (0,167-0,202), n=487 K: 0,102 (0,084-0,119), n=488 I vs K: p≤0,001	Låg	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och som fick minst en dos av studieläkemedlet.  *Från Keystone, 2017 [6] (kompletterande sökning).

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Majoriteten av patienterna har tidigare fått behandling med minst två konventionella syntetiska DMARDs	Utfallsmått från v 12 och 24 utvärderas.						
Chatzidionysiou, 2017 [1]	SÖ, 4 RCT relevanta för frågeställningen. Litteratursökning januari 2013-februari 2016	Vuxna patienter med RA.						SÖ medelhög risk för bias	
	<b>BARICITINIB</b>								
Dougados, 2017 [7]	<b>RA-BUILD</b> RCT, dubbelblind. 182 centra i 22 länder. Studieduration: 24 veckor	Vuxna personer med RA med otillräcklig effekt eller intolerans för mer än en csDMARD. Andel kvinnor: 80-83 % Medelålder, intervall: 51-52 år	I: Baricitinib 4 mg p.o. en gång dagligen + csDMARD (n=227) K: Placebo + csDMARD (n=228)  Ytterligare en behandlingsarm med baricitinib 2 mg en gång dagligen (+	<b>DAS28-ESR, &lt; 2,6</b> <b>v 24</b> <sup>a)</sup> I: 16 % (36/227) K: 4 % (9/228) I vs K: p≤0,001  <b>DAS28-ESR, &lt;2,6</b> <b>v 12</b> <sup>a)</sup>	<b>ACR70 v 24</b> <sup>a)</sup> I: 24 % (55/227) K: 8 % (18/228) I vs K: p≤0,001  <b>ACR70 v 12</b> <sup>a)</sup> I: 18 % (41/227)	<b>HAQ</b> LS medelvärdeskillnad från baslinjen (95 % KI)* <b>v 24</b> I: -0,62 (-0,70; -0,54), n=227 K: =-0,38 (-0,46; -0,30), n=228 I vs K: p≤0,001	<b>SF-36 fysisk komponent*</b> LS medelvärdeskillnad från baslinjen: V 24 Visas endast i figur I vs K: p≤0,001  V 12	<b>RoB enligt Chatzidionysiou</b> DAS28, ACR: Låg  <b>RoB egen bedömning:</b> SF-36, EQ-5D HAQ: Låg	Effekt analyserades på alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet.  <sup>a)</sup> Data är hämtade

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		<p>Genomsnittlig sjukdomsduration, intervall: 7-8 år</p> <p>Stabila doser av upp till två csDMARDs var tillåtna.</p> <p>Patienterna hade pågående behandling med MTX som monoterapi (49 %) eller i kombination med andra csDMARDs (23 %). Majoriteten av patienterna har tidigare fått behandling med minst två csDMARDs. 7 % hade ingen pågående behandling med DMARD. 16 % hade pågående behandling med</p>	<p>csDMARD) ingick i studien.</p> <p>Patienter med mindre än 20 % förbättring i ömma och svullna leder v 14 och 16 fick vecka 16 rescuebehandling med baricitinib 4 mg.</p> <p>Patienter som fullföljde studien i 24 veckor fick antingen ingå i en långtids förlängningsstudie eller följdes i cirka 28 dagar.</p> <p>Utfallsmått upp till v 24 utvärderas.</p>	<p>I: 9 % (20/227) K: 2 % (5/228) I vs K: p≤0,001</p>	<p>K: 3 % (7/228) I vs K: p≤0,001</p>	<p><b>v 12</b> I: -0,56 (-0,63; -0,48), n=227 K: =-0,36 (-0,43; -0,29), n=228 I vs K: p≤0,001</p>	<p>Visas endast i figur I vs K: p≤0,001</p> <p><b>SF-36 mental komponent*</b> LS medelvärdeskillnad från baslinjen: V 24 Visas endast i figur I vs K: ej signifikant</p> <p>V 12 Visas endast i figur I vs K: ej signifikant</p> <p><b>EQ-5D-5L Health State Index, UK algorithm*</b> LS medelskillnad från baslinjen (95 % KI) <b>v 24</b></p>		<p>från originalartikeln</p> <p>*Från Emery, 2017 [8].</p>

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		en csDMARD som inte var MTX. Naiva för biologisk DMARD.					I: 0,186 (0,158-0,215), n=227 K: 0,091 (0,063-0,119), n=228 I vs K: p≤0,001  <b>v 12</b> I: 0,162 (0,135-0,189), n=227 K: 0,092 (0,066-0,119), n=228 I vs K: p≤0,001		
Keystone, 2015 [9]	RCT, dubbelblind 69 centra i 9 länder. Studieduration: 24 veckor (dubbelblind) följt av 2 års öppen förlängningsstudie	Vuxna personer med RA. Andel kvinnor: 71-87 % Medelålder (intervall): 49-53 år Genomsnittlig sjukdomsduration (intervall): 5,3-6,6 år Naiv för biologisk DMARD. Andel patienter som hade pågående behandling med MTX: 98-100%	I: Baricitinib 4 mg en gång dagligen + MTX (n=52) K: Placebo + MTX (n=98)  Ytterligare behandlingsarmar med baricitinib (+ MTX) ingår i studien  Efter 12 veckors behandling randomiserades patienter som stod på placebo eller baricitinib 1 mg till behandling med baricitinib 2 eller 4 mg i ytterligare 12	<b>DAS28-ESR, &lt;2,6</b> <b>v 12</b> I: 25 % (13/52) K: 1 % (1/98) I vs K: p<0,001	<b>EULAR28 good response</b> <b>v 12</b> I: 46 % K: 16 %  Data på ACR70, 50 och 20 visas endast i figur. Statistisk signifikant skillnad (p<0,001) v 12 för alla parametrar I vs K.	<b>HAQ</b> Medelskillnad från baslinjen <b>V 12</b> I: -0,33 K: -0,10 I vs K: p<0,001	Ej rapporterat.	<b>RoB enligt Chatzidionysiou:</b> Låg	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och som fick minst en dos av studieläkemedlet.  Effektdata är hämtade från originalartikeln.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Hydroxiklorokin: 13-22 % Sulfasalazin: 8-18 %	veckor (dubbelblind behandling).  <b>Endast utfallsmått från v 12 utvärderas.</b>						
	<b>TOFACITINIB</b>								
Kremer, 2013 [10]	<b>ORAL Sync</b> RCT, dubbelblind. 114 centra i 19 länder. Studieduration: 1 år	Vuxna personer med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier och med otillräcklig effekt för icke-biologisk eller biologisk DMARD. Andel kvinnor: 75-84 % Medelålder (intervall): 51-53 år Genomsnittlig sjukdomsduration (intervall): 8,1-10,2 år Patienterna stod på stabila doser av konventionell syntetisk DMARD.	I: Tofacitinib 5 mg p.o. 2 gånger dagligen + en eller flera csDMARD (n=315) K: Placebo + en eller flera csDMARD (n=159)  Ytterligare en behandlingsarm med tofacitinib 10 mg (+ en eller flera csDMARD) ingår även i studien.  Patienter i placebogruppen med ≤20 % förbättring i ömma och svullna leder efter 3 månader fick behandling med tofacitinib 5 mg eller 10 mg två gånger dagligen (blindning kvarstod).	<b>DAS28-4-ESR, &lt;2,6</b> <b>6 mån</b> I: 8,5 % (24/284) K: 2,6 % (4/153) I vs K: p=0,005  <b>3 mån</b> I-K (95 % KI): 7,8 % (4,3 till 11,3)	<b>ACR70<sup>a</sup></b> <b>6 mån</b> I: 13 % (41/315) K: 3 % (5/159)  <b>ACR70<sup>a</sup></b> <b>3 mån</b> I: 8,6 % (27/315) K: 1,9 % (3/159)	<b>HAQ</b> <b>3 mån</b> LS medelskillnad från baslinjen 3 mån I: -0,44, n=315 K: -0,16, n=159  I - K (95 % KI): -0,28 (-0,37 till -0,19) <sup>a</sup>	<b>SF-36, fysisk komponent*</b> LS medelskillnad från baslinjen (SE) <b>3 mån</b> I: 5,9 (0,4), n=293 K: 2,4 (0,6), n=146 I vs K: p<0,0001  <b>SF-36, mental komponent*</b> LS medelskillnad från baslinjen (SE) <b>3 mån</b> I: 4,4 (0,5) n=293 K: 1,6 (0,7), n=146 I vs K: p<0,05	<b>RoB enligt Chatzidionysiou:</b> DAS28-4 ESR, ACR, HAQ: Låg  <b>RoB egen bedömning:</b> SF-36: Låg-medelhög	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och som fick minst en dos av studieläkemedlet.  Problem med bortfall på DAS28 < 2,6.  Effektanalys SF-36: Alla randomiserade patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet och som hade minst

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		<p>25-38 % av patienterna hade pågående behandling med mer än en DMARD.</p> <p>Andel patienter med samtidig behandling med MTX: 77-80,0 %</p> <p>Andel patienter som tidigare behandlats med TNF-hämmare: 6,0-7,3 %</p> <p>Andra biologiska läkemedel: 0-7,6 %</p>	<p>Efter 6 månaders behandling fick patienter som behandlas med placebo behandling med tofacitinib.</p> <p>Utfallsmått upp till 6 månader utvärderas</p>						<p>en mätning efter baslinjen (ingen imputation på saknade data. Dock var det litet bortfall).</p> <p>49 % av patienterna i placebo-gruppen fick behandling med tofacitinib efter 3 månader.</p> <p>☐ Hämtad från originalartikeln.</p> <p>*Från Strand, 2017 [11] som identifierades vid en kompletterande sökning</p>

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Van der Heijde, 2013 [12]	<b>ORAL scan</b> RCT, dubbelblind, 111 centra i Nordamerika, Sydamerika, Europa, Asien och Australien Studieduration: 1 år	Vuxna personer med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier och med otillräcklig effekt av MTX. Andel kvinnor: 80-91 % Medelålder (intervall): 80-91 år Genomsnittlig sjukdomsduration (intervall): 8,8-9,5 år Patienterna stod på stabila doser MTX. Andel som tidigare behandlats med TNF-hämmare: 8,9-19 % Övriga biologiska läkemedel: 2,5-5,3 %.	I: Tofacitinib 5 mg p.o. 2 gånger dagligen + MTX (n=321) K: Placebo + MTX (n=160)  En behandlingsarm med tofacitinib 10 mg 2 gånger dagligen (+MTX) ingår också i studien.  Patienter i kontrollgruppen med < 20 % förbättring i ömma och svullna leder efter 3 månader fick behandling med tofacitinib i förutbestämd dos (blindat). Efter 6 månaders behandling fick alla patienter i kontrollgruppen tofacitinib (blindat).  Endast utfallsmått upp till v 24 utvärderas.	<b>DAS28-ESR, &lt; 2,6</b> <b>6 månader</b> I: 7,2 % (23/321) K: 1,6 % (3/160)	<b>ACR70*</b> <b>6 månader</b> I: 14,6 % (47/321) K: 1,3 % (2/160) I vs K: p<0,001  <b>ACR70*</b> <b>3 månader</b> I vs K: p<0,01	<b>HAQ</b> LS medelskillnad från baslinjen (SE) <b>3 månader</b> I: -0,40 K: -0,15 I vs K: p<0,001	Ej rapporterat	<b>RoB enligt Chatzidionysiou:</b> Låg	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet och som hade minst en effekt-mätning efter baslinjen.  *Hämtad från originalartikeln.



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Gaujoux-Viala, 2014 [2]	SÖ, 2 RCT relevanta för frågeställningen. Litteratursökning januari 2009-januari 2013	Vuxna patienter med RA.						SÖ medelhög risk för bias	
<b>TOFACITINIB</b>									
Kremer, 2012 [13]	RCT, dubbelblind. 72 centra i USA, Europa och Latinamerika Studieduration: 6 månader	Vuxna personer med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier och med otillräcklig effekt av MTX. Andel kvinnor: 74-81 % Medelålder (intervall): 51-56 år Genomsnittlig sjukdomsduration (intervall): 7,5-11,8 år	I: Tofacitinib 5 mg p.o. 2 gånger dagligen + MTX (n=71) K: Placebo + MTX (n=69)  Flera behandlingsarmer med olika doser av tofacitinib (+ MTX) ingick även i studien.  Patienter i I och K med ≤20 % förbättring i ömma och svullna leder efter 3 månader fick behandling med tofacitinib 5 mg två	<b>DAS28-CRP, &lt;2,6 v 12</b> I vs K: ej signifikant	<b>ACR70 v 12</b> Visas endast i figur I vs K: p≤0,05  <b>ACR20 v 12</b> I: 50,7 % (36/71) K: 33,3 % (23/69) I vs K: p≤0,05	<b>HAQ</b> Medelskillnad från baslinjen (SE) <b>v 12</b> I: -0,49 (0,06), n=64 K: -0,16 (0,06), n=61 I vs K: p<0,001	<b>SF-36 fysisk komponent*</b> Medelskillnad från baslinjen v 12 I: 5,5 K: 4,2 I vs K: ej statistisk signifikant  <b>SF-36 mental komponent*</b> Medelskillnad från baslinjen v 12 I: 3,2 K: 0,3	<b>RoB enligt Gaujoux-Viala:</b> DAS28, ACR70, HAQ: Låg  <b>RoB egen bedömning:</b> SF-36: Låg-medelhög	Effektanalys (DAS28, ACR, HAQ) på alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet. Cirka 26 % av patienterna i kontrollgruppen fick behandling med tofacitinib

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Andel som tidigare behandlats med mer än en TNF-hämmare: 2-11 % Patienterna stod på stabila doser MTX.	gånger dagligen (blindning kvarstod).  Endast utfallsmått upp till v 12 utvärderas.				I vs K: ej statistisk signifikant		efter 3 månader. Effektdata är hämtade från originalartikeln. Ingen imputation på saknade data för HAQ. *från Wallenstein, 2016 [14] identifierad via kompletterande sökning.
Van Vollenhoven, 2012 [15]	<b>Oral Standard</b> RCT, dubbelblind, 115 centra över hela världen. Studieduration: 12 månader	Vuxna personer med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier och med otillräcklig effekt av MTX. Andel kvinnor: 75-85 % Medelålder, intervall: 52-56 år	I: 5 mg tofacitinib p.o. två gånger dagligen + MTX, n=204 K: Placebo + MTX, n=108  Ytterligare två behandlingsarmar, tofacitinib 10 mg två gånger dagligen + MTX och adalimumab 40 mg	<b>DAS28-4, ESR&lt;2,6 6 månader</b> I: 6,2 % (13/204) K: 1,1 % (1/108) I vs K: p≤0,05	<b>ACR70 6 månader</b> I vs K: p≤0,05  <b>ACR20 6 månader:</b> I: 51,5 % (105/204) K: 28,3 % (31/108) I vs K: p≤0,001	<b>HAQ</b> LS medelskillnad från baslinjen (SE) <b>3 månader*</b> I: -0,54 (0,04), n=185 K: -0,24 (0,05), n=96 I vs K: p<0,0001	<b>SF-36, fysisk komponent</b> LS medelskillnad från baslinjen (SE) <b>3 månader*</b> I: 6,98 (0,52), n=184 K: 3,17 (0,70), n=96 I vs K: p<0,0001	<b>RoB enligt Gaujoux-Viala:</b> DAS28, ACR: Låg  <b>RoB egen bedömning:</b> HAQ, SF-36: Låg-medelhög	ACR och DAS28 analyserades på alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet. Data är hämtade från originalartikeln.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		<p>Genomsnittlig sjukdomsduration, intervall: 6,9-9,0 år</p> <p>Andel som tidigare behandlats med, TNF-hämmare: 5,9-9,6 %, Övriga biologiska läkemedel: 1,0-7,1 %, csDMARDs förutom MTX: 53-57 %</p> <p>Ingen pågående behandling med andra antireumatiska läkemedel.</p> <p>Patienterna hade samtidig behandling med MTX.</p>	<p>+ MTX, ingick i studien.</p> <p>Patienter i placebogruppen med mindre än 20 % förbättring i ömma och svullna leder efter 3 månader randomiserades till behandling med 5 mg eller 10 mg tofacitinib (+MTX). Efter 6 månaders behandling fick alla patienter i placebogruppen behandling med tofacitinib.</p> <p>Utfallsmått upp till v 24 utvärderas.</p>				<p><b>SF-36, mental komponent</b></p> <p>LS medelskillnad från baslinjen (SE)</p> <p><b>3 månader*</b></p> <p>I: 3,16 (0,66), n=184</p> <p>K: 1,77 (0,88), n=96</p> <p>I vs K: ej signifikant</p>		<p>*från Strand, 2016 [16] (identifierades via Chatzidionysiou et al, 2017). Data utvärderades på patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet och hade minst en mätning efter baslinjen.</p> <p>Oklarheter kring hantering av bortfall på SF-36 och HAQ. Dock var det litet bortfall.</p>
<b>UPADACITINIB</b>									

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Fleischmann, 2019 [3]	<b>SELECT-COMPARE</b> RCT, dubbelblind. 286 centra i 41 länder. Studieduration: 26 veckor	Vuxna personer med RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier och med otillräcklig effekt av MTX. Andel kvinnor: 79-80 % Medelålder 54 år Genomsnittlig sjukdomsduration 8 år Andel som tidigare behandlats med bDMARD: 8-10 % Patienterna stod på stabila doser MTX och var oexponerade för JAK-hämmare. Patienter med otillräcklig effekt av bDMARD var exkluderade.	I: 15 mg upadacitinib en gång dagligen + MTX, n=651 K: Placebo + MTX, n=651  Ytterligare en behandlingsarm, adalimumab 40 mg + MTX, ingick i studien.  Patienter med mindre än 20 % förbättring i ömma och svullna leder efter 14, 18 och 22 veckor bytte behandling.  Utfallsmått vid 12 v och 26 v utvärderas.	<b>DAS28-CRP, &lt; 2,6</b> <b>3 månader</b> I: 29 % K: 6 % I-K 22,6 % (95% KI 18,6 till 26,5), p<0,001 <b>6 månader</b> I: 41 % K: 9 % I vs K p<0,001	<b>ACR70</b> <b>3 månader:</b> I: 25 % K: 5 % I vs K: p<0,001	<b>HAQ</b> medelskillnad från baslinjen <b>3 månader</b> I: -0,60 K: -0,28 I vs K: p<0,001	<b>SF-36, fysisk komponent (PCS)</b> medelskillnad från baslinjen <b>3 månader</b> I: 7,9 K: 3,6 I vs K: p<0,01 <b>6 månader</b> I: 9,5 K: 4,5 I vs K p<0,001	Låg – medelhög för 3 månaders data. Medelhög – hög för 6 månaders data p.g.a. stort bortfall (26 % i I och 53 % i K) som dock har hanterats statistiskt med "nonresponder imputation" och "last observation carried forward".	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av studie-läkemedlet. Företags-sponsrad studie. Aktivitetsbegränsning och livskvalitet inkluderades inte i metaanalysen p.g.a. avsaknaden av spridningsmått. Inte heller data från 6 månader inkluderades i metaanalysen av samma anledning.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Burmester, 2018 [17]	<b>SELECT-NEXT</b> RCT, dubbelblind 150 centra i 35 länder Studieduration: 12 veckor	Vuxna personer med RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier och med otillräcklig effekt av csDMARD (55-64% fick enbart MTX) Andel kvinnor: 75-82 % Medelålder: 55-56 år Genomsnittlig sjukdomsduration: 7 år Andel som tidigare behandlats med bDMARD: 12-13 % Patienterna stod på stabila doser csDMARD och var oexponerade för JAK-hämmare. Patienter med otillräcklig effekt av bDMARD	I: Upadacitinib 15 mg en gång dagligen (n=221) K: placebo (n=221)  Ytterligare en behandlingsarm med upadacitinib 30 mg ingick i studien.  Efter 12 veckors behandling randomiserades patienter som fick placebo till behandling med upadacitinib för långtidsuppföljning i upp till 5 år (dubbelblind behandling).  Endast utfallsmått från v 12 utvärderas.	<b>DAS28-CRP, &lt; 2,6</b> <b>3 månader</b> I: 31% (68/221) K: 10% (22/221) p<0,0001	<b>ACR70</b> <b>3 månader</b> I: 21% K: 6% I vs K: p<0,0001  <b>ACR20</b> <b>3 månader</b> I: 64 % (95% KI 58 till 70) (141/221) K: 36 % (95% KI 29 till 42) (79/221) I vs K: p<0,0001			Låg	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet. Företags-sponsrad studie

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28 < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		var exkluderade.							
Strand, 2019 [18]	<b>SELECT-NEXT</b> RCT, dubbelblind 150 centra i 35 länder Studieduration: 12 veckor	Se ovan	Se ovan			<b>HAQ</b> LS medelskillnad från baslinjen (95% KI) <b>3 månader</b> I: -0,61 (-0,68 till -0,53) K: -0,26 (-0,33 till -0,18) I vs K: p<0,001	<b>SF-36, fysisk komponent</b> LS medelskillnad från baslinjen (95% KI) <b>3 månader</b> I: 7,58 (6,43 till 8,74), n=221 K: 3,03 (1,88 till 4,18), n=221 I vs K: p<0,001  <b>SF-36, mental komponent</b> LS medelskillnad från baslinjen (95% KI) <b>3 månader</b> I: 4,69 (3,40 till 5,99), n=221 K: 2,58 (1,30 till 3,87), n=221 I vs K: p<0,01	Låg - medelhög	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet. Företagsfinansierad studie. Post-hoc-analys.

csDMARD=konventionell syntetisk DMARD, bDMARD=biologisk DMARD, MTX=metotrexat

## JAK-hämmare + metotrexat jämfört med biologisk läkemedel i kombination med metotrexat

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	<b>BARICITINIB</b>								
Taylor, 2017 [5]	<b>RA-BEAM</b> RCT, dubbelblind 281 centra i 26 länder. Studieduration: 52 veckor Identifierad via kompletterande sökning.	Vuxna personer med RA med otillräcklig effekt av MTX. Andel kvinnor: 76-78 % Medelålder, intervall: 53-54 år Genomsnittlig sjukdomsduration: 10 år Naiva för biologisk DMARD. Mer än 99 % av patienterna hade pågående behandling med metotrexat. 15-18 % hade pågående behandling med MTX + andra csDMARDs. Majoriteten av patienterna har tidigare	I: Baricitinib 4 mg p.o. en gång dagligen + MTX (n=487) K: Adalimumab 40 mg varannan vecka + MTX (n=330)  Ytterligare en behandlingsarm med placebo + MTX ingick i studien.  Patienter med mindre än 20 % förbättring i ömma och svullna leder v 14 och 16 fick v 16 behandling med baricitinib 4 mg (öppen)  Vecka 24 fick patienter i placebogruppen behandling med baricitinib (blindad)  Utfallsmått från v 24 och 52 utvärderas.	<b>DAS28-ESR, &lt; 2,6</b> <b>v 52</b> I: 23 % (112/487) K: 22 % (71/330)  <b>v 24</b> I: 18 % (87/487) K: 18 % (58/330)	<b>ACR70 v 52</b> I: 37 % (181/487) K: 31 % (101/330)  <b>ACR70 v 24</b> I: 30 % (145/487) K: 22 % (72/330) I vs K: p≤0.05	<b>HAQ</b> LS medelskillnad från baslinjen (SD) <b>v 52</b> I: -0,77 (0,66) K: -0,66 (0,63)  <b>v 24</b> I: -0,75 (0,65) K: -0,63 (0,61)	<b>EQ-5D Health State Index, UK algorithm*</b> LS medelskillnad från baslinjen (95 % KI) <b>V 52</b> I: 0,217 (0,197-0,238), n=487 K: 0,182 (0,158-0,206), n=330 p≤0,05	Låg	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och som fick minst en dos av studieläkemedlet.  *Från Keystone, 2017 [6] (kompletterande sökning).

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		fått behandling med minst två konventionella syntetiska DMARDs							
	<b>TOFACITINIB</b>								
Fleischmann, 2017 [19]	<b>ORAL Strategy</b> RCT, dubbelblind, triple-dummy studie. 194 centra i 25 länder. Studieduration: 1 år	Vuxna personer med RA enligt 2010 ACR-kriterier eller EULAR kriterier och med otillräcklig effekt av metotrexat. Andel kvinnor: 83 % Medelålder: 50,0 år (I) resp. 50,7 år (K) Genomsnittlig (intervall) sjukdomsduration 5,4 (0-43,5) år (I) resp. 6,0 (0,3-42,8) år (K) Andel som tidigare behandlats med: TNF-hämmare: 4-7 %	I: Tofacitinib 5 mg oralt (p.o.) två gånger dagligen + MTX (n = 376) K: Adalimumab 40 mg subkutant (s.c.) varannan vecka + metotrexat (n = 386)  Ytterligare en behandlingsarm med tofacitinib 5 mg i monoterapi ingick i studien.  Utfallsmått från 6 och 12 månader utvärderas.	<b>DAS28-4, ESR&lt;2,6</b> <b>12 månader</b> I: 15 % (55/376) K: 17 % (66/386)  <b>6 månader</b> I: 12 % (45/376) K: 12 % (48/386)	<b>ACR70</b> <b>12 månader</b> I: 29 % (109/376) K: 26 % (100/386)  <b>ACR70</b> <b>6 månader</b> I: 25 % (94/376) K: 21 % (80/386)	<b>Andel som har förbättrats &gt; 0,22 enheter från baslinjen</b> <b>12 månader</b> I: 64 % (241/376) K: 64 % (247/386)  <b>6 månader</b> I: 70 % (264/376) K: 67 % (260/386)  Inga skillnader mellan behandlingsgrupperna med avseende på LS medelskillnad i HAQ från baslinjen efter 6	Ej rapporterat.	Medelhög	Effektmått analyserades på alla patienter som randomiserades och fick en dos av studieläkemedlet.



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Ovriga biologiska läkemedel: 4-5 %				eller 12 månader.			
Strand, 2019 [20]	<b>ORAL Strategy</b> RCT, dubbelblind, triple-dummy studie. 194 centra i 25 länder. Studieduration: 1 år	Se ovan	Se ovan  De kontinuerliga data som samlades in i våra metaanalyser för de aktuella utfallsmåtten utvärderades endast vid 6 mån.			LS medelskillnad från baslinjen ( $\pm$ SE) <b>6 månader</b> I: $-0,58 \pm 0,03$ , n=376 K: $-0,54 \pm 0,03$ , n=386 ns	<b>SF-36, fysisk komponent (PCS)</b> LS medelskillnad från baslinjen ( $\pm$ SE) <b>6 månader</b> I: $7,9 \pm 0,43$ , n=376 K: $7,8 \pm 0,43$ , n=386 ns <b>SF-36, mental komponent</b> LS medelskillnad från baslinjen ( $\pm$ SE) <b>6 månader</b> I: $5,7 \pm 0,51$ , n=376 K: $4,4 \pm 0,51$ , n=386 ns	Medelhög	Effektmått analyserades på alla patienter som randomiserades och fick en dos av studie-läkemedlet.
Chatzidionysiou, 2017 [1]	SÖ, ingen RCT relevant för frågeställningen.	Vuxna patienter med RA						SÖ medelhög risk för bias	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	Litteratursökning januari 2013-februari 2016								
Gaujoux-Viala, 2014 [2]	SÖ, 1 RCT relevant för frågeställningen. Litteratursökning januari 2009-januari 2013	Vuxna patienter med RA						SÖ medelhög risk för bias	
<b>TOFACITINIB</b>									
Van Vollenhoven, 2012 [15]	<b>Oral Standard</b> RCT, dubbelblind, 115 centra över hela världen. Studieduration: 12 månader	Vuxna personer med RA enligt reviderade 1987 ACR-kriterier och med otillräcklig effekt av MTX. Andel kvinnor: 75-85 % Medelålder, intervall: 52-56 år	I: 5 mg tofacitinib p.o. två gånger dagligen + MTX, n=204 K: Adalimumab 40 mg s.c. varannan vecka + MTX, n=204  Ytterligare två behandlingsarmar, tofacitinib 10 mg + MTX och placebo + MTX, ingick i studien.	<b>DAS28-4, ESR&lt;2,6 6 månader</b> I: 6,2 % (13/204) K: 6,7 % (14/204)	<b>ACR70 6 månader</b> I vs K: p≤0,01  <b>ACR20 6 månader</b> I: 51,5 % (105/204) K: 47,2 % (96/204) I vs K: ej signifikant (p>0,05)	Ej rapporterat vid 6 månader.	Ej rapporterat vid 6 månader.	<b>RoB enligt Gaujoux-Viala:</b> DAS28, ACR: Låg	ACR och DAS28 analyserades på alla patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet. Data är hämtade från originalartikeln.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Genomsnittlig sjukdomsduration, intervall: 6,9-9,0 år Andel som tidigare behandlats med, TNF-hämmare: 5,9-9,6 %, Övriga biologiska läkemedel: 1,0-7,1 %, csDMARDs förutom MTX: 53-57 % Ingen pågående behandling med andra antireumatiska läkemedel. Patienterna hade samtidig behandling med MTX.	Utfallsmått från 6 månader utvärderas.						Data utvärderades på patienter som randomiserades och fick minst en dos av studieläkemedlet och hade minst en mätning efter baslinjen.
<b>UPADACITINIB</b>									
Fleischmann 2019 [3]	<b>SELECT-COMPARE</b> RCT, dubbelblind. 286	Vuxna personer med RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier och	I: 15 mg upadacitinib en gång dagligen + MTX, n=651	<b>DAS28-CRP, &lt; 2,6</b> <b>6 månader</b> I: 41 % K: 27 %			<b>SF-36, fysisk komponent (PCS)</b> medelskillnad från baslinjen	Medelhög – hög p.g.a. stort bortfall (26 % i I och 35 % i K) som	Effektanalys på alla patienter som randomiserades och

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	centra i 41 länder. Studieduration: 26 veckor	med otillräcklig effekt av MTX. Andel kvinnor: 79 % Medelålder 54 år Genomsnittlig sjukdomsduration 8 år Andel som tidigare behandlats med bDMARD: 10 % Patienterna stod på stabila doser MTX och var oexponerade för JAK-hämmare. Patienter med otillräcklig effekt av bDMARD var exkluderade.	K: 40 mg adalimumab varannan vecka + MTX, n=327  Ytterligare en behandlingsarm, placebo + MTX, ingick i studien.  Patienter med mindre än 20 % förbättring i ömma och svullna leder efter 14, 18 och 22 veckor bytte behandling.  Utfallsmått vid 12 v utvärderas.	I vs K p≤0,001			<b>6 månader</b> I: 9,5 K: 7,8 I vs K p≤0,01	dock har hanterats statistiskt med "nonresponder imputation" och "last observation carried forward".	fick minst en dos av studieläkemedlet. Företagsfinansierad studie. Data inkluderas inte i metaanalysen p.g.a. avsaknaden av spridningsmått.
Fleischmann, 2019 [4]	<b>SELECT-COMPARE</b> RCT, dubbelblind. 286 centra i 41 länder.	Vuxna personer med RA enligt 2010 års ACR/EULAR-kriterier och med otillräcklig effekt av MTX.	I: 15 mg upadacitinib en gång dagligen + MTX, n=651 K: 40 mg adalimumab varannan vecka + MTX, n=327	<b>DAS28-CRP, &lt; 2,6</b> <b>48 veckor</b> I: 38 % K: 28 %	<b>ACR70</b> <b>48 veckor</b> I: 36 % K: 23 % I vs K: p≤0,01	<b>HAQ</b> medelskillnad från baslinjen <b>48 veckor</b> I: -0,60 K: -0,49	<b>SF-36, fysisk komponent (PCS)</b> <b>48 veckor</b> I: 9,8 K: 8,1 p≤0,01	Hög risk för bias	Ingår inte i metaanalysen då endast 48% av deltagarna har

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission (DAS28-ESR, < 2,6)	Respons (ACR70/ACR20)	Aktivitetsbegränsning (HAQ)	Livskvalitet	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	Studieduration: 48 veckor	Andel kvinnor: 79 % Medelålder 54 år Genomsnittlig sjukdomsduration 8 år Andel som tidigare behandlats med bDMARD: 10 % Patienterna stod på stabila doser MTX och var oexponerade för JAK-hämmare. Patienter med otillräcklig effekt av bDMARD var exkluderade.	Ytterligare en behandlingsarm, placebo + MTX, ingick i studien.  Patienter med mindre än 20 % förbättring i ömma och svullna leder efter 14, 18 och 22 veckor bytte behandling. Även de med CDAI > 10 efter 26 veckor bytte behandling. Efter 26 veckor bytte placebogrupper till aktiv behandling.	I-K 10,7 % (95% KI 5,3 till 16,1), p≤0,001		I-K -0,11 (95% KI -0,18 till -0,03), p≤0,01			klar den behandling de randomiserades till vid studiens början. Detta hanteras statistiskt i studien, men det är oklart vilken påverkan detta har på resultatet.

## Summering av effekt och evidensstyrka

### JAK-hämmare + metotrexat jämfört med konventionell syntetisk DMARD i monoterapi – 6 månader

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR70	2385 (4), [5, 7, 10, 12]	1,3 till 8 %	Riskskillnad: 15 procentenheter 95 % KI: 10; 21 procentenheter	RR: 3,74 95 % KI: 2,78; 5,01	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Generellt avdrag p.g.a. studierna inte helt motsvarar frågeställningen, överensstämmelse samt eventuellt publikationsbias. Van Vollenhoven, 2012 ingår inte i metaanalysen. Resultatet överensstämmer med det från metaanalysen, vilket stärker tillförlitligheten.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							Hänsyn har tagits till detta i evidensgraderingen.
DAS28<2,6 remission	2660 (5), [5, 7, 10, 12, 15]	1,1 till 5 %	Riskskillnad: 8 procentenheter 95 % KI: 4; 12 procentenheter	RR: 3,75 95 % KI: 2,69; 5,21	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Generellt avdrag p.g.a. studierna inte helt motsvarar frågeställningen, överensstämmelse samt eventuellt publiceringsbias.
HAQ	1430 (2), [5, 8]	-0,38 till -0,35	MD: -0,33 95 % KI: -0,48; -0,17		⊕⊕○○	Generellt avdrag (-1) Överensstämmelse (-1)	Generellt avdrag p.g.a. studierna inte helt motsvarar frågeställningen, bristande precision

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
EQ-5D UK algorithm	455 (1), [8]	0,091	MD: 0,10 95 % KI: 0,06; 0,13		⊕⊕○○	Överförbarhet (-2)	<p>samt eventuellt publiceringsbias.</p> <p>Avdrag p.g.a. studien inte helt motsvarar frågeställningen samt att det endast är en studie (dock multicenter studie).</p>



### JAK-hämmare + metotrexat jämfört med csDMARD i monoterapi – 3 månader

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR70	3648 (5), [3, 5, 7, 10, 17]	1,9 till 6 %	Riskskillnad: 14 procentenheter 95 % KI: 9; 19 procentenheter	RR: 4,47 95 % KI: 3,54; 5,65	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Generellt avdrag p.g.a. studierna inte helt motsvarar frågeställningen, överensstämmelse samt eventuellt publikationsbias. Van der Heijde, 2013, Keystone, 2015 och Kremer 2012 ingår inte i metaanalysen. Resultatet överensstämmer med det från metaanalysen, vilket stärker tillförlitligheten.
DAS28<2,6 remission	3324 (5), [3, 5, 7, 9, 17]	1 till 10 %	Riskskillnad: 16 procentenheter	RR: 4,30 95 % KI: 3,13; 5,91	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Generellt avdrag p.g.a. studierna inte helt motsvarar frågeställ-

Effektått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			95 % KI: 7; 24 procentenheter				ningen, överensstämmelse, bristande precision samt eventuellt publikationsbias. Kremer, 2012 och 2013 ingår inte i metaanalysen. Resultatet från Kremer, 2013 överensstämmer med det från metaanalysen. I Kremer, 2012 var det ingen statistisk signifikant skillnad mellan I och K.
HAQ	2752 (6), [5, 8, 10, 13, 15, 18]	-0,36 till -0,16	MD: -0,30 95 % KI: -0,34; -0,25		⊕⊕⊕⊕		Keystone, 2015 och van der Heijde, 2013 ingår inte i metaanalysen.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							Resultatet överensstämmer med det från metaanalysen, vilket stärker tillförlitligheten. Publikationsbias kan ej uteslutas.
SF-36 fysisk komponent	1161 (3), [11, 16, 18]	2,4 till 3,17	MD: 3,91 95 % KI: 3,01; 4,82		⊕⊕⊕○	Precision (-1)	Resultat från Emery, 2017 och Wallenstein, 2016 ingår inte i metaanalysen. Resultatet från Emery överensstämmer med det från metaanalysen. I Wallenstein var det ingen statistisk signifikant skillnad mellan I och K.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							Publikationsbias kan ej uteslutas.
SF-36 mental komponent	1161 (3), [11, 16, 18]	1,6 till 2,58	MD: 2,21 95 % KI: 1,14; 3,28		⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Resultat från Emery, 2017 och Wallenstein, 2016 ingår inte i metaanalysen. Ingen statistisk signifikant skillnad har rapporterats i dessa studier. Publikationsbias kan ej uteslutas.
EQ-5D UK algoritm	1430 (2), [6, 8]	0,092 till 0,102	MD: 0,08 95 % KI: 0,06; 0,10		⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)	Avdrag p.g.a. studierna inte helt motsvarar frågeställningen. Publikationsbias kan ej uteslutas.

### JAK-hämmare + metotrexat jämfört med biologiskläkemedel + metotrexat – 1 år

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR70	1579 (2), [5, 19]	26 till 31 %	Riskskillnad: 5 procentenheter 95 % KI: 0; 9 procentenheter	RR: 1.17 95 % KI: 1,01; 1,36	⊕⊕⊕○	Precision (-1)	Publikationsbias kan inte uteslutas.
DAS28<2,6 remission	1579 (2), [5, 19]	17 till 22 %	Riskskillnad: - 1 procentenheter 95 % KI: -5; 3 procentenheter	RR: 0,98 95 % KI: 0,79; 1,21	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Publikationsbias kan inte uteslutas. Vissa problem med överensstämmelse, då resultat från Fleischmann 2019 indikerar signifikant skillnad
HAQ	817 (1), [5]	-0,66	MD: -0,11 95 % KI: -0,20; -0,02		⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Avdrag p.g.a. att studien inte helt motsvarar frågeställningen samt att det endast är en studie

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							(dock multicenter studie). Resultat från Fleischmann, 2017 (ORAL strategy) och Fleischmann 2019 (SELECT-COMPARE) ingår inte i metaanalysen. I studierna rapporterades ingen skillnad mellan I och K, respektive statistiskt signifikant skillnad mellan I och K. Publiceringsbias kan inte uteslutas.
EQ-5D UK algorithm	817 (1), [6]	0,182	MD: 0,04		⊕⊕○○	Överförbarhet (-1)	Avdrag p.g.a. att

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			95 % KI: 0; 0,07			Precision (-1)	studierna inte helt motsvarar frågeställningen samt att det endast är en studie (dock multicenter studie). Publikationsbias kan inte uteslutas.

#### JAK-hämmare + metotrexat jämfört med biologiskt läkemedel + metotrexat – 6 månader

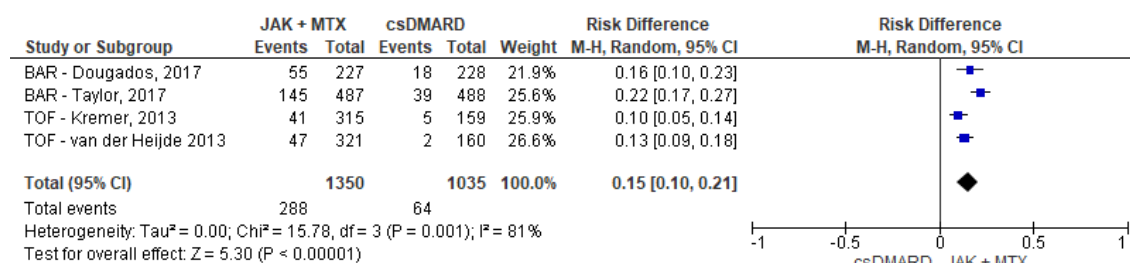
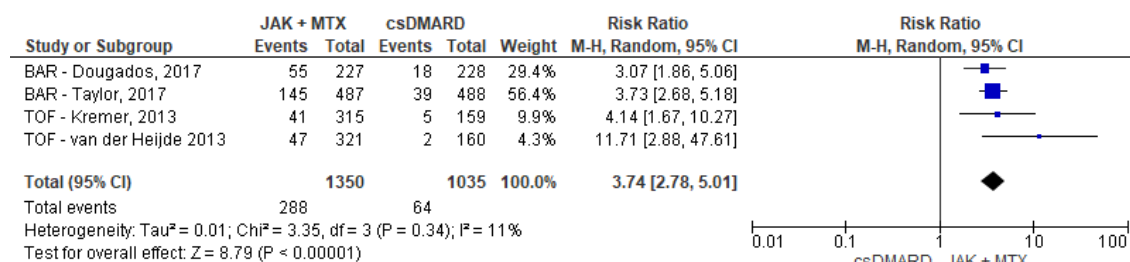
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR70	1579 (2), [5, 19]	21 till 22 %	Riskskillnad: 6 procentenheter 95 % KI: 2; 10 procentenheter	RR: 1,29 95 % KI: 1,08; 1,54	⊕⊕○○	Precision (-1) Generellt avdrag (-1)	Generellt avdrag p.g.a. att studierna inte helt motsvarar frågeställningen, överensstämmelse och

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							eventuellt publikationsbias. Resultat från van Vollenhoven, 2012 ingår inte i metaanalysen. I studien rapporterades en statistisk signifikant skillnad mellan I och K.
DAS28<2,6 remission	1987 (3), [5, 15, 19]	6,7 till 18 %	Riskskillnad: 0 % 95 % KI: -3; 3 %	RR: 0,99 95 % KI: 0,79; 1,24	⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1)	Vissa problem med överensstämmelse, då resultat från Fleischmann 2019 indikerar signifikant skillnad. Publikationsbias kan inte uteslutas.
HAQ	1579 (2), [5, 20]	-0,63 till -0,54	MD: -0,08 95 % KI: -0,16; -0,00		⊕⊕○○	Överensstämmelse (-1) Generellt avdrag (-1)	Avdrag p.g.a. bristande överensstämmelse, samt

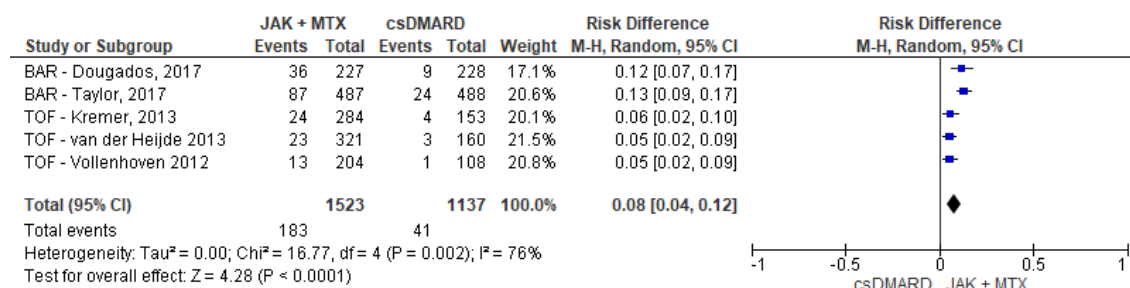
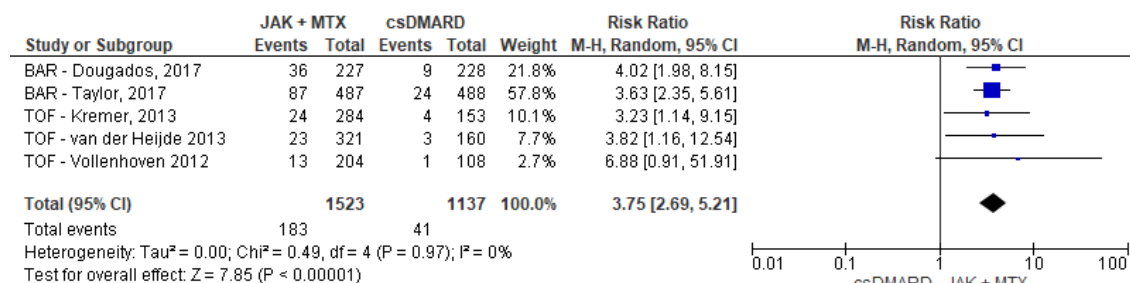


Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							ett generellt avdrag för t.ex. brister i överförbarhet, precision och ev publikationsbias.
SF-36 fysisk komponent	762 (1) [20]	7,8	MD: 0,10 95 % KI: -1,09; 1,29		⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Generellt avdrag (-1)	Endast en studie. Ett generellt avdrag för t.ex. medelhög risk för bias, och ev publikationsbias. Företags-sponsrad studie.
SF-36 mental komponent	762 (1) [20]	4,4	MD: 1,30 95 % KI: -0,11; 2,71		⊕⊕○○	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Endast en studie. Företags-sponsrad. Bristande precision.

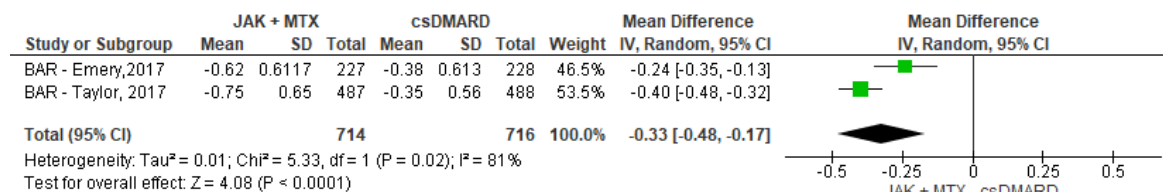
## ACR70, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med konventionell syntetisk DMARD (csDMARD) som monoterapi



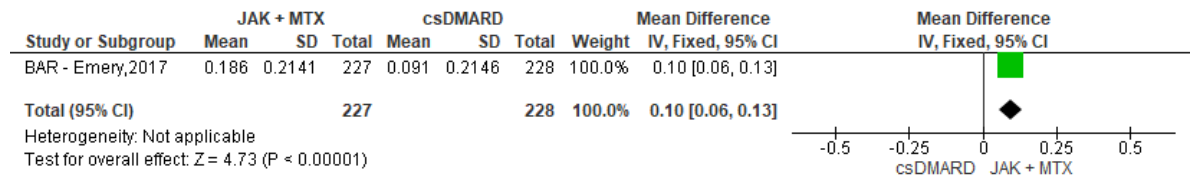
## DAS28 < 2,6 remission, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi



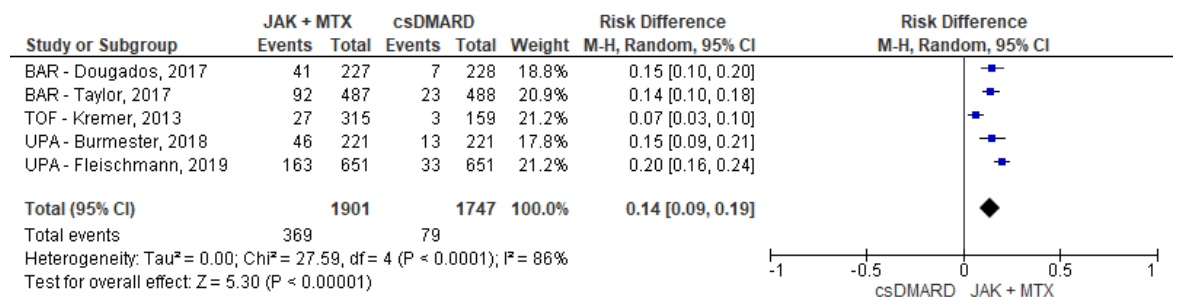
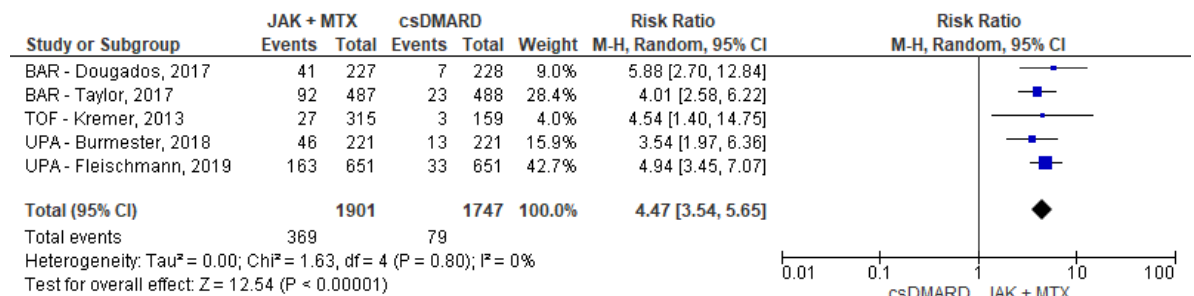
## HAQ, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi



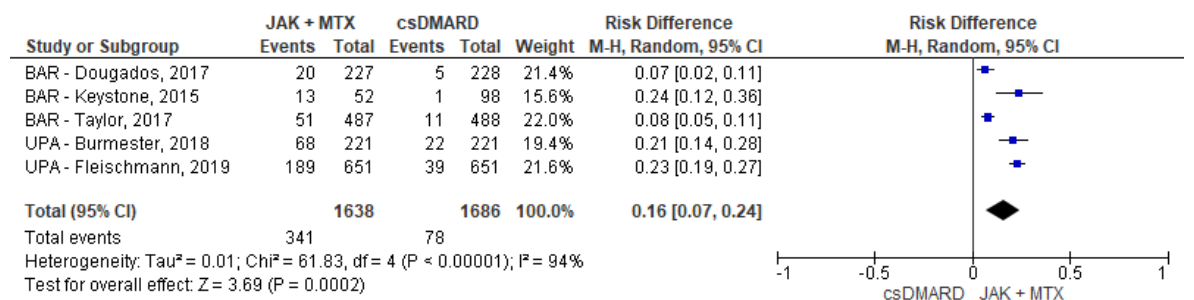
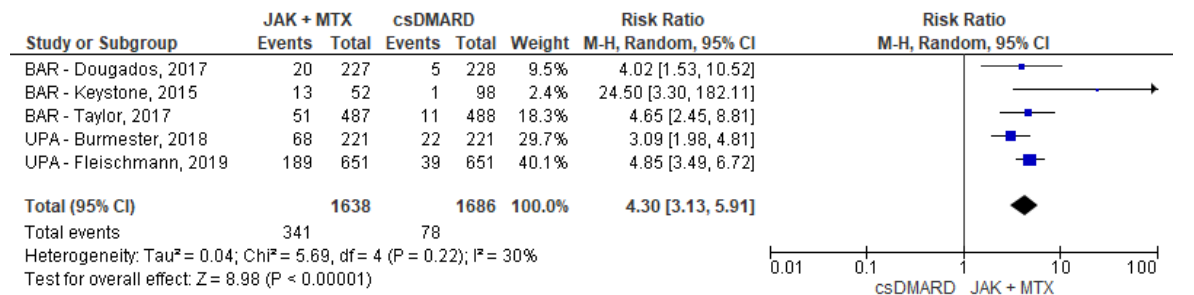
### EQ-5D UK algorithm, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi



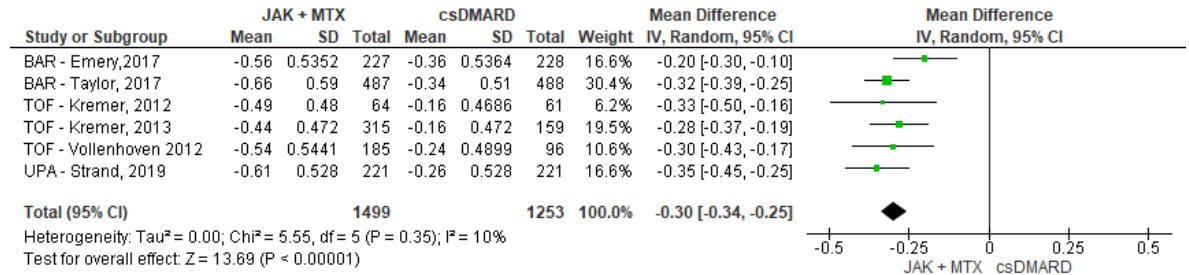
### ACR70, 3 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi



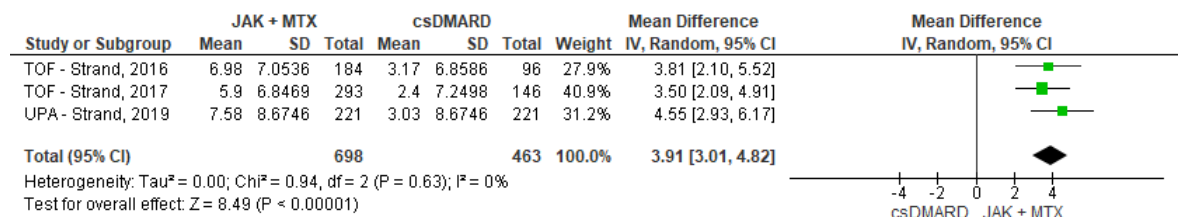
### DAS28 < 2,6 remission, 3 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi



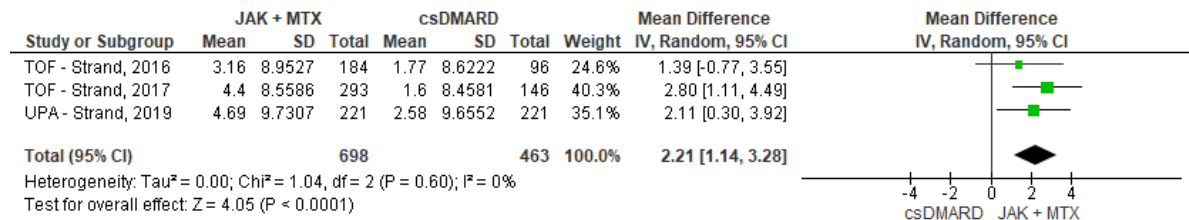
### HAQ, 3 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi



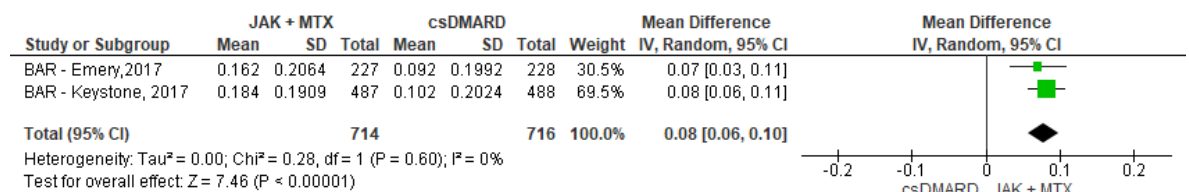
### SF-36 fysisk komponent, 3 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi



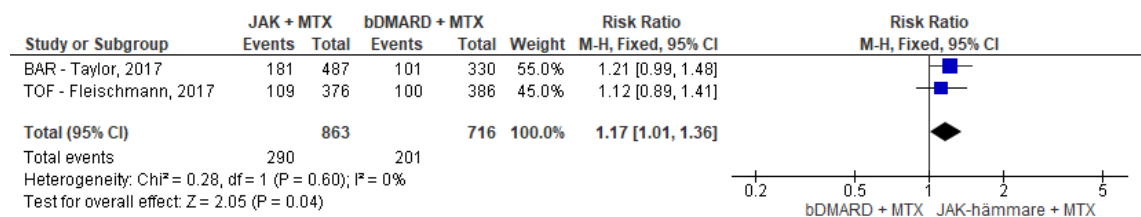
### SF-36 mental komponent, 3 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi

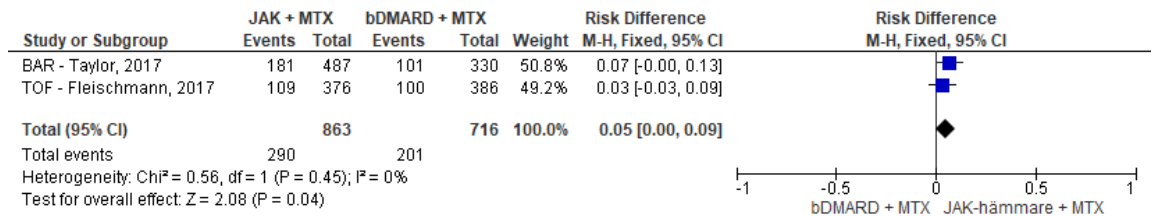


### EQ-5D UK algorithm, 3 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med csDMARD som monoterapi

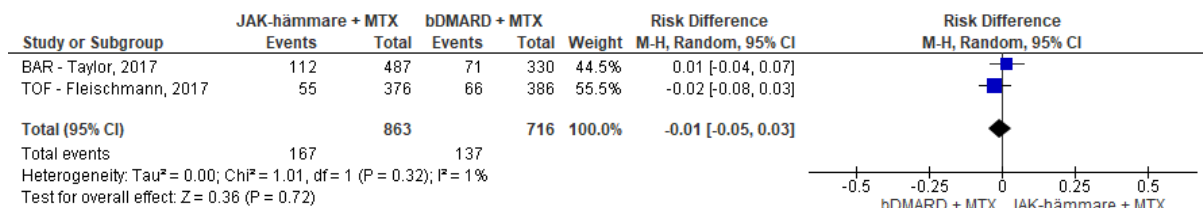
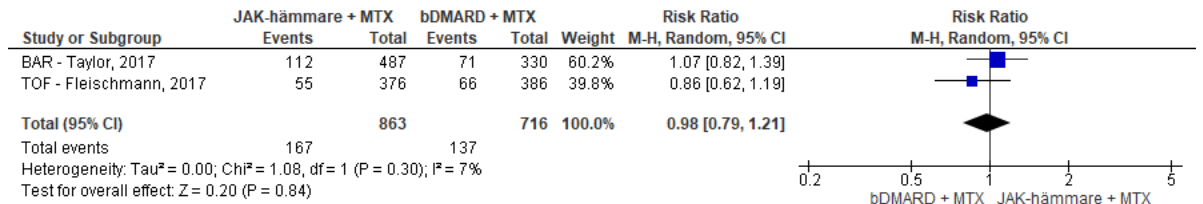


### ACR70, 1 år: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX

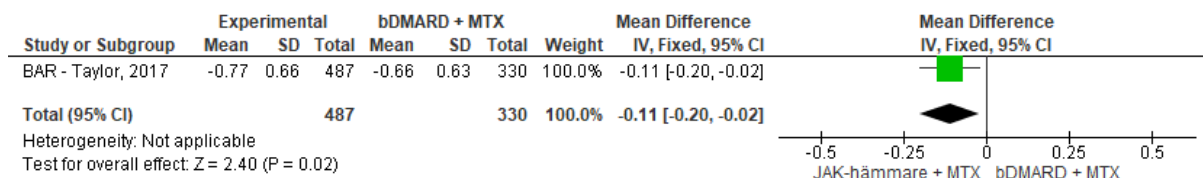




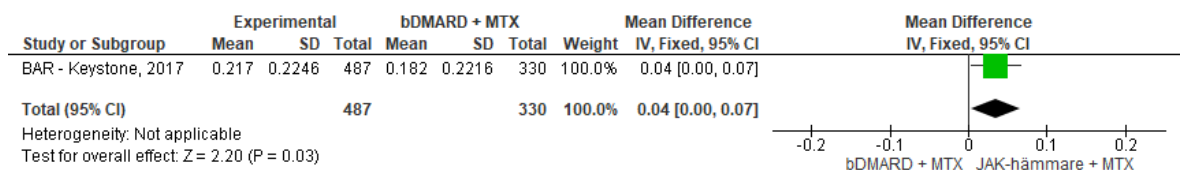
### DAS28 < 2,6 remission, 1 år: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX



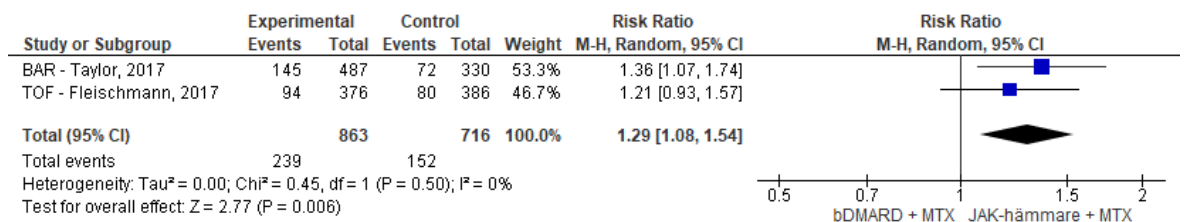
### HAQ, 1 år: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX

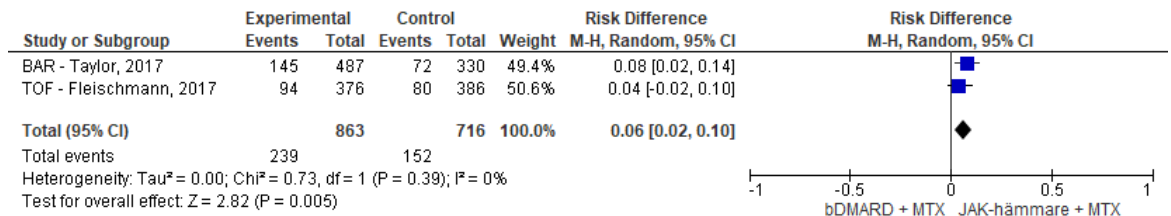


### EQ-5D, 1 år: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX

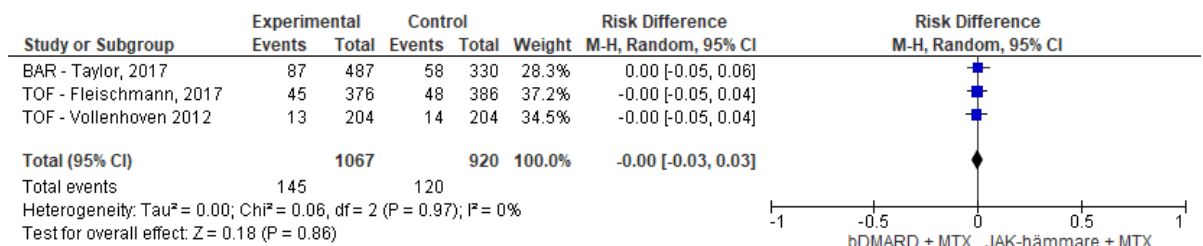
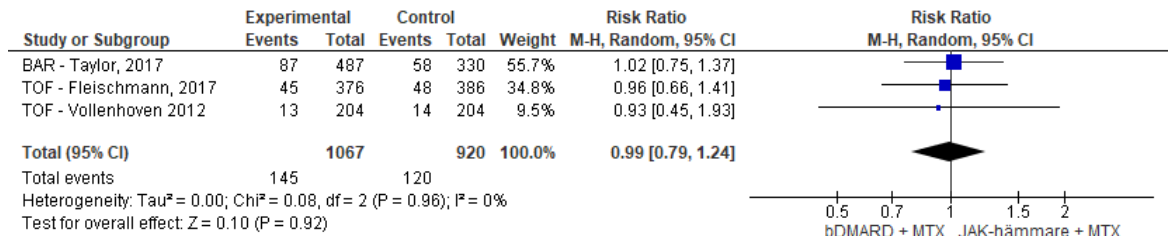


### ACR70, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX

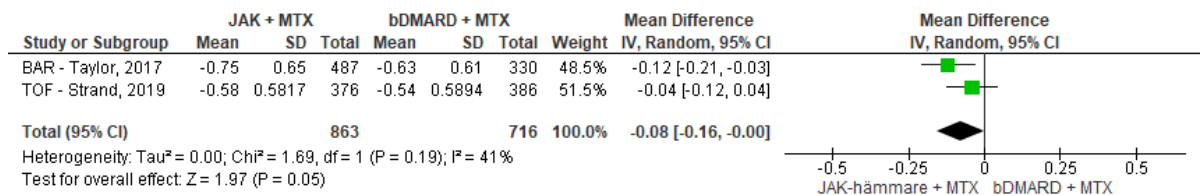




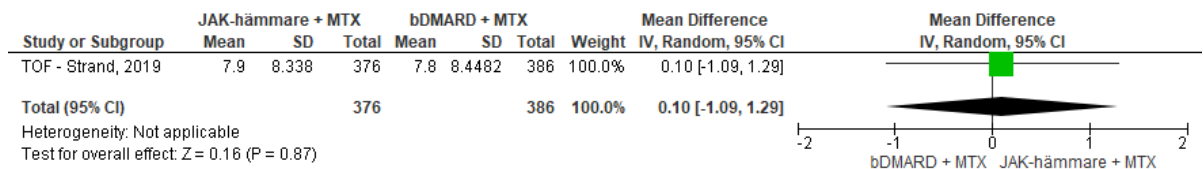
### DAS28 < 2,6 remission, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX



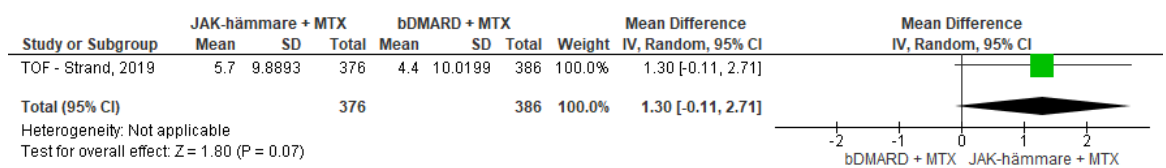
### HAQ, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX



### SF-36 fysisk komponent, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX



### SF-36 mental komponent, 6 månader: JAK-hämmare + MTX jämfört med bDMARD + MTX



## Litteratursökning

**Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-20**

**Ämne: JAK-hämmare för reumatoid artrit med ofillräcklig effekt av metotrexatbehandling**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	166543
2.	MeSH	baricitinib [Supplementary Concept] OR tofacitinib [Supplementary Concept] OR Janus Kinase Inhibitors[Mesh]	619
3.	FT	baricitinib[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR janus kinase inhibitor*[tiab] OR JAK inhibitor*[tiab]	1994
4.		2 OR 3	2095
5.		1 AND 4	555
6.		Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2015/03/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>22</b>
7.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2015/03/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>43</b>
8.		5 AND (randomi*[tiab] NOT medline[sb]) Filters activated: Publication date from 2015/03/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>31</b>

### Uppdatering 2020-03-02

9.		1 AND 4	774
10.		Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018/12/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	<b>24</b>
11.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2018/12/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	<b>9</b>
12.		9 AND (randomi*[tiab] NOT medline[sb]) Filters activated: Publication date from 2018/12/01, Danish, English, Norwegian, Swedish	<b>40</b>

**Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-20**

**Ämne: JAK-hämmare för reumatoid artrit med ofillräcklig effekt av metotrexatbehandling**

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	5286
2.	FT	("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw	12606
3.		1 OR 2	13331
4.	MeSH	baricitinib [Supplementary Concept] OR tofacitinib [Supplementary Concept] OR Janus Kinase Inhibitors[Mesh]	14
5.	FT	(baricitinib OR tofacitinib OR "janus kinase inhibitor*" OR "JAK inhibitor*"):ti,ab,kw	729
6.		4 OR 5	729
7.		3 AND 4	402
8.		Filters: Publication date from 2015/03/01.	Cochrane Reviews: <b>5</b>
9.		Filters: Year first published: 2015-2018.	Trials: <b>307</b>

## Uppdatering 2020-03-02

10.		1 OR 2	18566
11.	MeSH	Janus Kinase Inhibitors[Mesh]	32
12.	FT	(baricitinib OR tofacitinib OR "janus kinase inhibitor*" OR "JAK inhibitor*"):ti,ab,kw	1183
13.		11 OR 12	1183
14.		Filters: Publication date from 2018/12/01	Cochrane Reviews:1
15.		Filters: Publication date from 2018/12/01	Trials: <b>108</b>

---

## Referenser

1. Chatzidionysiou, K, Emamikia, S, Nam, J, Ramiro, S, Smolen, J, van der Heijde, D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6):1102-7.
2. Gaujoux-Viala, C, Nam, J, Ramiro, S, Landewe, R, Buch, MH, Smolen, JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3):510-5.
3. Fleischmann, R, Pangan, AL, Song, IH, Mysler, E, Bessette, L, Peterfy, C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2019; 71(11):1788-800.
4. Fleischmann, RM, Genovese, MC, Enejosa, JV, Mysler, E, Bessette, L, Peterfy, C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(11):1454-62.
5. Taylor, PC, Keystone, EC, van der Heijde, D, Weinblatt, ME, Del Carmen Morales, L, Reyes Gonzaga, J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376(7):652-62.
6. Keystone, EC, Taylor, PC, Tanaka, Y, Gaich, C, DeLozier, AM, Dudek, A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(11):1853-61.
7. Dougados, M, van der Heijde, D, Chen, YC, Greenwald, M, Drescher, E, Liu, J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1):88-95.



8. Emery, P, Blanco, R, Maldonado Cocco, J, Chen, YC, Gaich, CL, DeLozier, AM, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017; 3(1):e000410.
9. Keystone, EC, Taylor, PC, Drescher, E, Schlichting, DE, Beattie, SD, Berclaz, PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(2):333-40.
10. Kremer, J, Li, ZG, Hall, S, Fleischmann, R, Genovese, M, Martin-Mola, E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013; 159(4):253-61.
11. Strand, V, Kremer, JM, Gruben, D, Krishnaswami, S, Zwillich, SH, Wallenstein, GV. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(4):592-8.
12. van der Heijde, D, Tanaka, Y, Fleischmann, R, Keystone, E, Kremer, J, Zerbini, C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(3):559-70.
13. Kremer, JM, Cohen, S, Wilkinson, BE, Connell, CA, French, JL, Gomez-Reino, J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(4):970-81.
14. Wallenstein, GV, Kanik, KS, Wilkinson, B, Cohen, S, Cutolo, M, Fleischmann, RM, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(3):430-42.
15. van Vollenhoven, RF, Fleischmann, R, Cohen, S, Lee, EB, Garcia Mejjide, JA, Wagner, S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367(6):508-19.
16. Strand, V, van Vollenhoven, RF, Lee, EB, Fleischmann, R, Zwillich, SH, Gruben, D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(6):1031-41.
17. Burmester, GR, Kremer, JM, Van den Bosch, F, Kivitz, A, Bessette, L, Li, Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018; 391(10139):2503-12.
18. Strand, V, Pope, J, Tundia, N, Friedman, A, Camp, HS, Pangan, A, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional

- synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT. *Arthritis research & therapy*. 2019; 21(1):272.
19. Fleischmann, R, Mysler, E, Hall, S, Kivitz, AJ, Moots, RJ, Luo, Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017; 390(10093):457-68.
  20. Strand, V, Mysler, E, Moots, RJ, Wallenstein, GV, DeMasi, R, Gruben, D, et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD Open*. 2019; 5(2):e001040.

Rad: R3:12

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit

Åtgärd: Behandling styrd av sjukdomsaktivitet enligt behandlingsprotokoll

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Åtgärden kan leda till att fler patienter uppnår remission.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt lefskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig reumatoid artrit, det vill säga en sjukdomsduration på mindre än 3 år. De har inte tidigare behandlats med sjukdomsmodifierande läkemedel (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), exempelvis metotrexat.

Åtgärden avser att man använt sig av en behandlingsstrategi där målsättning med behandlingen fastställs vid behandlingsstart och där patienten sedan monitoreras tätt avseende sjukdomsaktivitet och behandlingen justeras enligt fastställt protokoll när behandlingsmål inte uppnås.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig reumatoid artrit ger behandling styrd av sjukdomsaktivitet jämfört med rutinsjukvård

- möjligen fler (mellan 13 och 49 procentenheter i olika studier) som uppnår remission (låg tillförlitlighet)
- möjligen fler (mellan 15 och 44 procentenheter i olika studier) som uppnår klinisk förbättring enligt ACR50 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen eller liten skillnad vad gäller förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, mellan -0,50 och -0,03 i olika studier (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten på livskvalitet mätt med SF-12 (mycket låg tillförlitlighet).

Åtgärdens effekter på respons och remission bedöms kliniskt relevanta.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Åtgärden innebär generellt att en mer aggressiv läkemedelsbehandling med fler DMARD:s och högre doser ges. Som förväntat har läkemedelsbiverkningar då blivit mer frekvent förekommande i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna. I TICORA-studien var läkemedelsbiverkningar och läkemedelsbiverkningar som ledde till utsättning dock vanligare i kontrollarmen. I T4-studien sågs inga relevanta skillnader i frekvens av allvarliga läkemedelsbiverkningar. Ingen av studierna har gjort någon ansats att mäta eventuella oönskade effekter av tätare eller mer frekventa sjukvårdskontakter.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Vid litteratursökning utförd 2019-10-07 identifierades en litteraturöversikt (HTA-rapport) av hög kvalitet [1] med relevans för frågan. I denna ingick litteratur som publicerats fram till augusti 2016, därav 3 studier [2-4] där populationen bestod av individer med tidig reumatoid artrit och där en intervention bestående av målstyrd behandling med justeringar enligt fastställt protokoll jämfördes med konventionell behandlingsstrategi. HTA-rapportens författare ansåg att CAMERA-studiens [2] jämförelsearm inte kunde klassificeras som konventionell behandlingsstrategi utan behandlingsmål eftersom det fanns ett behandlingsmål även i kontrollarmen (färre svullna leder jämfört med föregående besök) och därav togs resultat från den inte med i jämförelsen. I detta underlag har CAMERA-studien dock inkluderats då vi bedömt att behandlingsstrategin i kontrollarmen inklusive behandlingsmålet motsvarat dåvarande klinisk praxis i rutinsjukvård.

Vid kompletterande sökning identifierades ytterligare en randomiserad kontrollerad studie [5] som publicerats fram till 2019-10-07.

De identifierade studierna, dels de som legat till grund för HTA-rapporten samt de som identifierats därefter har inkluderat delvis heterogena patientpopulationer och använt sig av olika behandlingsmål, uppföljningsintervall och behandlingsprotokoll vilket omöjliggör traditionell metaanalys.

I granskningen ingår 5 studier, varav 1 är en systematisk översikt och 4 är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 693 personer för remission, 409 personer för respons (ACR50), 752 personer för aktivitetsbegränsning (HAQ) och 110 personer för hälsorelaterad livskvalitet (SF-36).

Åtgärder i de identifierade studiernas interventions- respektive kontrollgrupper beskrivs i tabell 1.

Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Effekt av interventionen på hälsorelaterad livskvalitet rapporterades bara i en av studierna. Uppfyllande av responskriterier (ACR20/50/70 eller EULAR good/moderate response) rapporterades bara i en studie.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Vid kompletterande litteratursökning som utfördes oktober, 2019 identifierades 14 systematiska översikter och 224 RCT:er. Den senast publicerade SÖ:n som bedömdes relevant granskades och från denna identifierades 3 relevanta RCT:er. Den identifierade SÖ:ns litteratursökning sträckte sig fram till augusti 2016. Referenser från den kompletterande litteratursökningen som var publicerade mellan 2016-2019 (n=170) granskades därefter för att se om någon ytterligare relevant studie tillkommit.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- och abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	2797	238 (224 RCT, 14 SÖ)
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	10	1 SÖ, 5 RCT
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0 SÖ	1 SÖ (3 RCT relevanta), 1 RCT

## Tabellering av inkluderade studier

**Tabell 1 Beskrivning av åtgärder i de identifierade studiernas interventions- respektive kontrollgrupper**

Studie	Behandlingsmål i interventionsarmen	Bedömningar i interventionsarmen	Behandlingsprotokoll i interventionsarmen	Behandling i kontrollarmen
TICORA [4]	DAS44<2.4	1 gång per månad + oberoende blindad ledbedömning var 3:e månad	SSZ→SSZ+MTX 7.5 mg+HCQ→dosökning av MTX till max 25 mg/vecka→dosökning av SSZ till max 5 g/dag→addering av perorala steroider→SSZ ut och cyklosporin in→byte till guld eller LEF	Bedömning var 3:e månad. Behandling enligt läkarens bedömning.
CAMERA [2]	20% respons jämfört med föregående besök vad gäller SJC + minst 2/3 av följande: ESR, TJC och PGA-VAS	1 gång per månad	MTX 7,5 mg → dosökning till max 30 mg MTX/vecka → s.c. MTX → addering av cyklosporin → dosökning av cyklosporin till max 4 mg/kg/dag	Bedömning var 3:e månad. Samma behandlingsprotokoll som i interventionsarmen. Eskalering om antal svullna leder inte var färre jämfört med föregående besök. Om samma antal svullna leder behandlingsbeslut upp till behandlande läkare.
T4 [3]	a) DAS28<2.6 b) MMP3 normalisering c) DAS28<2.6 och MMP3 normalisering	V 0, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56	SSZ 1g + MTX 4 mg → dosökning MTX upp till max 8mg → TNF-blockad → annat biologisk läkemedel eller dosoptimering av TNF-blockad  Behandlingsjustering om ingen förbättring jämfört med föregående besök.	Justering av behandling enligt samma protokoll som i interventionsarmarna om patienten inte responderat jämfört med föregående besök, baserat på SJC, TJC och CRP utan att behandlande läkare hade tillgång till DAS28 eller MMP3 värdet.
Salaffi et al. [5]	Månad 1 och 2: minst 30% förbättring av RAID eller minskning med 2 poäng. Därefter minst 50% bättre RAID jämfört med baseline eller 3 poäng bättre.	Läkarbesök m 0, 3, 6, 9, 12 Telemonitorering av kompositindexet RAID:	MTX 15 mg → MTX 20 mg → addering av SSZ → addering ADA/ETN/ABA. Perorala och lokala steroider och NSAID tillåtna.  Behandlingsjustering om RAID inte förbättrats med 30% jämfört med föregående kontroll eller minskat 2	Läkarbesök m 0, 3, 6, 9, 12. Behandlingsbeslut upp till behandlande läkare. Vanlig strategi var MTX→MTX + annat csDMARD → MTX + TNF hämmare

Studie	Behandlingsmål i interventionsarmen	Bedömningar i interventionsarmen	Behandlingsprotokoll i interventionsarmen	Behandling i kontrollarmen
		m 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11. Vid kliniska besök CDAI samt SR + CRP.	poäng första 2 månaderna, därefter om RAID inte var 50% bättre jämfört med baseline eller 3 poäng bättre jämfört med baseline.	

**Tabell 2 Sammanställning av effekt i de olika studierna**

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission – DAS28	Respons – ACR70, ACR50	Aktivitetsbegränsning – HAQ	Hälsorelaterad livskvalitet – t.ex. EQ5D/SF-36	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Grigor, 2004, [4] "TICORA"	RCT, enkelblind.	110 st 69/71 % kvinnor Medelålder: 51/54 år DAS: 4,6/4,9 RF: 73/75 % HAQ: 1,9/2,0 Sjukdomsduration: 19/20 mån  Inklusion – RA < 5 år, aktiv sjukdom, ingen tidigare kombinationsbehand	I: Schema med uppföljning 1 gång/månad och upptrappning av behandling vid otillräcklig effekt på DAS28 enl specifikt schema K: Rutin, uppföljning var 3:e månad. Ingen formaliserad styrning efter DAS	DAS <1.6 18 månader I: 36/55 (65%) K: 9/55 (16%)  I-K: 49%	ACR70 18 månader I: 39/55 (71%) K: 10/55 (18%)  ACR50 I: 46/55 (84%) K: 22/55 (40%)  I-K: 44%	Medelskillnad från baslinjen vid 18 månader (SD) I: -0.97 (0.8) K: -0.47 (0.9)  I-K: -0.50	SF-12 PCS Medelskillnad från baslinjen vid 18 månader (SD) I: 9.3 (12) K: 4.0 (11)  I-K: 5.30	Medelhög för alla effektmått.	Singelblindad. Vissa oklarheter kring randomiseringsprocessen. Inget studieprotokoll tillgängligt.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission – DAS28	Respons – ACR70, ACR50	Aktivitetsbegränsning – HAQ	Hälsorelaterad livskvalitet – t.ex. EQ5D/SF-36	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Verstapen, 2007, [2] "CAMERA"	RCT, oblindad.	299 st, 66/69 % kvinnor Medelålder: 53/54 år RF: 62/66 % HAQ: 1,2/1,2 Inkl: Sjukdomsduration < 1 år, ingen tidigare DMARD behandling.	I: Datorstyrd uppföljning efter i förväg uppsatta mått som bedömdes en gång/månad. Om respons inte uppnåddes stegvis ökning till 30 mg MTX/vecka (uppnåddes på 18 veckor). Fortsatt ingen respons MTX subkutant, MTX + Cyclosporin. Respons gav evaluering om "sustained response" och där efter stegvis minskning av MTX. K: Konventionell strategi med läkarbedömning var 3:e månad och samma eskalering av DMARD som i interventionsgruppen enl ovan.	Ej rapporterat, egen remissionsdefinition i denna studie, enligt den under första året: I: 53/151 (35%) K: 21/148 (14%)  I-K: 21%  Remission was defined as, at any timepoint during at least 3 months during the study: no swollen joints, and at least two out of three of the following criteria: number of tender joints ≤3, ESR ≤20	ACR50 1 år I: 87/151 (58%) K: 64/148 (43%)  I-K: 15%  2 år I: 69/151 (46%) K: 67/148 (45%)	Medelskillnad från baslinjen vid 12 månader (SD) I: -0.44 (0.59) K: -0.39 (0.66)  I-K: -0.05  Vid 24 månader: I: -0.41 (0.64) K: -0.42 (0.76)	Ej rapporterat	Hög för alla effektmått.	Oklarheter kring randomisering. Ingen blinding. Inget studieprotokoll tillgängligt. Stort bortfall.



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission – DAS28	Respons – ACR70, ACR50	Aktivitetsbegränsning – HAQ	Hälsorelaterad livskvalitet – t.ex. EQ5D/SF-36	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				mm/h1st and VAS general well-being $\leq 20$ mm = innebär att DAS28 kan teoretiskt vara 5.34 och pat klassas ändå som i remission.					
Urata, 2012, [3]  "T4 study"	RCT.	N=243. RA enligt 1987 kriterierna. DAS28>3.2 , sjukdomsduration <3 år krävdes för inklusion och tidigare DMARD behandling var exklusionskriterium. Ålder: 60/62/56/62 år. % Kvinnor: 76-84% Sjukdomsduration: 1.3-1.5 år	I1: N=60. Behandlingseskalering om DAS28>2.6 I2: N=60. Behandlingseskalering om MMP-3 ej var normaliserat. I3: N=61. Behandlingseskalering om antingen DAS28>2.6 eller patologiskt MMP-3. K: N=62. Rutinsjukvård.	DAS28<2.6 vid vecka 56 I1: 38% (23/60) I2: 13% (8/60) I3: 56% (34/61) K: 21% (13/62)  I (medelvärde)-K: 15%	Ej rapporterat	mHAQ Vecka 56, medelskillnad från baslinjen (SD) I1: 0.0 (1.0) I2: -0.1 (0.8) I3: 0.0 (0.6) K: 0.0 (0.7)  I (medelvärde) -K: -0.03	Ej rapporterat.	Hög för alla effektmått.	Oklarheter kring randomisering. Inget studieprotokoll tillgängligt. Ingen blindning. Högt bortfall i två av grupperna utan att orsaker analyserats.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission – DAS28	Respons – ACR70, ACR50	Aktivitetsbegränsning – HAQ	Hälsorelaterad livskvalitet – t.ex. EQ5D/SF-36	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Salaffi, 2016, [5]	RCT, oblindad.	DAS28 baseline: 4.4-4.8. N=44, RA enligt 2010 kriterierna, sjukdomsduration < 1 år, CDAI $\geq$ 22 Ålder 49.3-50.3. 75-76.2% kvinnor. Symptomduration 5.9-6.3 månader	I: N=21. Telemonitorering och behandlingsjustering enligt protokoll.  K: N=20. Rutinsjukvård. Behandlingsbeslut upp till behandlande läkare.	CDAI < 2.8 12 månader I: 38.1% (8/21) K: 25% (5/20)  I-K: 13%	Ej rapporterat	Ej rapporterat	Ej rapporterat	Hög för alla effektmått.	Ingen blindning. Inget studieprotokoll tillgängligt. Ej ITT analys.  Oklart om det fanns någon CDAI gräns vid läkarbesöken i I-armen som föranledde behandlingsjustering eller om det bara var resultat av telemonitoreringen som föranledde behandlingsjusteringar.

### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Remission – olika effektmått	693 (4), [2-5]	14-25%	13-49%		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Generellt avdrag (-1)	
Respons –ACR50	409 (2), [2, 4]	40-43%	15-44%		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)	
Aktivitetsbegränsning – HAQ	652 (3), [2-4]	0.0 till -0.47	I-K: -0,50 till -0.03		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)	Betydande skillnad noteras endast i 1 studie, med begränsat patientmaterial (n=110) och medelhög risk of bias
Hälsorelaterad livskvalitet – SF-12 PCS	110 (1), [4]	4.0	I-K: 5.30		Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Studiekvalitet (-2) Bristande överförbarhet (-1)	

## Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-10-07

Ämne: R3:12 Tidig reumatoid artrit, Behandling styrd av DAS28 eller DAS med förändringar enligt fastställt protokoll

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr] OR early rheumatoid arthritis[tiab] OR recent onset rheumatoid[tiab] OR new onset rheumatoid arthritis[tiab] OR early RA[tiab] OR early severe rheumatoid arthritis[tiab] OR early aggressive rheumatoid arthritis[tiab]	33601
2.	Mesh/FT	Clinical Protocols[Mesh] OR Treat to target[tiab] OR treatment-to-target[tiab] OR protocol*[tiab] OR tight control*[tiab] OR T2T strateg*[tiab] OR TTT strateg*[tiab]	554756
3.	Mesh/FT	Remission Induction[Mesh] OR Disease Progression[Mesh] OR Treatment Outcome[Mesh] OR Severity of Illness Index[Mesh] OR Remission[tiab] OR Disease activity[tiab]	1435130
4.		1 AND 2 AND 3 Publication date from 2014/01/01	338
5.		Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis,	<b>14</b>
6.		Filters activated: Randomized Control Trials	<b>105</b>
7.		4 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	<b>7</b>

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2019-10-07

Ämne: R3:12 Tidig reumatoid artrit, Behandling styrd av DAS28 eller DAS med förändringar enligt fastställt protokoll

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees and with qualifier(s): [therapy - TH] OR ("early rheumatoid arthritis" OR "recent onset rheumatoid" OR "new onset rheumatoid arthritis" OR "early RA" OR "early aggressive rheumatoid arthritis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1672
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Clinical Protocols] explode all trees OR ("treat to target" OR "Treatment to target" OR "tight control" OR "tight controls" OR protocol*):ti,ab,kw	107401
3.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Disease Progression] explode all trees OR MeSH descriptor: [Remission Induction] explode all trees OR MeSH descriptor: [Severity of Illness Index] explode all trees OR (remission or "disease activity"):ti,ab,kw	61225
4.		1 AND 2 AND 3 Publication date from 2014/01/01	<b>209</b>
			<b>CENTRAL 209</b>

## Referenser

1. Wailoo, A, Hock, ES, Stevenson, M, Martyn-St James, M, Rawdin, A, Simpson, E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017; 21(71):1-258.
2. Verstappen, SMM, Jacobs, JWG, Van Der Veen, MJ, Heurkens, AHM, Schenk, Y, Ter Borg, EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: Aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial).* *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007; 66(11):1443-9.
3. Urata, Y, Uesato, R, Tanaka, D, Nakamura, Y, Motomura, S. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(4):534-40.
4. Grigor, C, Capell, H, Stirling, A, McMahon, AD, Lock, P, Vallance, R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9430):263-9.
5. Salaffi, F, Carotti, M, Ciapetti, A, Di Carlo, M, Gasparini, S, Farah, S, et al. Effectiveness of a telemonitoring intensive strategy in early rheumatoid arthritis: comparison with the conventional management approach. *BMC musculoskeletal disorders.* 2016; 17:146.

# Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Dosminskning eller utsättning av biologiskt läkemedel vid reumatoid artrit

Rad: R3:16

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, remission eller låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt DMARD-läkemedel

Åtgärd: Dosminskning av biologiskt DMARD-läkemedel till en dos under den rekommenderade

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Patientens hälsotillstånd försämras inte på något kliniskt relevant sätt av dosminskningen, jämfört med fortsatt behandling.											

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt leddskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig reumatoid artrit, det vill säga en symptomduration på mindre än tre år, och är i remission eller har låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt läkemedel.

Åtgärden innebär att en patient som har uppnått remission eller låg sjukdomsaktivitet reducerar dosen för biologiskt läkemedel till under den rekommenderade dosen.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

## Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig reumatoid artrit hos patienter som uppnått minst låg sjukdomsaktivitet medför dosreduktion av biologiskt läkemedel jämfört med fortsatt behandling

- möjligen ingen eller något färre personer som kvarstår i remission efter 1 år, 5 procentenheter färre, riskkvot (RR) 0,89; 95 % konfidensintervall (KI) 0,66 till 1,2 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen skillnad i antal personer som kvarstår i låg sjukdomsaktivitet efter 1 år, 2 procentenheter fler, RR 1,02, 95 % KI 0,84 till 1,23 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen skillnad i andelen med god aktivitetsförmåga (71 % i båda grupperna) efter 1 år (låg tillförlitlighet).

Skillnaderna i effektmått mellan att dosreducera jämfört med att stå kvar på behandling är små och sannolikt inte kliniskt relevanta.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Då åtgärden avser dosreduktion förväntas inte någon ökning av biverkningar eller oönskade behandlingseffekter, och detta har inte sammanställts.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Nio systematiska översikter bedömdes vara relevanta för frågeställningen. Henaux et al. från 2017 [1] är den senast publicerade av dessa och bedömdes vid en granskning vara av hög kvalitet. I granskningen ingår även tre systematiska översikter från European League Against Rheumatism (EULAR) [2-4] av medelhög kvalitet.

Henaux et al.[1] inkluderade totalt 13 publicerade studier och fyra abstracts som gällde dosreduktion eller utsättning av biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel (TNF-hämmare, abatacept eller tocilizumab) hos patienter med tidig såväl som etablerad RA. I översikten inkluderades enbart prospektiva studier samt enbart studier där interventionen (dosreduktion eller utsättning av biologisk DMARD, bDMARD) jämfördes mot fortsatt behandling.

I Henaux et al sammanställdes resultatet inte uppdelat på sjukdomsduration utan enbart med avseende på typ av intervention, d.v.s. utsättning eller dosreduktion.

Endast två av de studier som gällde dosreduktion rörde patienter med tidig RA, AGREE [5] samt C-EARLY [6] vilka redovisas kortfattat nedan.

C-EARLY inkluderade i ett första steg ett större patientantal. Utsättningsfasen i C-EARLY inkluderade 293 patienter som behandlats med certolizumab och metotrexat i ett år och uppnått minst låg sjukdomsaktivitet (DAS28 $\leq$ 3,2, vecka 40 och 52) och som därefter randomiserades till antingen fortsatt behandling med enbart metotrexat, 82 patienter, fortsatt behandling med metotrexat och certolizumab en gång per månad istället för två gånger per månad (dosutglesning), 127 patienter, eller fortsatt behandling med både certolizumab och metotrexat som tidigare, 84 patienter. Det primära effektmåttet var andelen patienter som bibehöll låg sjukdomsaktivitet upp till 52 veckor efter utsättning respektive dosreduktion.

I uppföljningen till studien AGREE ingick 108 patienter som efter mer än ett års behandling med abatacept och metotrexat uppnått remission (DAS28-ESR $<$ 2,6). De randomiserades till fortsatt behandling med abatacept (~10 mg/kg) och metotrexat, 58 patienter, eller reducerad dos av abatacept (~5 mg/kg) i kombination med metotrexat, 50 patienter. Det primära effektmåttet

var tid till återfall/skov (DAS28-CRP $\geq$  3,2 vid 2 besök,  $\geq$ 2 doser högdossteroider, återgång till ursprungsdos av abatacept eller tillägg av DMARD).

I översikterna från EULAR identifierades totalt en randomiserad kontrollerad studie, PRIZE [7], på patienter med tidig RA (sjukdomsduration < 1 år).

I PRIZE inkluderades 306 patienter som tidigare inte behandlats med vare sig biologiska läkemedel eller metotrexat. Samtliga patienter erhöi i en första öppen fas metotrexat och etanercept (50 mg per vecka) i 52 veckor. 193 patienter som var i remission vecka 52 och som uppnått minst låg sjukdomsaktivitet i vecka 39 randomiserades därefter till antingen enbart placebo, enbart metotrexat eller metotrexat i kombination med reducerad dos av etanercept (25 mg per vecka) i 39 veckor. Patienter som drabbades av skov (DAS28 $>$ 3,2) under den dubbelblinda fasen klassades som icke-responder och exkluderades ur studien medan patienter som hade bibehållen låg sjukdomsaktivitet (DAS28 $<$ 3,2) gick vidare till en 26 veckors fas där samtliga läkemedel sattes ut.

I den slutliga sammanvägningen har endast resultat som avser jämförelse med fortsatt behandling beaktats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Sjukdomsaktivitet i form av medel- eller medianvärde av DAS28 vid interventionens slut rapporteras inte i någon av de här ingående studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i december 2018.

Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	643	338
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	9	6
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	4 SÖ inkl. 2 RCT/CT	0

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6	Kvarstående LDA DAS28<=3,2	God aktivitetsförmåga	Risk för systematiska fel (bias) enligt Henaux	Kommentar
C-EARLY (Weinblatt et al. 2017) [6]	RCT	293 pat. Tre grupper; utsättning, frekvensreduktion, standardfrekvens  104 v, Fas I: 52 v. Fas II: 52 v. Sjukdomsduration 1,2 år,	I: Certolizumab + metotrexat 1 gång i månaden istället för 2 (dosutglesning), 127 patienter K: Fortsatt behandling Certolizumab + metotrexat 2 gånger i månaden (84 patienter)	Bland dem i remission vid utsättning, efter 52 veckor: 36 av 83 vs. 22 av 50	Vid samtliga undersökningar under 52 veckor: 67 av 126 vs. 41 av 84.	<u>HAQ DI &lt;0,5 efter 52 veckor</u> 70,6 % (89 av 126) vs. (60 av 84)71,4 %	Låg	

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6	Kvarstående LDA DAS28<=3,2	God aktivitetsförmåga	Risk för systematiska fel (bias) enligt Henaux	Kommentar
		<p>bDMARD-na-iva innan behandling med CZP</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention: I LDA, DAS28&lt;=3,2 vecka 40 och 52 (fas I)</p> <p>Subgrupp i remission.</p> <p>Behandlingslängd 1 år (Fas I) CZP 2 gg/mån 100 % MTX</p>						
AGREE (Westhovens et al. 2015) [5]	RCT	<p>108 pat. 52 veckor Sjukdomsduration 2,4 (i) vs. 2,2 år (k)</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention: I remission DAS28-ESR&lt;2,6 vid randomisering.</p>	<p>I: reducerad dos av abatacept (~5 mg/kg) i kombination med metotrexat (50 patienter)</p> <p>K: fortsatt behandling med abatacept (~10 mg/kg) i kombination med metotrexat (58 patienter)</p>	Vid samtliga undersökningar under 52 veckor 18 av 50 vs. 27 av 58.	DAS28>3,2 mindre än två gånger under 52 veckor: 33 av 50 vs. 40 av 58.	<u><math>\Delta</math>HAQ-DI, från randomisering till studieslut, (SD)</u> 0,06 (0,05) vs. - 0,07 (0,04)	Låg	Generellt låg men oklart gällande selektionsbias.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6	Kvarstående LDA DAS28<=3,2	God aktivitetsförmåga	Risk för systematiska fel (bias) enligt Henaux	Kommentar
		<p>Definition av skov: DAS28-CRP&gt;= 3,2 vid 2 besök, ≥2 doser högdossteroider, återgång till ursprungsdos av ABA eller tillägg av DMARD.</p> <p>Behandlingslängd 701 dagar ABA MTX</p>						
PRIZE (Emery et al. 2014) [7]	RCT	Multicenterstudie. 306 patienter, MTX- och bDMARD-naiva som får metotrexat och etanercept (50 mg per vecka) i 52 veckor. Därefter randomiseras de som var i remission i vecka 52 och	Fas 2 (39 veckor): I: 25 mg ETN+MTX, 63 patienter K: MTX + placebo, 65 patienter	Vid slut av 39 veckors dubbelblindad fas: 79 % (50/63) VS 54 % (35/65) p<0,01	Vid slut av 39 veckors dubbelblindad fas: 89 % (56/63) VS 69 % (45/65) p<0,01	Vid slut av 39 veckors dubbelblindad fas: HAQ Patienter som uppnår normal HAQ (≤0,5) 78 % (49/63) VS 72 % (47/65) p≤0,001	Låg till medelhög	Samma bedömning som i EULAR.

Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6	Kvarstående LDA DAS28<=3,2	God aktivitetsförmåga	Risk för systematiska fel (bias) enligt Henaux	Kommentar
		<p>som minst uppnått låg sjukdomsaktivitet i vecka 39 (totalt 193 patienter) till fas 2 antingen enbart placebo, enbart metotrexat eller metotrexat i kombination med reducerad dos av etanercept (25 mg/vecka). Utsättning för patienter som bibehöll låg sjukdomsaktivitet under fas 2. Utsättning fas 3 26 veckor, patienter som bibehöll låg sjukdomsaktivitet under fas 2</p> <p>Sjukdomsduration &lt; 1 år.</p>						

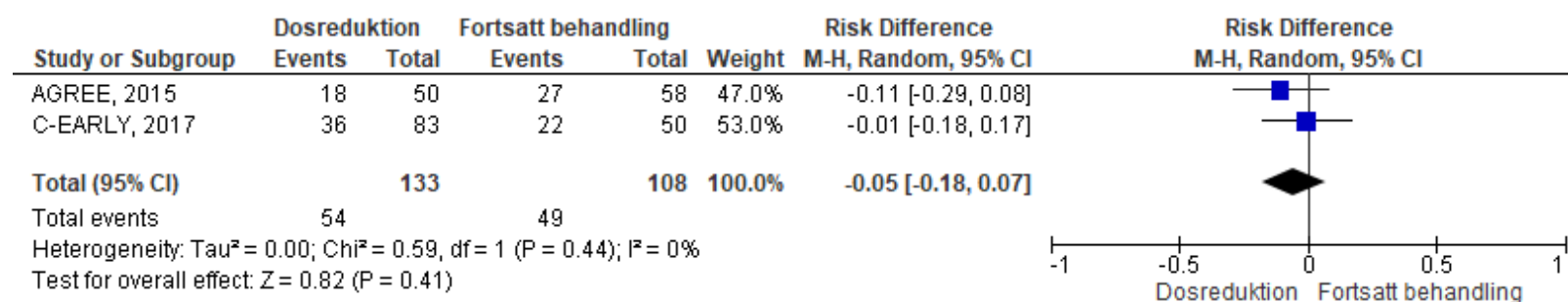
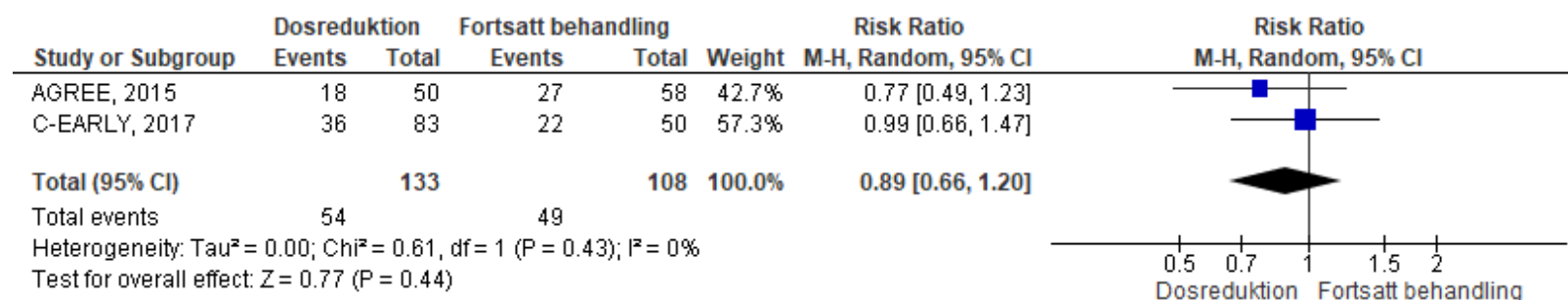
Författare, år, referens	Studie-design	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6	Kvarstående LDA DAS28<=3,2	God aktivitetsförmåga	Risk för systematiska fel (bias) enligt Henaux	Kommentar
		<p>Behandlingslängd och bDMARD (fas 1, 52 veckors öppen fas) 52 veckor 50 mg ETN MTX</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention I remission (DAS28&lt;2,6) vid randomisering (och även i LDA efter 39 veckors ETN)</p>						

## Summering av effekt och evidensstyrka

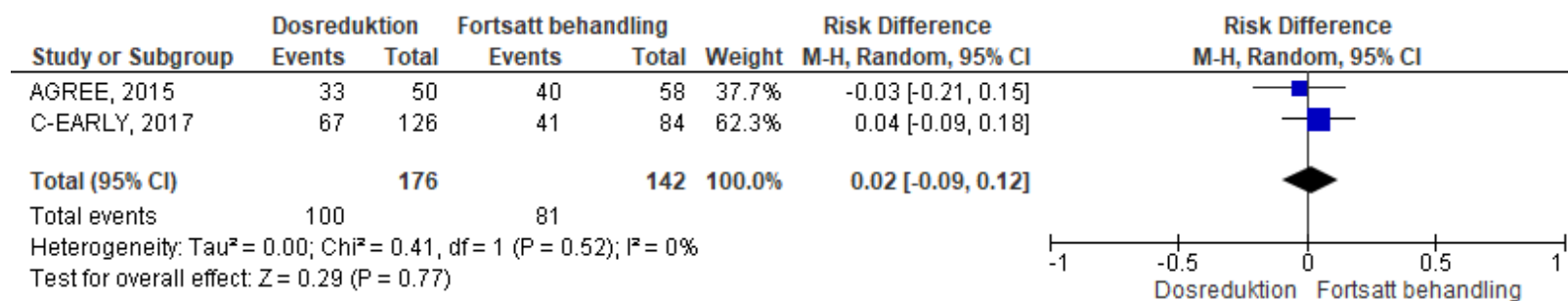
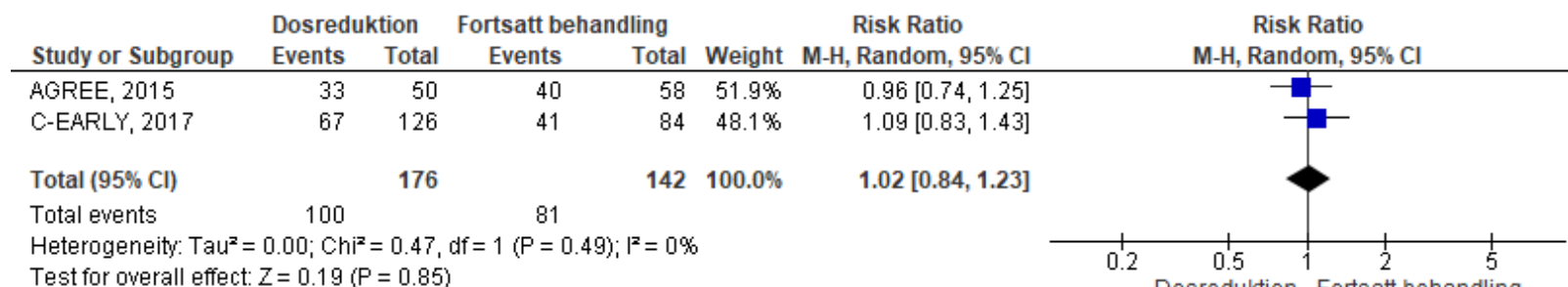
Dosreduktion av biologiskt läkemedel jämfört med fortsatt behandling

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Kvarstående remission	241 patienter (2 RCT)[5, 6]		Riskskillnad: -0,05, 95 % KI -0,18; 0,07	Riskkvot: 0,89, 95 % KI 0,66; 1,2	⊕⊕○○	Bristande överensstämmelse och bristande precision	Otillräckligt för att kunna uttala sig säkert, ej signifikant
Kvarstående LDA	318 patienter (2 RCT)[5, 6]		Riskskillnad: 0,02, 95 % KI -0,09, 0,12	Riskkvot: 1,02, 95 % KI 0,84, 1,23	⊕⊕○○	Bristande överensstämmelse och bristande precision	Otillräckligt för att kunna uttala sig säkert, ej signifikant
Uppnår god aktivitetsförmåga (HAQ ≤0,5)	210 patienter (1 RCT)[6]	71 %	0	I princip oförändrat	⊕⊕○○	Bristande överförbarhet Bristande precision	Analys av medelvärdeskillnad i HAQ i en annan studie [5] ger ett kompatibelt resultat

### Kvarstående remission dosreduktion av biologiskt läkemedel jämfört med fortsatt behandling



### Kvarstående LDA -dosreduktion av biologiskt läkemedel jämfört med fortsatt behandling





## Litteratursökning

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-13</b>			
<b>Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only OR ("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw	13105
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Biological Products] this term only OR MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees OR MeSH descriptor: [Abatacept] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees OR ("Biologic disease-modifying antirheumatic drugs" OR bDMARDs OR Abatacept OR tocilizumab OR biologics OR biologic agent* OR TNF-inhibitor* OR Adalimumab OR Certolizumab OR Etanercept OR Golimumab OR Infliximab OR "Anti-tumor necrosis factor" OR "tumor necrosis factor" OR Anti-TNF OR TNF-a OR TNFalpha):ti,ab,kw	44597
3.	FT	(Discontin* OR tapering OR withdrawal OR reduction OR "drug-free remission" OR "down-titration" OR "down-dosing" OR "dosing down" OR stopping OR spacing OR "dose adjustment"):ti,ab,kw	203550
4.	FT	(Remission OR "low disease activity" OR LDA):ti,ab,kw	23443
5.		1-4 AND Publication date from 2017	<b>156</b> <b>CENTRAL 156</b>
6.		1 AND 3 Publication date from 2014	<b>31</b> <b>CDSR 31</b>

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13</b>			
<b>Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	154195
2.	Mesh/FT	Biological Products[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Abatacept"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR (Biologic*[tiab] AND (disease-modifying antirheumatic drugs[tiab] OR DMARD*)) OR bDMARDs OR Abatacept[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR biologics[tiab] OR biologic agent*[tiab] OR tumour necrosis factor-inhibitor[tiab] OR TNF-inhibitor*[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Infliximab[tiab] OR Anti-tumor necrosis factor[tiab] OR tumor necrosis factor[tiab] OR Anti-TNF[tiab] OR TNF-a[tiab] OR TNFalpha[tiab]	753328

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13

Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA

3.	FT	Discontin*[tiab] OR tapering[tiab] OR withdrawal[tiab] OR reduction[tiab] OR drug-free remision[tiab] OR down-titration[tiab] OR down-dosing[tiab] OR dosing down[tiab] OR stopping[tiab] OR spacing[tiab] OR dose adjustment*[tiab]	1159898
4.	FT	"Remission Induction"[Mesh:NoExp] OR Remission[tiab] OR low disease activity[tiab] OR LDA[tiab]	132063
5.		1-4 AND Publication date from 2017/04/01, English	104
6.		5 AND Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	<b>8</b>
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>16</b>
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	<b>15</b>
9.		1 AND 3 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis 2014/01/01-	<b>129</b>

## Referenser

1. Henaux, S, Ruysen-Witr, A., Cantagrel, A, Barnetche, T, Fautrel, B, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(4):515-22.
2. Nam, JL, Takase-Minegishi, K, Ramiro, S, Chatzidionysiou, K, Smolen, JS, van der Heijde, D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6):1113-36.
3. Nam, JL, Ramiro, S, Gaujoux-Viala, C, Takase, K, Leon-Garcia, M, Emery, P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(3):516-28.
4. Nam, JL, Winthrop, KL, van Vollenhoven, RF, Pavelka, K, Valesini, G, Hensor, EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6):976-86.
5. Westhovens, R, Robles, M, Ximenes, AC, Wollenhaupt, J, Durez, P, Gomez-Reino, J, et al. Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(3):564-8.
6. Weinblatt, ME, Bingham, CO, 3rd, Burmester, GR, Bykerk, VP, Furst, DE, Mariette, X, et al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After

One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(10):1937-48.

7. Emery, P, Hammoudeh, M, FitzGerald, O, Combe, B, Martin-Mola, E, Buch, MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014; 371(19):1781-92.

Rad: R3:17

Tillstånd: Reumatoid artrit, mer än 3 års symtomduration, remission eller låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt DMARD-läkemedel

Åtgärd: Dosminskning av biologiskt DMARD-läkemedel till en dos under den rekommenderade

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Patientens hälsotillstånd försämras inte på något kliniskt relevant sätt av dosminskningen, jämfört med fortsatt behandling.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt lefskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har etablerad reumatoid artrit, det vill säga en symtomduration på mer än tre år, och är i remission eller har låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt läkemedel.

Åtgärden innebär att en patient som har uppnått remission eller låg sjukdomsaktivitet reducerar dosen för biologiskt läkemedel till under den rekommenderade dosen.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid etablerad reumatoid artrit hos patienter som uppnått minst låg sjukdomsaktivitet medför dosreduktion av biologiskt läkemedel jämfört med fortsatt behandling

- möjligen ingen skillnad eller något färre personer (sex procentenheter) med kvarstående remission efter ett år enligt DAS28 (66 % i gruppen som fått 50 mg etanercept och metotrexat jämfört med 60 % av de som fått 25 mg etanercept och metotrexat, ingen signifikant skillnad) (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen skillnad eller något färre personer med kvarstående låg sjukdomsaktivitet efter 48-52 veckor, 4 procentenheter färre, riskkvot 0,95, 95 % KI 0,86 till 1,05 (låg tillförlitlighet)

- möjligen ingen skillnad eller något färre personer (sex och en halv procentenheter) som uppnår en god aktivitetsförmåga efter ett år enligt HAQ  $\leq 0,5$  (59,7 % i gruppen som fått 50 mg etanercept och metotrexat jämfört med 53,2 % av de som fått 25 mg etanercept och metotrexat) (låg tillförlitlighet).

De uppskattade skillnaderna har tveksam klinisk relevans.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Då åtgärden avser dosreduktion förväntas inte någon ökning av biverkningar eller oönskade behandlingseffekter, och detta har inte sammanställts.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Elva systematiska översikter bedömdes vara relevanta för frågeställningen. Henaux et al. från 2017 [1] är den senast publicerade av dessa och bedömdes vid en granskning vara av hög kvalitet.

Henaux et al. inkluderade totalt 13 publicerade studier och fyra abstracts som gällde dosreduktion eller utsättning av biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel (TNF-hämmare, abatacept eller tocilizumab) hos patienter med tidig såväl som etablerad RA. I översikten inkluderades enbart prospektiva studier samt enbart studier där interventionen (dosreduktion eller utsättning av biologisk DMARD, bDMARD) jämfördes mot fortsatt behandling.

I denna översikt och metaanalys inkluderades enbart studier där interventionen (dosreduktion av bDMARD) jämfördes mot fortsatt behandling under en i förväg definierad uppföljningsperiod. Två av studierna inkluderade patienter med etablerad RA: PRESERVE [2] och DOSERA [3].

Utöver detta identifierades två studier, STRESS [4] och DRASS [5] där strävan efter dosreduktion av bDMARD jämfördes med oförändrad behandling. Dessa studier innefattade återgång till ordinarie dos vid försämring och nya försök till dosreduktion om remission ånyo uppnåddes. Studieuppläggen medgav inte någon jämförelse av utfall vid definierade tidpunkter, och dessa studier inkluderades därför inte.

Därutöver identifierades vid kompletterande litteratursökning av studier som publicerats efter sammanställningen av Henaux et al. ytterligare en studie, OPTTIRA [6]. I den studien randomiserades patienter med etablerad RA och låg sjukdomsaktivitet under behandling med TNF-hämmare till oförändrad behandling eller dosreduktion med 33 % respektive 66 %. Den redovisade inte samma utfallsmått som i de inkluderade studierna [2, 3]. Baserat på detta, på det begränsade antalet patienter i OPTTIRA studien och på OPTTIRA studiens upplägg bedömdes den inte tillföra relevant information, och inkluderades därför inte.

### *Saknas någon information i studierna?*

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda inklusionskriterierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i december 2018.

Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	643	338
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	10	6
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ med 2 RCT	0

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 om inte annat anges	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 om inte annat anges	God aktivitetförmåga	Risk för bias avseende (enligt Henaux)	Kommentar
DOSERA (van Volle-hoven et al)[3]	RCT, dubbelblind	73 patienter  Patienter med RA och stadig LDA samt behandling med etanercept 50 mg och metotrexat inkluderades. Efter 8 veckor med oförändrad behandling randomiserad till tre grupper. Utsättning, dosreduktion (halvering av dos) eller fortsatt behandling.	I: Dosreduktion (25 mg etanercept och metotrexat) 27 pat. K: Fortsatt behandling (50 mg etanercept och metotrexat) 23 pat.  (43 pat., 59 %, återinsattes på		Inom 48 veckor: 12 av 27 vs. 12 av 23		Låg	Selektionsbias (oklart)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 om inte annat anges	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 om inte annat anges	God aktivitetsförmåga	Risk för bias avseende (enligt Henaux)	Kommentar
		<p>Sjukdomsduration RA-duration: 13,6 år</p> <p>Behandlingslängd och bDMARD &gt;14 mån. ETN 100 % MTX</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention i LDA DAS28&lt;3,2 Vid 2 besök samt enligt journal ett år tidigare</p> <p>82 % i remission</p> <p>Definition av skov DAS28&gt;3,2 vid 2 besök el. DAS28&gt;5,1 el. DAS28&gt;3,2 samt □DAS28 &gt;=1,2</p> <p>Primärt effektmått: Andelen kvarstående patienter utan skov efter 48 veckor</p>	<i>beh. under studietiden- Gäller för hela studien, dvs. även för utsättningsgruppen)</i>					
PRESERVE (Smolen et al)[2]	RCT, dubbelblind	604 patienter med RA och måttlig sjukdomsaktivitet utan tidigare biologisk behandling. Studien löper 36 (open-label induktion med etanercept)+52	I: Dosreduktion (25 mg etanercept och metotrexat) 202 patienter K: Fortsatt behandling (50	Efter 52 veckor:  60 % (121/202) vs. 66 % (134/202)	Efter 52 veckor:  159/202 vs. 166/202	Efter 52 veckor:  (HAQ ≤0,5) 107/201 (53,2 %) vs 120/201 (59,7 %)	Låg	Rapporteringsbias (oklart)

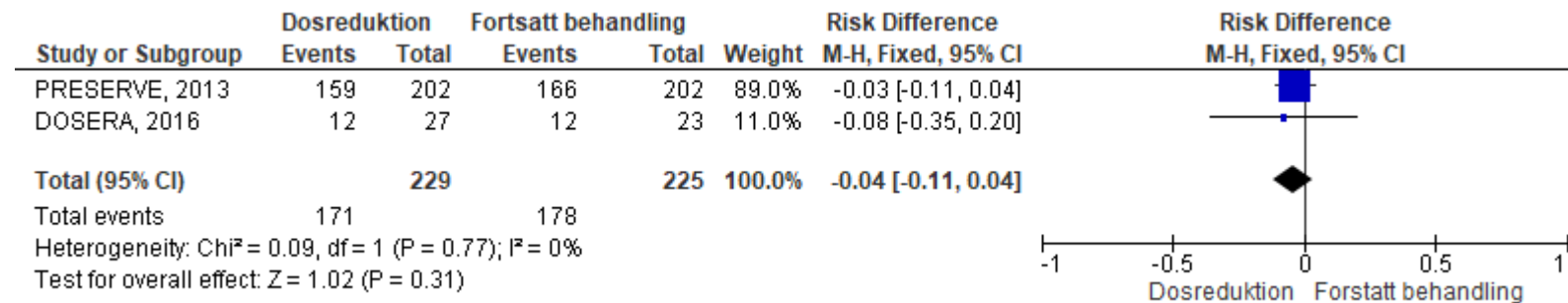
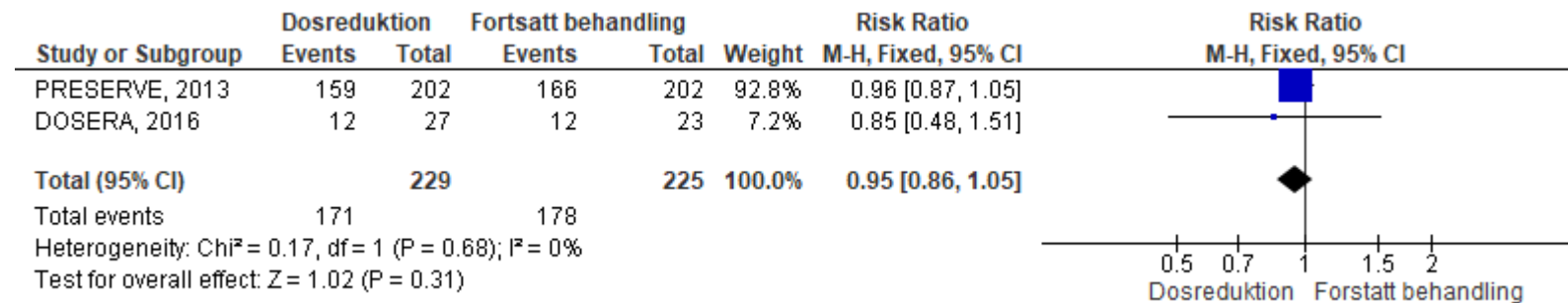
Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 om inte annat anges	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 om inte annat anges	God aktivitetsförmåga	Risk för bias avseende (enligt Henaux)	Kommentar
		<p>veckor, randomisering vecka 36</p> <p>Tre grupper: Utsättning, dosreduktion, fortsatt behandling. I första öppna fasen under 36 veckor fick alla 50 mg etanercept plus metotrexat varje vecka.</p> <p>Sjukdomsduration RA-duration: 6,9 år</p> <p>Behandlingslängd och bDMARD 36 veckor ETN 100 % MTX</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention i LDA DAS28&lt;3,2 vecka 12 och 36</p> <p>82 % i LDA och 63,6 % i remission vid randomisering</p> <p>Definition av skov DAS28&gt;2,6 (rapporterar även DAS28&gt;3,2)</p> <p>Primärt effektmått: Andelen patienter i LDA 52 veckor efter utsättning</p>	mg etanercept och metotrexat) 202 patienter.					



## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Kvarstående remission	404 patienter (1 RCT[2])	66 %	60 -66 = - 6 %		⊕⊕○○	Bristande precision (-1) Bristande överförbarhet (-1)	
Kvarstående LDA	454 patienter (2 RCT [2, 3])		Riskskillnad: -0,04, 95 % KI -0,11; 0,04	Riskkvot: 0,95, 95 % KI 0,86; 1,05	⊕⊕○○	Bristande precision (-1) Bristande överensstämmelse (-1)	
Uppnår god aktivitetsförmåga (HAQ ≤0,5)	404 patienter (1 RCT [2])	59,7 %	53,2 - 59,7= - 6,5 %		⊕⊕○○	Bristande precision (-1) Bristande överförbarhet (-1)	

### Kvarstående LDA -dosreduktion av biologiskt läkemedel jämfört med fortsatt behandling



## Litteratursökning

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-13</b>			
<b>Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only OR ("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw	13105
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Biological Products] this term only OR MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees OR MeSH descriptor: [Abatacept] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees OR ("Biologic disease-modifying antirheumatic drugs" OR bDMARDs OR Abatacept OR tocilizumab OR biologics OR biologic agent* OR TNF-inhibitor* OR Adalimumab OR Certolizumab OR Etanercept OR Golimumab OR Infliximab OR "Anti-tumor necrosis factor" OR "tumor necrosis factor" OR Anti-TNF OR TNF-a OR TNFalpha):ti,ab,kw	44597
3.	FT	(Discontin* OR tapering OR withdrawal OR reduction OR "drug-free remission" OR "down-titration" OR "down-dosing" OR "dosing down" OR stopping OR spacing OR "dose adjustment"):ti,ab,kw	203550
4.	FT	(Remission OR "low disease activity" OR LDA):ti,ab,kw	23443
5.		1-4 AND	<b>156</b>
		Publication date from 2017	<b>CENTRAL 156</b>
6.		1 AND 3	<b>31</b>
		Publication date from 2014	<b>CDSR 31</b>

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13</b>			
<b>Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	154195
2.	Mesh/FT	Biological Products[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Abatacept"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR (Biologic*[tiab] AND (disease-modifying antirheumatic drugs[tiab] OR DMARD*)) OR bDMARDs OR Abatacept[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR biologics[tiab] OR biologic agent*[tiab] OR tumour necrosis factor-inhibitor[tiab] OR TNF-inhibitor*[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Infliximab[tiab] OR Anti-tumor necrosis factor[tiab] OR tumor necrosis factor[tiab] OR Anti-TNF[tiab] OR TNF-a[tiab] OR TNFalpha[tiab]	753328
3.	FT	Discontin*[tiab] OR tapering[tiab] OR withdrawal[tiab] OR reduction[tiab] OR drug-free	1159898

		remision[tiab] OR down-titration[tiab] OR down-dosing[tiab] OR dosing down[tiab] OR stopping[tiab] OR spacing[tiab] OR dose adjustment*[tiab]	
4.	FT	"Remission Induction"[Mesh:NoExp] OR Remission[tiab] OR low disease activity[tiab] OR LDA[tiab]	132063
5.		1-4 AND Publication date from 2017/04/01, English	104
6.		5 AND Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	<b>8</b>
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>16</b>
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	<b>15</b>
9.		1 AND 3 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis 2014/01/01-	<b>129</b>

## Referenser

1. Henaux, S, Ruysse-Witrand, A, Cantagrel, A, Barnetche, T, Fautrel, B, Filippi, N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(4):515-22.
2. Smolen, JS, Nash, P, Durez, P, Hall, S, Ilivanova, E, Irazoque-Palazuelos, F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 381(9870):918-29.
3. van Vollenhoven, RF, Ostergaard, M, Leirisalo-Repo, M, Uhlig, T, Jansson, M, Larsson, E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1):52-8.
4. Fautrel, B, Pham, T, Alfaiate, T, Gandjbakhch, F, Foltz, V, Morel, J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1):59-67.
5. van Herwaarden, N, van der Maas, A, Minten, MJ, van den Hoogen, FH, Kievit, W, van Vollenhoven, RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ.* 2015; 350:h1389.
6. Ibrahim, F, Lorente-Canovas, B, Dore, CJ, Bosworth, A, Ma, MH, Galloway, JB, et al. Optimizing treatment with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis-a proof of principle and exploratory trial: is dose tapering practical in good responders? *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(11):2004-14.

Rad: R3:18

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, remission eller låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt DMARD-läkemedel

Åtgärd: Dosminskning av biologiskt DMARD-läkemedel följt av utsättning

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	lcke-göra	FoU

Motivering  
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt. Det pågår studier på området.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt lefskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig reumatoid artrit, det vill säga en symtomduration på mindre än tre år, och är i remission eller har låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt läkemedel.

Åtgärden innebär att en patient som har uppnått remission eller låg sjukdomsaktivitet först reducerar dosen för biologiskt läkemedel för att därefter helt sätta ut det biologiska läkemedlet.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det saknas studier som besvarar frågeställningen.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Då åtgärden avser dosreduktion följt av utsättning förväntas inte någon ökning av biverkningar eller oönskade behandlingseffekter.

### Vilka studier ingår i granskningen?

Åtta systematiska översikter bedömdes kunna vara relevanta för frågeställningen varav Henaux [1] från 2017 är den senast publicerade. Den innehöll ingen studie gällande patienter med tidig RA där dosreduktion följdes av utsättning. Dessutom identifierades tre systematiska översikter från EULAR [2-4] där en studie, PRIZE [5], identifierades och granskades i fulltext men

ingår inte i underlaget eftersom studien inte uppfyller PICOS då den förutom utsättning av biologiskt läkemedel även innefattar utsättning av bakgrundsbehandling med metotrexat.

NORD-STAR studien (NCT01491815 och NCT02466581), som pågår i Sverige och övriga nordiska länder, jämför 3 olika biologiska läkemedel (TNF-hämmaren certolizumab, abatacept och tocilizumab), alla i kombination med metotrexat, med varandra och med en jämförelsegrupp med konventionell behandling (metotrexat tillsammans med kortisonbehandling eller tillsammans med sulfasalazin och hydroxiklorokin).

Patienter med stadig remission i 24 veckor går vidare till fas två i studien. Patienterna blir randomiserade till två olika nedtrappningsstrategier, antingen direkt utsättning eller utglesning. Primärt utfallsmått i fas 2 är proportionen av patienter i remission efter 24 veckor.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier som jämför dosreduktion följt av utsättning med fortsatt behandling i oförändrad dos, dosreduktion till dos under den rekommenderade eller omedelbar utsättning.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i december 2018.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	643	338
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	12	6
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	0

### Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-13			
Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only OR ("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw	13105
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Biological Products] this term only OR MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees OR MeSH descriptor: [Abatacept] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees OR ("Biologic disease-modifying antirheumatic drugs" OR bDMARDs OR Abatacept OR tocilizumab OR biologics OR biologic agent* OR TNF-inhibitor* OR Adalimumab OR Certolizumab OR Etanercept OR Golimumab OR Infliximab OR "Anti-tumor necrosis factor" OR "tumor necrosis factor" OR Anti-TNF OR TNF-a OR TNFalpha):ti,ab,kw	44597
3.	FT	(Discontin* OR tapering OR withdrawal OR reduction OR "drug-free remision" OR "down-titration" OR "down-dosing" OR "dosing down" OR stopping OR spacing OR "dose adjustment"):ti,ab,kw	203550
4.	FT	(Remission OR "low disease activity" OR LDA):ti,ab,kw	23443
5.		1-4 AND Publication date from 2017	<b>156</b> <b>CENTRAL 156</b>
6.		1 AND 3 Publication date from 2014	<b>31</b> <b>CDSR 31</b>

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13

Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	154195
2.	Mesh/FT	Biological Products[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Abatacept"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR (Biologic*[tiab] AND (disease-modifying antirheumatic drugs[tiab] OR DMARD*)) OR bDMARDs OR Abatacept[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR biologics[tiab] OR biologic agent*[tiab] OR tumour necrosis factor-inhibitor[tiab] OR TNF-inhibitor*[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Infliximab[tiab] OR Anti-tumor necrosis factor[tiab] OR tumor necrosis factor[tiab] OR Anti-TNF[tiab] OR TNF-a[tiab] OR TNFalpha[tiab]	753328
3.	FT	Discontin*[tiab] OR tapering[tiab] OR withdrawal[tiab] OR reduction[tiab] OR drug-free remission[tiab] OR down-titration[tiab] OR down-dosing[tiab] OR dosing down[tiab] OR stopping[tiab] OR spacing[tiab] OR dose adjustment*[tiab]	1159898
4.	FT	"Remission Induction"[Mesh:NoExp] OR Remission[tiab] OR low disease activity[tiab] OR LDA[tiab]	132063
5.		1-4 AND Publication date from 2017/04/01, English	104
6.		5 AND Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	<b>8</b>
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>16</b>
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	<b>15</b>
9.		1 AND 3 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis 2014/01/01-	<b>129</b>

## Referenser

1. Henaux, S, Ruysse-Witrand, A, Cantagrel, A, Barnetche, T, Fautrel, B, Filippi, N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(4):515-22.
2. Nam, JL, Ramiro, S, Gaujoux-Viala, C, Takase, K, Leon-Garcia, M, Emery, P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3):516-28.
3. Nam, JL, Takase-Minegishi, K, Ramiro, S, Chatzidionysiou, K, Smolen, JS, van der Heijde, D, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the



- management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6):1113-36.
4. Nam, JL, Winthrop, KL, van Vollenhoven, RF, Pavelka, K, Valesini, G, Hensor, EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):976-86.
  5. Emery, P, Hammoudeh, M, FitzGerald, O, Combe, B, Martin-Mola, E, Buch, MH, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014; 371(19):1781-92.

Rad: R3:19

Tillstånd: Reumatoid artrit, mer än 3 års symtomduration, remission eller låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt DMARD-läkemedel

Åtgärd: Dosminskning av biologiskt DMARD-läkemedel följt av utsättning

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt. Det pågår studier på området.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har etablerad reumatoid artrit, det vill säga en symtomduration på mer än tre år, och är i remission eller har låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt läkemedel.

Åtgärden innebär att en patient som har uppnått remission eller låg sjukdomsaktivitet först reducerar dosen för biologiskt läkemedel för att därefter helt sätta ut det biologiska läkemedlet.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Det saknas studier som besvarar frågeställningen.

### Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Då åtgärden avser dosreduktion följt av utsättning förväntas inte någon ökning av biverkningar eller oönskade behandlingseffekter.

### Vilka studier ingår i granskningen?

Tio systematiska översikter bedömdes vara relevanta för frågeställningen. Henaux et al. från 2018 [1] är den senast publicerade av dessa och bedömdes vid en granskning vara av hög kvalitet.

Henaux et al. inkluderade totalt 13 publicerade studier och fyra abstracts som gällde dosreduktion eller utsättning av biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel (TNF-hämmare, abatacept eller tocilizumab) hos patienter

med tidig såväl som etablerad RA. I översikten inkluderades enbart prospektiva studier samt enbart studier där interventionen (dosreduktion eller utsättning av biologisk DMARD, bDMARD) jämfördes mot fortsatt behandling.

I Henaux et al sammanställdes resultatet inte uppdelat på sjukdomsduration utan enbart med avseende på typ av intervention, d.v.s. utsättning eller dosreduktion. Två av studierna i Henaux et al. gällde dosreduktion följt av utsättning av bDMARDs hos patienter med etablerad RA, STRASS [2] och DRESS [3]. Dessa studier innefattade återgång till ordinarie dos vid försämring och nya försök till dosreduktion följt av utsättning om remission ånyo uppnåddes. Studieuppläggen medgav inte någon jämförelse av utfall vid definierade tidpunkter, och dessa studier inkluderades därför inte. Ytterligare en studie, RETRO [4], nämns men inkluderades inte eftersom endast 40,6 procent av de ingående patienterna i den behandlades med biologiska läkemedel (bDMARD).

Därutöver identifierades vid kompletterande litteratursökning av studier som publicerats efter sammanställningen av Henaux et al. ytterligare en studie, OPTTIRA [5]. I den studien randomiserades patienter med etablerad RA och låg sjukdomsaktivitet under behandling med TNF-hämmare till oförändrad behandling eller dosreduktion med 33 % respektive 66 %. I en explorande fas studerades utsättning hos patienter som tidigare dosreducerat. Det saknades kontrollgrupp med oförändrad behandling i utsättningsfasen. Studien inkluderades därför inte.

Det ökande antalet patienter med RA som stått på behandling med biologiska läkemedel under lång tid gör att förutsättningarna för att i framtiden genomföra randomiserade strategistudier eller observationsstudier av dosreduktion följt av utsättning är goda. Det saknas idag en definierad standard för sådana studier, men den situationen kan komma att förändras.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas studier som jämför dosreduktion följt av utsättning med fortsatt behandling i oförändrad dos, dosreduktion till dos under den rekommenderade eller omedelbar utsättning.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i december 2018.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning, RCT och SÖ)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	643	140
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	10	1
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	0

### Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-13			
Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only OR ("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw	13105
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Biological Products] this term only OR MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees OR MeSH descriptor: [Abatacept] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees OR OR ("Biologic disease-modifying antirheumatic drugs" OR bDMARDs OR Abatacept OR tocilizumab OR biologics OR biologic agent* OR TNF-inhibitor* OR Adalimumab OR Certolizumab OR Etanercept OR Golimumab OR Infliximab OR "Anti-tumor necrosis factor" OR "tumor necrosis factor" OR Anti-TNF OR TNF-a OR TNFalpha):ti,ab,kw	44597
3.	FT	(Discontin* OR tapering OR withdrawal OR reduction OR "drug-free remission" OR "down-titration" OR "down-dosing" OR "dosing down" OR stopping OR spacing OR "dose adjustment"):ti,ab,kw	203550
4.	FT	(Remission OR "low disease activity" OR LDA):ti,ab,kw	23443
5.		1-4 AND Publication date from 2017	<b>156</b>
6.		1 AND 3 Publication date from 2014	<b>31</b>
			<b>CENTRAL 156</b>
			<b>CDSR 31</b>

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13

Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	154195
2.	Mesh/FT	Biological Products[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Abatacept"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR (Biologic*[tiab] AND (disease-modifying antirheumatic drugs[tiab] OR DMARD*)) OR bDMARDs OR Abatacept[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR biologics[tiab] OR biologic agent*[tiab] OR tumour necrosis factor-inhibitor[tiab] OR TNF-inhibitor*[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Infliximab[tiab] OR Anti-tumor necrosis factor[tiab] OR tumor necrosis factor[tiab] OR Anti-TNF[tiab] OR TNF-a[tiab] OR TNFalpha[tiab]	753328
3.	FT	Discontin*[tiab] OR tapering[tiab] OR withdrawal[tiab] OR reduction[tiab] OR drug-free remission[tiab] OR down-titration[tiab] OR down-dosing[tiab] OR dosing down[tiab] OR stopping[tiab] OR spacing[tiab] OR dose adjustment*[tiab]	1159898
4.	FT	"Remission Induction"[Mesh:NoExp] OR Remission[tiab] OR low disease activity[tiab] OR LDA[tiab]	132063
5.		1-4 AND Publication date from 2017/04/01, English	104
6.		5 AND Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	<b>8</b>
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>16</b>
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	<b>15</b>
9.		1 AND 3 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis 2014/01/01-	<b>129</b>

## Referenser

1. Henaux, S, Ruysen-Witrand, A, Cantagrel, A, Barnetche, T, Fautrel, B, Filippi, N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(4):515-22.
2. Fautrel, B, Pham, T, Alfaiate, T, Gandjbakhch, F, Foltz, V, Morel, J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1):59-67.
3. van Herwaarden, N, van der Maas, A, Minten, MJ, van den Hoogen, FH, Kievit, W, van Vollenhoven, RF, et al. Disease activity guided

- dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015; 350:h1389.
4. Sigaux, J, Bailly, F, Hajage, D, Mariette, X, Morel, J, Gandjbakhch, F, et al. Sustainability of TNF-blocker tapering in rheumatoid arthritis over 3 years: long-term follow-up of the STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) randomised controlled trial. *RMD Open*. 2017; 3(2):e000474.
  5. Ibrahim, F, Lorente-Canovas, B, Dore, CJ, Bosworth, A, Ma, MH, Galloway, JB, et al. Optimizing treatment with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis-a proof of principle and exploratory trial: is dose tapering practical in good responders? *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(11):2004-14.

Rad: R3:20

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, remission eller låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt DMARD-läkemedel

Åtgärd: Direkt utsättning av biologiskt DMARD-läkemedel

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Patientens hälsotillstånd försämras på ett kliniskt relevant sätt av utsättningen, jämfört med fortsatt behandling.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt lefskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har tidig reumatoid artrit, det vill säga en symptomduration på mindre än tre år, och är i remission eller har låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt läkemedel.

Åtgärden innebär att en patient som har uppnått remission eller låg sjukdomsaktivitet sätter ut behandlingen med biologiskt läkemedel direkt.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig reumatoid artrit hos patienter som uppnått minst låg sjukdomsaktivitet medför direkt utsättning av biologiskt läkemedel jämfört med fortsatt behandling

- möjligen färre personer som kvarstår i remission, 20 procentenheter färre, riskkvot (RR) 0,75; 95 % konfidensintervall (KI) 0,65 till 0,86 (låg tillförlitlighet)
- möjligen färre personer med kvarstående låg sjukdomsaktivitet, 10 procentenheter färre, RR 0,88; 95 % KI 0,79 till 0,98 (låg tillförlitlighet)
- möjligen något färre personer (10 procentenheter), eller ingen skillnad, som uppnår en god aktivitetsförmåga efter ett år enligt HAQ  $\leq 0,5$ , RR 0,87; 95 % KI 0,75 till 1,01 (låg tillförlitlighet).

Skillnaderna i kvarstående remission är kliniskt relevant. Skillnaderna i risken att förlora låg sjukdomsaktivitet och i sannolikheten för god aktivitetsförmåga är av tveksam klinisk relevans.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Då åtgärden avser direkt utsättning förväntas inte någon ökning av biverkningar eller oönskade behandlingseffekter, och detta har inte sammanställts.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

En systematisk översikt av Henaux et al. [1] inkluderade totalt 13 publicerade studier och fyra abstracts som gällde dosreduktion eller direkt utsättning av biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel (TNF-hämmare, abatacept eller tocilizumab) hos patienter med tidig såväl som etablerad reumatoid artrit (RA). I översikten inkluderades enbart prospektiva studier samt enbart studier där interventionen (dosreduktion eller direkt utsättning av biologisk DMARD, bDMARD) jämfördes mot fortsatt behandling.

I Henaux et al sammanställdes resultatet inte uppdelat på sjukdomsduration utan enbart med avseende på typ av intervention, d.v.s. direkt utsättning eller dosreduktion. Tre av studierna i Henaux et al. gällde direkt utsättning av bDMARDs hos patienter med tidig RA, C-EARLY [2], OPTIMA [3] samt ENCOURAGE [4].

Samtliga studier inkluderade i ett första steg ett större patientantal än det som redovisas nedan, där samtliga patienter behandlades med bDMARD (adalimumab, certolizumab eller etanercept) och metotrexat. Redovisningen fokuserar främst på patienter som gick vidare till en utsättningsfas.

Utsättningsfasen i OPTIMA inkluderade 207 patienter som behandlats med TNF-hämmaren adalimumab och metotrexat i minst sex månader och uppnått minst låg sjukdomsaktivitet (DAS28<3,2 vecka 22 och 26) och som därefter randomiserades till antingen enbart metotrexat, 102 patienter, eller till fortsatt behandling med adalimumab och metotrexat, 105 patienter. 89 respektive 95 patienter följdes till studieslut. Det primära effektmåttet var ett komposit effektmått bestående av bibehållen låg sjukdomsaktivitet enligt DAS28 samt enligt radiografisk bedömning ( $\Delta$ TSS $\leq$ 0,5) efter 52 veckor. 70 procent (73 av 105) av patienterna i gruppen som fortsatte behandling som tidigare uppnådde det primära effektmåttet jämfört med 54 procent (61 av 102) av patienterna som avslutat behandling med adalimumab.

Utsättningsfasen i C-EARLY inkluderade 293 patienter som behandlats med TNF-hämmaren certolizumab och metotrexat i ett år och uppnått minst låg sjukdomsaktivitet (DAS28 $\leq$ 3,2, vecka 40 och 52) och som därefter randomiserades till antingen fortsatt behandling med enbart metotrexat, 82 patienter, fortsatt behandling med metotrexat och certolizumab en gång per månad istället för två gånger per månad (dosutglesning), 127 patienter, eller fortsatt behandling med både certolizumab och metotrexat som tidigare, 84 patienter. Patienter och utvärderare var blindade för behandlingen även under utsättningsfasen. Det primära effektmåttet var andelen patienter som bibehöll låg sjukdomsaktivitet upp till 52 veckor efter direkt utsättning respektive dosreduktion.



Utsättningsfasen i ENCOURAGE inkluderade 67 patienter som behandlats i 52 veckor med etanercept och metotrexat och som uppnått remission (DAS28 < 2,6 vid 26 och 52 veckor). Patienterna randomiserades till direkt utsättning av etanercept eller fortsatt behandling. Det förekom inte någon blindning för behandling i studien. Primärt effektmått var andelen med bibehållen remission efter 52 veckor.

*Saknas någon information i studierna?*

Sjukdomsaktivitet i form av medel- eller medianvärde av DAS28 vid interventionens slut rapporteras inte.

*Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i december 2018.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	643	338
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	10	6
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ inkl. 3 RCT	0

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 Efter 52 veckor	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 Efter 52 veckor	God aktivitetsförmåga HAQ <0,5 Efter 52 veckor	Risk för systematiska fel enligt Henaux (bias)	Kommentar
C-EARLY [2]	RCT, dubbelblindad	293 pat. Tre grupper; direkt utsättning, frekvensreduktion, standardfrekvens  Moderat till svår RA. DAS28-ESR, medel: 6,7	I: Direkt utsättning (82 patienter)  K: Certolizumab + metotrexat 2 gånger i månaden (84 patienter)	Bland dem i remission vid direkt utsättning: 17 av 51 vs. 22 av 50	31 av 79 vs. 41 av 84	45 av 79 vs. 60 av 84	Låg	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 Efter 52 veckor	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 Efter 52 veckor	God aktivitetsförmåga HAQ <0,5 Efter 52 veckor	Risk för systematiska fel enligt Henaux (bias)	Kommentar
		<p>Fas I: 52 v. Fas II: 52 v.</p> <p>Sjukdomsduration 1,2 år (medel). bDMARD-naiva innan behandling med CZP.</p> <p>Definition av skov; vid 2 besök DAS28-ESR&gt;3,2 samt <math>\Delta</math>DAS28-ESR <math>\geq 0,6</math> samt enligt prövarens bedömning</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention i LDA, DAS28&lt;=3,2 vecka 40 och 52 (fas I)</p> <p>Subgrupp i remission.</p> <p>Behandlingslängd och bDMARD:s 1 år (Fas I) CZP 2 gg/mån 100 % MTX</p>						
OPTIMA [3]	RCT, dubbelblindad	207 pat.	I: Direkt utsättning, enbart metotrexat (102 patienter)	67 av 101 vs 90 av 105	82 av 101 vs 96 av 105	72 av 112 vs. 70 av 105	Låg	

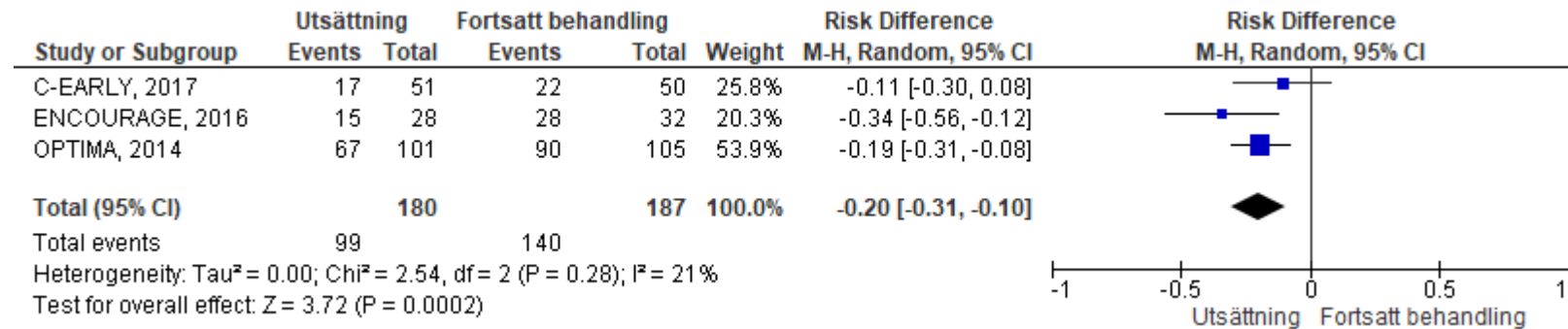
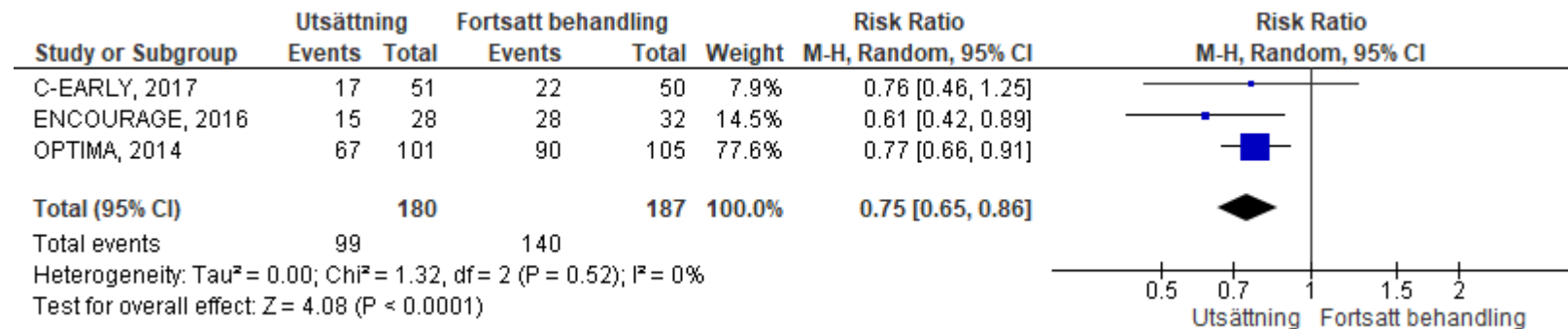
Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 Efter 52 veckor	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 Efter 52 veckor	God aktivitetsför- måga HAQ <0,5 Efter 52 veckor	Risk för systematiska fel enligt Henaux (bias)	Kommentar
		<p>DAS28(CRP), medel: 6,0</p> <p>Fas I: 26 v. Fas II: 52 v.</p> <p>Sjukdomsduration &lt;1 år</p> <p>bDMARD-naiva innan behandling med ADA</p> <p>Behandlingslängd och bDMARD:s 6 mån (Fas I) ADA 100 % MTX</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention: I LDA DAS28&lt;3,2 vecka 22 och 26</p> <p>Definition av skov anges ej.</p>	K: Fortsatt behandling med adalimumab och metotrexat (105 patienter)					
ENCOURAGE [4]	RCT, Open-label	<p>67 patienter</p> <p>Fas I: 52 v.</p>	I: Direkt utsättning av etanercept, enbart metotrexat (34 patienter)	15 av 28 vs. 28 av 32		I: 18 av 28 (64,3 %) K: 27 av 31 (87,1 %)	Medelhög till hög	Selektionsbias (hög)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 Efter 52 veckor	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 Efter 52 veckor	God aktivitetsförmåga HAQ <0,5 Efter 52 veckor	Risk för systematiska fel enligt Henaux (bias)	Kommentar
		<p>Fas II: 52 v.</p> <p>Sjukdomsduration &lt; 5 år 2 år +/- 1,4 år vid start av behandling</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention i remission DAS28&lt;2,6 vecka 26 och 52 (fas I)</p> <p>Behandlingslängd och bDMARD:s 1 år ETN 100 % MTX</p> <p>Definition av skov DAS28 &gt;=2,7</p>	K: Fortsatt behandling med etanercept och metotrexat (33 patienter)					

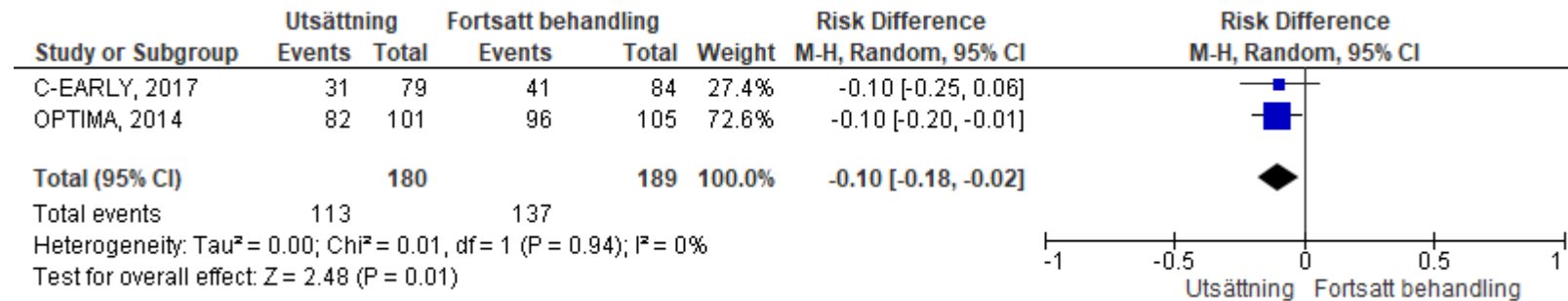
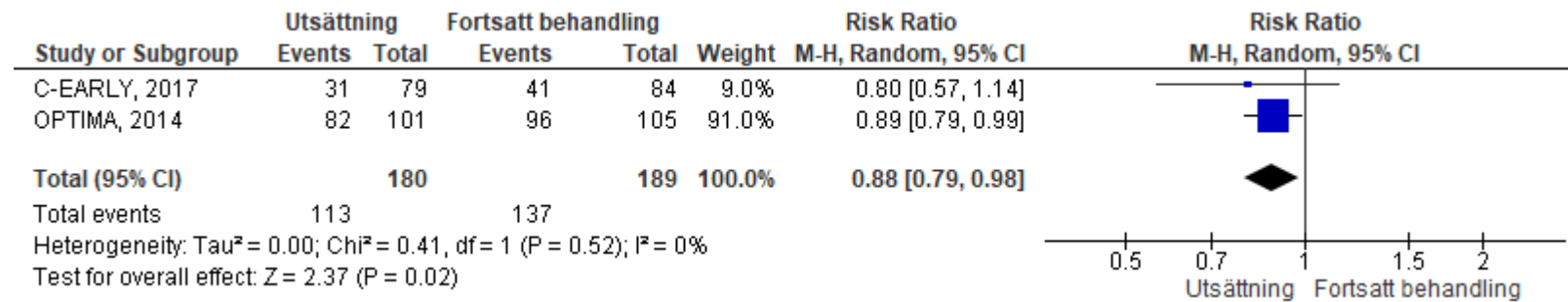
### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Kvarstående remission	367 patienter (3 RCT [2-4])		Riskskillnad: -0,20, 95 % KI: -0,31; -0,10	RR: 0,75, 95 % KI: 0,65; 0,86	⊕⊕○○	Bristande överensstämmelse mellan studierna (-1) Vissa avdrag (-1)	Vissa avdrag avseende studiekvalitet, precision och publikationsbias
Kvarstående LDA	369 patienter (2 RCT)[2, 3]		Riskskillnad: -0,10, 95 % KI: -0,18; -0,2	RR: 0,88, 95 % KI: 0,79; 0,98	⊕⊕○○	Bristande överensstämmelse mellan studierna (-1) Vissa avdrag (-1)	Vissa avdrag avseende precision och publikationsbias
Uppnår god aktivitetsförmåga (HAQ ≤0,5)	442 patienter (3 RCT, [2-4])		Riskskillnad: -0,1, 95 % KI: -0,21; 0,01	RR: 0,87, 95 % KI: 0,75; 1,01	⊕⊕○○	Bristande överensstämmelse mellan studierna (-1) Vissa avdrag (-1)	Vissa brister avseende studiekvalitet, precision och publikationsbias

### Tabell Kvarstående remission

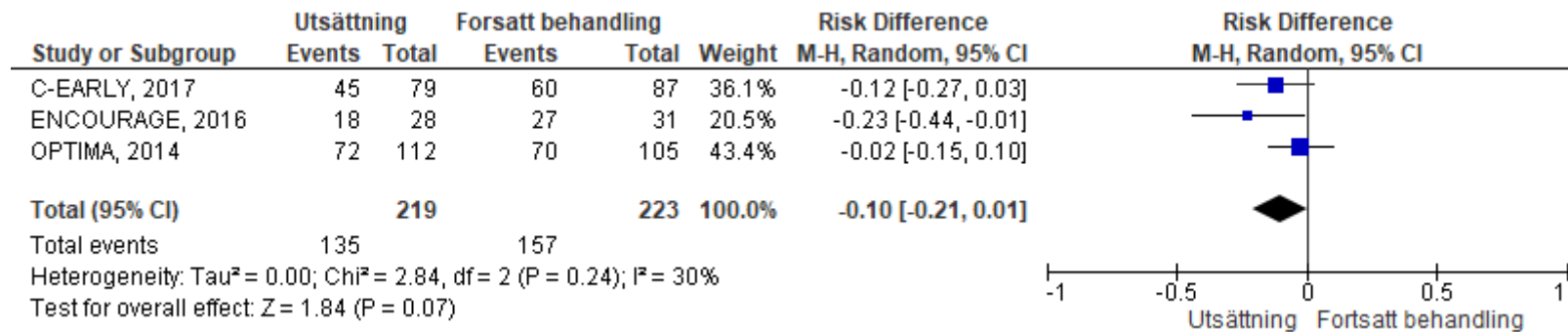
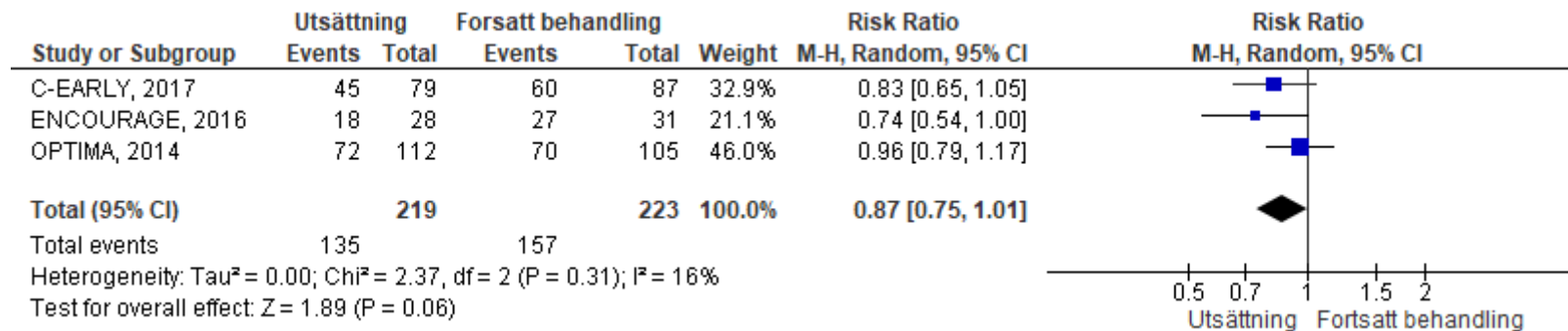


**Tabell Kvarstående LDA**





Uppnår god aktivitetsförmåga (HAQ ≤0,5)



## Litteratursökning

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-13</b>			
<b>Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only OR ("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw	13105
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Biological Products] this term only OR MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees OR MeSH descriptor: [Abatacept] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees OR ("Biologic disease-modifying antirheumatic drugs" OR bDMARDs OR Abatacept OR tocilizumab OR biologics OR biologic agent* OR TNF-inhibitor* OR Adalimumab OR Certolizumab OR Etanercept OR Golimumab OR Infliximab OR "Anti-tumor necrosis factor" OR "tumor necrosis factor" OR Anti-TNF OR TNF-a OR TNFalpha):ti,ab,kw	44597
3.	FT	(Discontin* OR tapering OR withdrawal OR reduction OR "drug-free remision" OR "down-titration" OR "down-dosing" OR "dosing down" OR stopping OR spacing OR "dose adjustment"):ti,ab,kw	203550
4.	FT	(Remission OR "low disease activity" OR LDA):ti,ab,kw	23443
5.		1-4 AND Publication date from 2017	<b>156</b>
6.		1 AND 3 Publication date from 2014	<b>CENTRAL 156</b> <b>31</b> <b>CDSR 31</b>

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13</b>			
<b>Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	154195
2.	Mesh/FT	Biological Products[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Abatacept"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR (Biologic*[tiab] AND (disease-modifying antirheumatic drugs[tiab] OR DMARD*)) OR bDMARDs OR Abatacept[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR biologics[tiab] OR biologic agent*[tiab] OR tumour necrosis factor-inhibitor[tiab] OR TNF-inhibitor*[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Infliximab[tiab] OR Anti-tumor necrosis factor[tiab] OR tumor necrosis factor[tiab] OR Anti-TNF[tiab] OR TNF-a[tiab] OR TNFalpha[tiab]	753328

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13

Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA

3.	FT	Discontin*[tiab] OR tapering[tiab] OR withdrawal[tiab] OR reduction[tiab] OR drug-free remision[tiab] OR down-titration[tiab] OR down-dosing[tiab] OR dosing down[tiab] OR stopping[tiab] OR spacing[tiab] OR dose adjustment*[tiab]	1159898
4.	FT	"Remission Induction"[Mesh:NoExp] OR Remission[tiab] OR low disease activity[tiab] OR LDA[tiab]	132063
5.		1-4 AND Publication date from 2017/04/01, English	104
6.		5 AND Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	<b>8</b>
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>16</b>
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	<b>15</b>
9.		1 AND 3 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis 2014/01/01-	<b>129</b>

## Referenser

1. Henaux, S, Ruysen-Witrand, A, Cantagrel, A, Barnetche, T, Fautrel, B, Filippi, N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(4):515-22.
2. Weinblatt, ME, Bingham, CO, 3rd, Burmester, GR, Bykerk, VP, Furst, DE, Mariette, X, et al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(10):1937-48.
3. Smolen, JS, Emery, P, Fleischmann, R, van Vollenhoven, RF, Pavelka, K, Durez, P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014; 383(9914):321-32.
4. Yamanaka, H, Nagaoka, S, Lee, SK, Bae, SC, Kasama, T, Kobayashi, H, et al. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity-results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol.* 2016; 26(5):651-61.

Rad: R3:21

Tillstånd: Reumatoid artrit, mer än 3 års symtomduration, remission eller låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt DMARD-läkemedel

Åtgärd: Direkt utsättning av biologiskt DMARD-läkemedel

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Patientens hälsotillstånd försämras på ett kliniskt relevant sätt av utsättningen, jämfört med fortsatt behandling											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Reumatoid artrit är en systemisk autoimmun sjukdom som kännetecknas av inflammation i ledhinnan i många leder, och eventuellt ledskada. I de flesta fall är sjukdomen livslång. Inflammationen och dess konsekvenser påverkar den sjukas livssituation genom till exempel stelhetskänsla och rörelse- och belastningssmärta. Orsaken till reumatoid artrit är oklar.

De personer som avses här har etablerad reumatoid artrit, det vill säga en symtomduration på mer än tre år, och är i remission eller har låg sjukdomsaktivitet efter behandling med biologiskt läkemedel.

Åtgärden innebär att en patient som har uppnått remission eller låg sjukdomsaktivitet sätter ut behandlingen med biologiskt läkemedel direkt.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en måttlig till stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid etablerad reumatoid artrit hos patienter som uppnått minst låg sjukdomsaktivitet medför direkt utsättning av biologiskt läkemedel jämfört med fortsatt behandling med biologiskt läkemedel

- möjligen färre personer som kvarstår i remission, 40 procentenheter färre, riskkvot (RR) 0,41; 95 % konfidensintervall, KI, 0,33 till 0,52 (låg tillförlitlighet)
- möjligen färre personer med kvarstående LDA, 36 procentenheter färre, RR 0,55; 95 % KI 0,45 till 0,66 (låg tillförlitlighet)
- möjligen färre personer, 18,4 procentenheter, som uppnår en god aktivitetsförmåga efter ett år enligt HAQ  $\leq 0,5$  (95 % KI -8,7 % till -28 %) (låg tillförlitlighet).

Skillnaderna i effektmått mellan att kvarstå på behandling och sätta ut läkemedlet direkt är kliniskt relevant. Sannolikheten att kvarstå med god behandlingseffekt för effektmått är högre vid fortsatt behandling.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Då åtgärden avser direkt utsättning förväntas inte någon ökning av biverkningar eller oönskade behandlingseffekter, och detta har inte sammanställts.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Tio systematiska översikter bedömdes vara relevanta för frågeställningen. Henaux et al. från 2018 [1] är den senast publicerade av dessa och bedömdes vid en granskning vara av hög kvalitet. En förteckning över exkluderade studier saknas dock vilket är en nackdel.

Henaux et al. inkluderade totalt 13 publicerade studier och fyra abstracts som gällde dosreduktion eller direkt utsättning av biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel (TNF-hämmare, abatacept eller tocilimumab) hos patienter med tidig såväl som etablerad RA. I översikten inkluderades enbart prospektiva studier samt enbart studier där interventionen (dosreduktion eller direkt utsättning av biologisk DMARD, bDMARD) jämfördes mot fortsatt behandling.

I Henaux et al sammanställdes resultatet inte uppdelat på sjukdomsduration utan enbart med avseende på typ av intervention, d.v.s. direkt utsättning eller dosreduktion. För metaanalysen som gäller direkt utsättning konstaterade artikelförfattarna att heterogeniteten uppgick till 60 procent, måttlig till hög heterogenitet, ett tecken på att det finns ganska stora skillnader i de olika studiepopulationer som sammanställts. I sådana fall kan det vara lämpligt att redovisa studierna separat.

Fyra av studierna i Henaux et al. gällde direkt utsättning av bDMARDs hos patienter med etablerad RA, ADMIRE [2], DOSERA [3], PRESERVE [4] samt POET [5]. PRESERVE och POET är två stora randomiserade studier med flera hundra patienter vardera medan de övriga två är relativt små med trettio till sjuttiofem patienter vardera. I studierna studerades etanercept och adalimumab.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studierna som ingår skiljer sig i upplägg och alla utfallsmått redovisas inte. Sjukdomsaktivitet och aktivitetsbegränsning före och framför allt efter interventionen redovisas enbart i ett par av studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i april 2018. Kompletterande sökning efter RCT:er eller systematiska översikter genomfördes i december 2018.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	643	338
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	10	6
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 4 RCT	0

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 om inte annat anges	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 om inte annat anges	God aktivitetsförmåga	Risk för bias avseende (enligt Henaux)	Kommentar
DOSERA [3]	RCT, dubbelblind	73 patienter  Patienter med RA och stadig LDA samt behandling med etanercept 50 mg och metotrexat inkluderades. Efter 8 veckor med oförändrad behandling randomiserad till tre grupper. Direkt utsättning, dosreduktion (halvering av dos) eller fortsatt behandling.  Sjukdoms-	I: Direkt utsättning (placebo och metotrexat): 23 pat. K: Fortsatt behandling (50 mg etanercept och metotrexat): 23 pat.		Inom 48 veckor: 3 av 23 VS 12 av 23		Låg	Selektionsbias (oklart)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 om inte annat anges	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 om inte annat anges	God aktivitetsförmåga	Risk för bias avseende (enligt Henaux)	Kommentar
		<p>duration RA-duration: 13,6 år</p> <p>Behandlingslängd och bDMARD &gt;14 mån. ETN 100 % MTX</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention I LDA DAS28&lt;3,2 Vid 2 besök samt enligt journal ett år tidigare</p> <p>82 % i remission</p> <p>Definition av skov DAS28&gt;3,2 vid 2 besök el. DAS28&gt;5,1 el. DAS28&gt;3,2 samt ΔDAS28 &gt;=1,2</p> <p>Primärt effektmått: Andelen kvarstående patienter utan skov efter 48 veckor</p>						
PRESERVE [4]	RCT, dubbelblind	604 patienter med RA och måttlig sjukdomsaktivitet utan tidigare biologisk behandling. Studien löper 36 (open-label induktion med etanercept)+52 veckor, randomisering vecka 36	I: Direkt utsättning (placebo och metotrexat) 200 patienter K: Fortsatt behandling (50 mg etanercept	Efter 52 veckor: 58 av 200 vs. 134 av 202	Efter 52 veckor: 84 av 200 vs. 166 av 202	Efter 52 veckor, (HAQ ≤0,5): 82 av 197 (41,6 %) vs 120/201 (59,7 %) p-värdet = 0,0002	Låg	Rapporteringsbias (oklart)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 om inte annat anges	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 om inte annat anges	God aktivitetsförmåga	Risk för bias avseende (enligt Henaux)	Kommentar
		<p>Tre grupper: Direkt utsättning, dosreduktion, fortsatt behandling.</p> <p>Sjukdomsduration RA-duration: 6,9 år</p> <p>Behandlingslängd och bDMARD 36 veckor ETN 100 % MTX</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention I LDA DAS28&lt;3,2 vecka 12 och 36</p> <p>82 % i LDA och 63,6 % i remission vid randomisering</p> <p>Definition av skov DAS28&gt;2,6 (rapporterar även DAS28&gt;3,2)</p> <p>Primärt effektmått: Andelen patienter i LDA 52 veckor efter direkt utsättning</p>	och metotrexat) 202 patienter.			<p><u>Vid randomisering, medel (SD) (0-3 skala):</u> 0,6 (0,6) (n=834)</p> <p><u>Efter 52 veckor, medel (SD):</u> 0,8 (0,6), n=200 vs. 0,5 (0,5), n=202</p>		



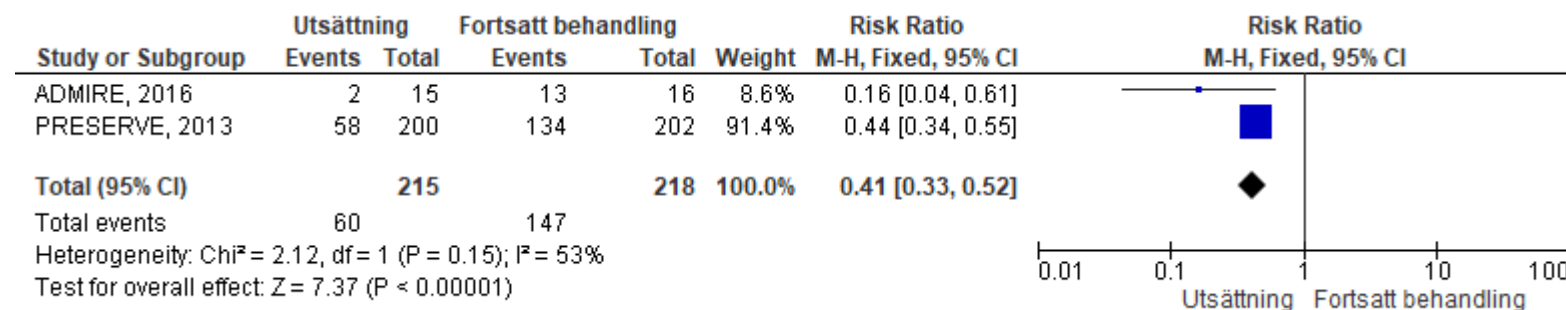
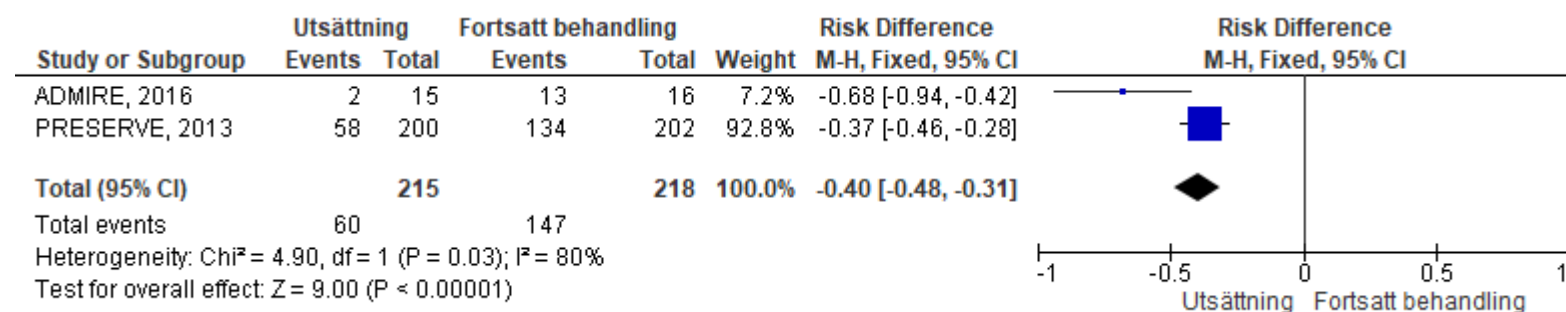
Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 om inte annat anges	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 om inte annat anges	God aktivitetförmåga	Risk för bias avseende (enligt Henaux)	Kommentar
ADMIRE [2]	RCT, oblindad, pilot-studie	31 pat.  Sjukdomsduration RA-duration(I/K): 10,4 år vs. 7,6 år  Behandlingslängd och bDMARD >6 mån. ADA 100 % MTX  Sjukdomskontroll vid start av intervention: I remission DAS28<2,6 >3 mån.  Definition av skov DAS28>=2,6 eller ΔDAS28>1,2  Primärt effektmått andelen patienter i kvarstående remission efter <b>28</b> veckor	I: Direkt utsättning 15 pat. (metotrexat) K: adalimumab och metotrexat 16 pat.	Vecka 52: 2 av 15 VS 13 av 16		Studiestart: 0,38 (0,1-0,6) (medel) vs. 0,13 (0-0,7)(median) <u>Vid 28 veckor:</u> 0,5 (0,1-0,8)(medel) vs. 0,32 (0-0,7) (median).	Medelhög	Selektionsbias (oklart) Blindning (hög) Rapporteringsbias (oklart) Övrig bias (oklart)
POET [5]	RCT, oblindad	817 pat. Multicenterstudie i Nederländerna.  Sjukdomsduration RA-duration(I/K): 12 resp. 11,1 år  Behandlingslängd och bDMARD >1 år DMARD 86 % MTX och 7 % annan DMARD (interventionsgruppen) respektive	I: Direkt utsättning 531pat. K: Fortsatt behandling 286 pat merparten med adalimumab eller etanercept Annan samtidig behandling		Efter 52 veckor: 259 av 531 VS 234 av 286	HAQ-DI var signifikant något högre hos patienter där bDMARD sattes ut vid 12 månaders uppföljning, P,0.05	Medelhög	Blindning (hög)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Kvarstående remission DAS28<2,6 om inte annat anges	Kvarstående LDA DAS28<=3,2 om inte annat anges	God aktivitetsförmåga	Risk för bias avseende (enligt Henaux)	Kommentar
		<p>88 % MTX och 8 % annan DMARD (kontrollgruppen)</p> <p>Sjukdomskontroll vid start av intervention: ILDA DAS28&lt;3,2 6 månader</p> <p>79,9 % i remission (DAS28&lt;2,6)</p> <p>Definition av skov DAS28&gt;=3,2 minst en gång och ΔDAS28&gt;0,6</p> <p>Primärt effektmått andelen patienter med minst ett skov under <b>52</b> veckor</p>	så oförändrad som möjligt.					

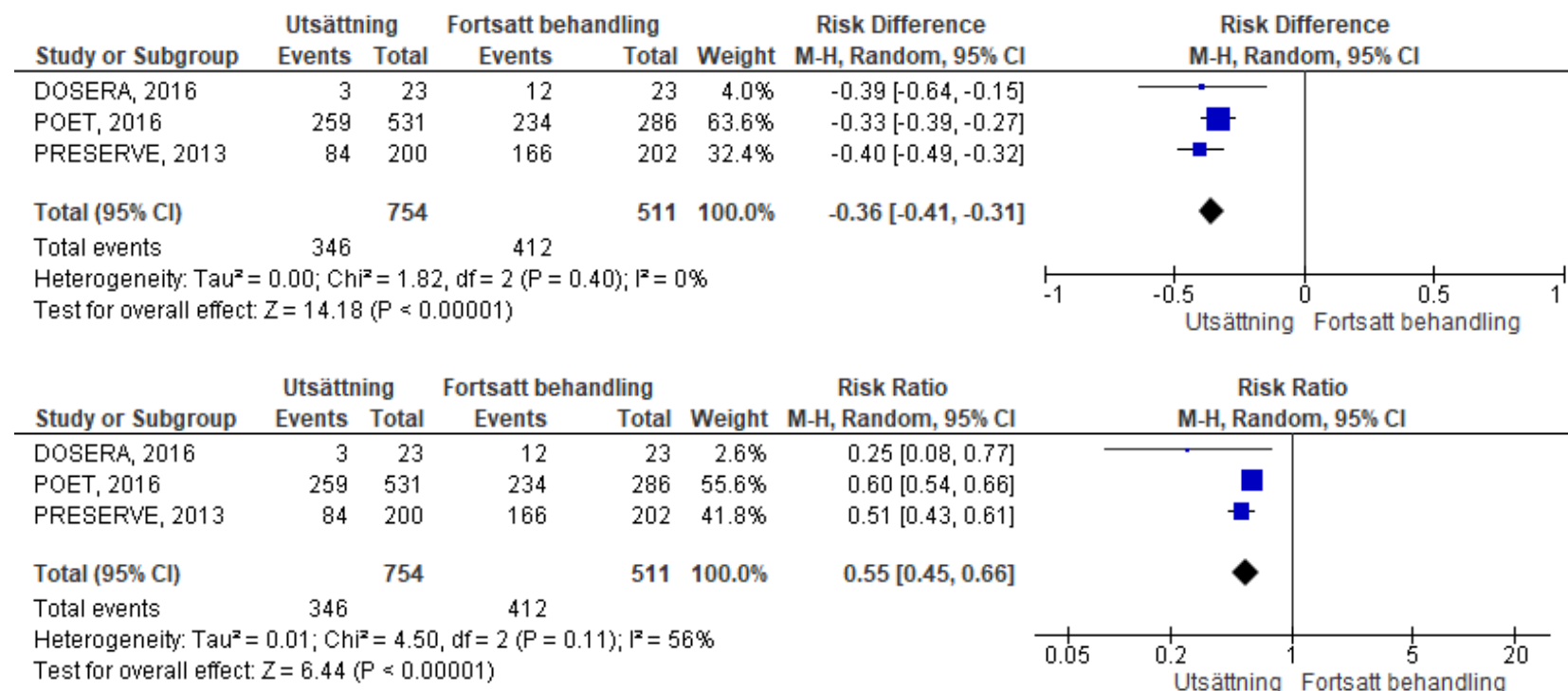
### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Kvarstående remission	433 patienter (2 RCT [2, 4])		Riskskillnad: -0,40, 95 % KI: -0,48; -0,31	RR: 0,41, 95 % KI: 0,33; 0,52	⊕⊕○○	Bristande överensstämmelse mellan studier (-1) Vissa brister studiekvalitet och publikationsbias (-1)	
Kvarstående LDA	1265 patienter (3 RCT [3-5])		Riskskillnad: -0,36, 95 % KI: -0,41; -0,31	RR: 0,55, 95 % KI: 0,45; 0,66	⊕⊕○○	Bristande överensstämmelse mellan studier (-1) Vissa avdrag för studiekvalitet och publikationsbias (-1)	
Uppnår god aktivitetsförmåga (HAQ ≤0,5)	398 patienter (1 RCT [4])	59,7 %	- 18,4 %, 95 % KI: -8,7; -28 %		⊕⊕○○	Bristande överförbarhet (-1) Vissa avdrag för risk för publikationsbias (-1)	

**Tabell 3. Kvarstående remission**



Tabell4. Kvarstående LDA



## Litteratursökning

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-13</b>			
<b>Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] this term only OR ("rheumatoid arthritis" OR RA):ti,ab,kw	13105
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Biological Products] this term only OR MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees OR MeSH descriptor: [Abatacept] explode all trees OR MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees OR MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees OR MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees OR OR ("Biologic disease-modifying antirheumatic drugs" OR bDMARDs OR Abatacept OR tocilizumab OR biologics OR biologic agent* OR TNF-inhibitor* OR Adalimumab OR Certolizumab OR Etanercept OR Golimumab OR Infliximab OR "Anti-tumor necrosis factor" OR "tumor necrosis factor" OR Anti-TNF OR TNF-a OR TNFalpha):ti,ab,kw	44597
3.	FT	(Discontin* OR tapering OR withdrawal OR reduction OR "drug-free remision" OR "down-titration" OR "down-dosing" OR "dosing down" OR stopping OR spacing OR "dose adjustment"):ti,ab,kw	203550
4.	FT	(Remission OR "low disease activity" OR LDA):ti,ab,kw	23443
5.		1-4 AND	<b>156</b>
		Publication date from 2017	<b>CENTRAL 156</b>
6.		1 AND 3	<b>31</b>
		Publication date from 2014	<b>CDSR 31</b>

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13</b>			
<b>Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh:NoExp] OR rheumatoid arthritis[tiab] OR RA[tiab]	154195
2.	Mesh/FT	Biological Products[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Abatacept"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR (Biologic*[tiab] AND (disease-modifying antirheumatic drugs[tiab] OR DMARD*)) OR bDMARDs OR Abatacept[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR biologics[tiab] OR biologic agent*[tiab] OR tumour necrosis factor-inhibitor[tiab] OR TNF-inhibitor*[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Infliximab[tiab] OR Anti-tumor necrosis factor[tiab] OR tumor necrosis factor[tiab] OR Anti-TNF[tiab] OR TNF-a[tiab] OR TNFalpha[tiab]	753328
3.	FT	Discontin*[tiab] OR tapering[tiab] OR withdrawal[tiab] OR reduction[tiab] OR drug-free remision[tiab] OR down-titration[tiab] OR down-	1159898

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-13

Ämne: Reduktion och utsättning av biologiskt läkemedel hos patienter med RA

dosing[tiab] OR dosing down[tiab] OR stopping[tiab]  
OR spacing[tiab] OR dose adjustment\*[tiab]

4.	FT	"Remission Induction"[Mesh:NoExp] OR Remission[tiab] OR low disease activity[tiab] OR LDA[tiab]	132063
5.		1-4 AND Publication date from 2017/04/01, English	104
6.		5 AND Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	<b>8</b>
7.		5 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>16</b>
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	<b>15</b>
9.		1 AND 3 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis 2014/01/01-	<b>129</b>

## Referenser

1. Henaux, S, Ruysen-Witrand, A, Cantagrel, A, Barnetche, T, Fautrel, B, Filippi, N, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(4):515-22.
2. Chatzidionysiou, K, Turesson, C, Telean, A, Knight, A, Lindqvist, E, Larsson, P, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open.* 2016; 2(1):e000133.
3. van Vollenhoven, RF, Ostergaard, M, Leirisalo-Repo, M, Uhlig, T, Jansson, M, Larsson, E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1):52-8.
4. Smolen, JS, Nash, P, Durez, P, Hall, S, Ilivanova, E, Irazoque-Palazuelos, F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 381(9870):918-29.
5. Ghiti Moghadam, M, Vonkeman, HE, Ten Klooster, PM, Tekstra, J, van Schaardenburg, D, Starmans-Kool, M, et al. Stopping Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Patients With Established Rheumatoid Arthritis in Remission or With Stable Low Disease Activity: A Pragmatic Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(8):1810-7.

# Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit

Rad: S3:0

Tillstånd: Axial spondylartrit, otillräcklig effekt av cox-hämmare

Åtgärd: Systemisk kortisonbehandling

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt. Det pågår studier på området.

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Inflammatorisk ryggsjukdom (spondylartrit) är ett samlingsbegrepp för flera olika kroniska sjukdomstillstånd (exempelvis ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och isolerad sakroilit) där inflammation påverkar och ger smärta i ryggens leder och ligament (inflammatorisk ryggsmärta), ibland påverkas även perifera leder eller andra organ. Vid påverkan av ryggen benämns tillståndet *axial* spondylartrit. Sjukdomen förvärras med tiden, med tilltagande smärta och stelhet, och kan med tiden ge strukturella förändringar och skelettförändringar i rygg och höft. När inskränkt rörlighet i ryggen samt strukturella förändringar (vanligen i sakroiliakalederna) har uppstått benämns sjukdomen ankyloserande spondylit (AS, tidigare Bechterews sjukdom). I tidigare stadier av sjukdomen, innan strukturella förändringar syns med röntgen, benämns sjukdomen icke-radiografisk axial spondylartrit. Grundbehandlingen består av träning och behandling med cox-hämmare för att minska smärta och stelhet.

Åtgärden avser systemisk behandling med kortison. Vid systemisk behandling kommer läkemedlet in i blodomloppet och ger effekt på andra ställen i kroppen än där det applicerades.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.



### *Vilken effekt har åtgärden?*

Det saknas studier för att bedöma effekten av systemisk kortisonbehandling vid axial spondylartrit med otillräcklig effekt av cox-hämmare.

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanliga biverkningar är infektioner, lägre koncentration av vissa hormoner, låga nivåer av kalium, ansamling av natrium i kroppen, förhöjd sockerhalt i blodet och urinen, benskörhet, svullnad på grund av vätskeansamling, högt blodtryck, tunnare hud, försämrade sårhäkning och muskelförtvinning.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt med minst medelhög kvalitet [1]. I den systematiska översikten ingår en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie [2] och tre observationsstudier [3-5] som är relevanta för frågeställningen.

I den randomiserade kontrollerade studien fick personer med ankyloserande spondylit 20 eller 50 mg prednisolon eller placebo oralt en gång dagligen i 2 veckor. Endast 12-14 personer inkluderades i varje behandlingsgrupp. Det primära utfallsmålet var 50 % förbättring av BASDAI efter 2 veckor. Studien exkluderades från underlaget på grund av för få deltagare.

Det sammanvägda resultatet från observationsstudierna bedömdes ha mycket låg tillförlitlighet enligt den systematiska översikten och har därför exkluderats [1].

En pågående randomiserad, kontrollerad studie i Indien på patienter med axial spondylartrit (enligt ASAS 2009) har identifierats (CTRI/2018/01/011342; Effectiveness of oral steroids in axial spondyloarthritis) [6].

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas stora randomiserade, kontrollerade studier som kan besvara frågeställningen.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i februari 2018. Kompletterande sökning genomfördes i april 2019. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal	Antal (kompletterande sökning)
Studier som granskades på titel- och abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269	64
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	1	0
Systematiska översikter som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1	0

### Litteratursökning

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2019-04-23

**Ämne:** Systemisk kortisonbehandling vid ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Söknr	Termtyp )	Söktermer	Databas/ Antal ref. )
		MeSH descriptor: [Spondylarthritis] this term only	139
		MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] this term only	28
		MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	590
		((ankylosing NEXT spondyl*) OR (ankylosis NEXT spondyl*) OR Bechterev* OR Bechterew* OR "spinal ankylosis" OR spondylarthr* OR (spondylitis NEXT ankylopoietica*) OR (vertebral NEXT ankylosis*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2039
		1 OR 2 OR 3 OR 4	2093
		MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] this term only	2165
		MeSH descriptor: [Cortisone] explode all trees	124
		MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	4256
		MeSH descriptor: [Hydroxycorticosteroids] explode all trees	6805
		((adrenal NEXT cortex NEXT hormone*) OR beclomethasone OR betamethasone OR corticoid* OR corticosteroid* OR cortisone OR dexamethasone OR fluticasone OR glucocorticoid* OR hydrocortisone OR methylprednisolone OR methylprednisone OR prednisolone OR prednisone OR triamcinolone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60199
		6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	61236
		5 AND 11	120
		12 AND Trials AND Custom year range: 2014 to 2019	Central: <b>64</b>

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2019-04-23

Ämne: Systemisk kortisonbehandling vid ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Söknr	Termtyp )	Söktermer	Databas/ Antal ref. )
	MeSH	Spondylarthritis[MeSH:NoExp] OR Spondylarthropathies[Mesh:NoExp] OR Spondylitis, Ankylosing[MeSH]	16594
	FT/TI, AB	ankylosing spondyl*[tiab] OR ankylosis spondyl*[tiab] OR Bechterev*[tiab] OR Bechterew*[tiab] OR spinal ankylosis[tiab] OR spondylarthr*[tiab] OR spondylitis ankylopoietica*[tiab] OR vertebral ankylosis*[tiab]	15200
		1 OR 2	20728
	MeSH	Adrenal Cortex Hormones[Mesh:NoExp] OR Cortisone[Mesh] OR Glucocorticoids[Mesh] OR Hydroxycorticosteroids[Mesh]	251270
	FT/TI, AB	adrenal cortex hormone*[tiab] OR beclomethasone[tiab] OR betamethasone[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cortisone[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR fluticasone[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylprednisone[tiab] OR prednisolone[tiab] OR prednisone[tiab] OR triamcinolone[tiab]	294452
		4 OR 5	428410
		3 AND 6	737
		7 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/08/01.	2
		7 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2014/08/01.	3

## Referenser

1. Ward, MM, Deodhar, A, Akl, EA, Lui, A, Ermann, J, Gensler, LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(2):282-98.
2. Haibel, H, Fendler, C, Listing, J, Callhoff, J, Braun, J, Sieper, J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):243-6.
3. Ejstrup, L, Peters, ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull.* 1985; 32(4):231-3.
4. Mintz, G, Enriquez, RD, Mercado, U, Robles, EJ, Jimenez, FJ, Gutierrez, G. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1981; 24(5):734-6.
5. Richter, MB, Woo, P, Panayi, GS, Trull, A, Unger, A, Shepherd, P. The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol.* 1983; 53(1):51-9.
6. WHO. 2019 24 April 2019. Hämtad 2019-05-23 från: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011342>

Rad: S3:6

Tillstånd: Icke-radiografisk axial spondylartrit,  
otillräcklig effekt av cox-hämmare

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: TNF-hämmare

Prioritet

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har effektivt. Dessutom finns få alternativa åtgärder.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Inflammatorisk ryggsjukdom (spondylartrit) är ett samlingsbegrepp för flera olika kroniska sjukdomstillstånd (exempelvis ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och isolerad sakroilit) där inflammation påverkar och ger smärta i ryggens leder och ligament (inflammatorisk ryggsmärta), ibland påverkas även perifera leder eller andra organ. Vid påverkan av ryggen benämns tillståndet *axial* spondylartrit. Sjukdomen förvärras med tiden, med tilltagande smärta och stelhet, och kan med tiden ge strukturella förändringar och skelettförändringar i rygg och höft. När inskränkt rörlighet i ryggen samt strukturella förändringar (vanligen i sakroiliakalederna) har uppstått benämns sjukdomen ankyloserande spondylit (AS, tidigare Bechterews sjukdom). I tidigare stadier av sjukdomen, innan strukturella förändringar syns med röntgen, benämns sjukdomen icke-radiografisk axial spondylartrit. Grundbehandlingen består av träning och behandling med cox-hämmare för att minska smärta och stelhet.

Åtgärden avser behandling med TNF-hämmare som monoterapi, eller som tillägg till grundbehandling, vilket kan användas då grundbehandling inte gett tillräcklig effekt. TNF-hämmare med indikation vid *icke-radiografisk axial spondylartrit* är etanercept, golimumab, adalimumab och certolizumab pegol. TNF-hämmaren infliximab har indikation vid ankyloserande spondylit.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid icke-radiografisk axial spondylartrit med otillräcklig effekt av cox-hämmare, ger behandling med TNF-hämmare jämfört med placebo

- troligen en minskad sjukdomsaktivitet (BASDAI: minskning med 1,85 [95% KI 2,65 till 1,04] skalsteg (måttlig tillförlitlighet))

- troligen en ökad fysisk livskvalitet och möjligen en ökad mental livskvalitet (SF-36, fysisk: 3,5-7,2 skalstegs förbättring; måttlig tillförlitlighet och SF-36, mental: 2,4-4,2 skalstegs förbättring; låg tillförlitlighet)
- troligen en förbättrad kroppsfunction (BASFI: minskning med 1,70 [95% KI 2,63 till 0,77] skalsteg; måttlig tillförlitlighet).

Vid icke-radiografisk axial spondylartrit med otillräcklig effekt av cox-hämmare, ger behandling med TNF-hämmare jämfört med csDMARD:s

- möjligen en minskad sjukdomsaktivitet (BASDAI: minskning med 1,4 skalsteg; låg tillförlitlighet)
- möjligen en förbättrad kroppsfunction (BASFI: minskning med 1,3 skalsteg; låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma effekten av behandling med TNF-hämmare på livskvalitet jämfört med behandling med csDMARD:s vid icke-radiografisk spondylartrit (mycket låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Sammantaget bedöms effekten av åtgärden som kliniskt relevant jämfört med placebo avseende utfallen BASDAI, BASFI och SF-36 (fysisk). Jämfört med csDMARD:s, bedöms effekten av åtgärden som kliniskt relevant för utfallen BASDAI och BASFI.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanligt förekommande biverkningar är infektioner, reaktioner på injektionsstället, feber och huvudvärk. Allvarliga biverkningar har rapporterats vid behandling med TNF-hämmare. TNF-hämmare påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Dödliga och livshotande infektioner, inklusive sepsis, opportunistiska infektioner, tuberkulos och hepatit B-reakivering har setts vid användning av TNF-hämmare. Förekomst av olika slags maligniteter har också rapporterats, men populationsbaserade långtidsuppföljningar via kvalitetsregister efter introduktionen av TNF-hämmare har hittills inte påvisat någon ökad risk för maligniteter bland patienter behandlade med TNF-hämmare jämfört med de som inte fått sådan terapi [1]. Viss osäkerhet finns dock kring hudcancer av icke-melanom typ, där en förhöjd frekvens påvisats hos TNF-hämmare exponerade psoriasisartrit patienter jämfört med normalbefolkningen, men någon jämförelse med icke TNF-hämmare exponerade psoriasisartritpatienter har ej gjorts [2]. Även allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har rapporterats. För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 8 studier, varav 1 är systematiska översikter och 7 är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna avseende jämförelse med placebo baseras på 779 personer för BASDAI, 700 personer för SF-36 (fy-

sisk), 514 personer för SF-36 (mental) och 779 personer för BASFI. Avseende jämförelse med konventionella syntetiska DMARD:s baseras slutsatserna på 1 studie med 76 personer för samtliga utfall.

Uppföljningstid (12-52 veckor) varierar mellan studierna, och doseringen som har använts är i linje med beskrivningarna i respektive produktresumé; golimumab gavs 50 mg var fjärde vecka i 16 veckor, adalimumab 40 mg varannan vecka i 12 veckor, etanercept 50 mg 1 gång per vecka i 12 veckor, certolizumab pegol gavs initialt med 400 mg (vecka 0, 2 och 4) följt av 200 mg varannan vecka alternativt 400 mg var fjärde vecka i totalt 24 veckor och infliximab 5 mg/kg vid 0, 2, 4, 6 och 12 veckor.

I flertalet granskade studier har patienter som inte fått tillräcklig effekt av cox-hämmare behandlats med en TNF-hämmare/placebo som tillägg till grundbehandling. I en majoritet av studierna hade patienterna inte tidigare behandlats med TNF-hämmare (undantag Rapid-axSpa med certolizumab där 11% hade tidigare erfarenhet av behandling med TNF-hämmare). Grundbehandlingen varierar något mellan studier, men generellt har en stor andel av patienterna fortsatt sin behandling med cox-hämmare under studien.

I en studie (ESTHER) har tillägg med etanercept jämförts med tillägg av sulfasalazine. Denna studie innehåller en blandad population med både AS- och nr-axSpA-patienter.

Inga relevanta pågående randomiserade kliniska studier med TNF-hämmare har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Inga studier där behandling med TNF-hämmare jämförs med behandling med enbart placebo har identifierats, då patienterna i de granskade studierna till stor del har grundbehandling med cox-hämmare. Studierna har alltså huvudsakligen jämfört TNF-hämmare som tillägg till grundbehandling, med placebo som tillägg till grundbehandling.

För jämförelse av TNF-hämmare och konventionella syntetiska DMARD:s har enbart en relevant studie identifierats (jämförelse av etanercept med sulfasalazine), som dock inkluderar en blandad population (AS och nr-axSpA). För att kunna generalisera denna jämförelse hade fler studier varit önskvärt.

Utfallsmått för progress av röntgen- (SASSS, mSASSS eller BASRI) eller MR-förändringar i ryggen har inte rapporterats i de granskade studierna. I en okontrollerad öppen 4-årsuppföljning till Rapid-axSpA med certolizumab [3] rapporteras utfallsmåttet mSASSS för patienter med nr-axSpA, studien bedöms dock utgöra ett otillräckligt vetenskapligt underlag (öppen okontrollerad studie) avseende detta utfall och har därför inte inkluderats i granskningen.

Studien C-axSpAnd [4] med certolizumab och studien ABILITY-1[5] med adalimumab har inte vägts in i totalt effekttestimat (i meta-analyser) av utfallen eftersom nödvändiga uppgifter saknas i dessa studier.

## Hälsoekonomisk bedömning

- Enligt den granskade litteraturen är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår måttlig för enskild behandling av patienter med icke-radiografisk spondylartrit med TNF-hämmare. Underlaget bestod av två studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög. Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARD:s och placebo.
- De svenska priserna på TNF-hämmare är avsevärt lägre än de priser som användes i den granskade litteraturen, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt blir lägre i svenska förhållanden. Utifrån detta bedöms att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling av tillståndet med TNF-hämmare jämfört med konventionell behandling möjligen blir låg till måttlig.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fyra TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av icke-radiografisk spondylartrit.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i augusti 2018. Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes i maj 2019. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269	95
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	15	6
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ	1 RCT



## Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons BASDAI (förändring från baslinjen, negativa värden innebär en förbättring)	Livskvalitet; SF-36 eller EQ-5D (positiva värden innebär en förbättring)	BASFI (förändring från baslinjen, negativa värden innebär en förbättring)	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Sepriano 2017 [6]	SÖ inkl. 5 relevanta RCT (5 följande studier)	734 patienter med icke-radiografisk axSpA med eller utan behandling med TNF-inhibitorer.	K: Placebo I: TNF-inhibitor (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, eller certolizumab)	Spännvidd förändring från baslinjen, MD [95% KI]: -0,70 [-1,53 till 0,13] -2,66 [-4,19 till -1,13]	-	Spännvidd förändring från baslinjen, MD [95% KI]: -0,60 [-1,15 till -0,05] -2,29 [-3,08 till -1,51]	Medelhög risk för bias	Meta-analyser utförda separat då detta inte inkluderats i SÖ.
Sieper 2013 [5] ABILITY-1	RCT, Internationell multicenterstudie, placebokontrollerad, dubbelblind, 185 patienter.	TNF-naiva patienter ≥18 år med aktiv nr-axSpA (ASAS-klassificering) med otillräcklig effekt av/intoleranta mot, eller kontraindicerade för NSAID:s. Medelålder 38 år, 55% kvinnor, 79% med samtidig NSAID, 18% med samtidig DMARD.	K: placebo I: Adalimumab (40 mg varannan vecka i 12 veckor)	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 6,5±1,6 I: 6,4±1,5  Medelförändring från baslinjen: K: -1,0 I: -1,9 (signifikant skillnad, p=0,004, KI ej uppgivet)	SF-36, fysisk: Medelvärde vid baslinjen±SD: K: 33,1±8,3 I: 33,9±7,7  Förändring från baslinjen: K: 2,0 I: 5,5 (signifikant skillnad, p=0,001, men KI ej uppgivet)	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 4,9±2,3 I: 4,5±1,9  Förändring från baslinjen: K: -0,6 I: -1,1 (ej signifikant, p=0,053, KI ej uppgivet)	Låg risk för bias. Bedömning enligt Sepriano 2017 [6].	Utfall för vilka relevanta standardavvikelser saknas har inte inkluderats i meta-analys.
Sieper 2015 [7] GO-AHEAD	RCT, internationell multicenterstudie, placebokontrollerad, dubbelblind, 198 patienter.	TNF-naiva patienter ≥18 ≤45 år med aktiv nr-axSpA (ASAS-klassificering) med otillräcklig effekt av/intoleranta mot	K: placebo I: Golimumab (50 mg var fjärde vecka i 16 veckor)	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 6,4±1,5 I: 6,6±1,6  Medelförändring från baslinjen: K: -1,6	SF-36, fysisk: Medelvärde vid baslinjen±SD: K: 34,97±8,68 I: 32,85±8,08  Förändring från baslinjen: K: 3,4	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 4,7±2,5 I: 5,3±2,3  Förändring från baslinjen±SD [95% KI]: K:-0,83	Låg risk för bias. Bedömning enligt Sepriano 2017 [6].	

		NSAID:s. Medelålder 31 år, 43% kvinnor.		I: -3,7	I: 10,6 Skillnad förändring från baslinjen: 6,56 [95% KI 4,28 till 8,83;p<0,0001)  SF-36, mental: Medelvärde vid baslinjen±SD: K: 41,55±11,14 I: 41,1±11,94 Förändring från baslinjen: K: 1,53 I: 5,96 Skillnad förändring från baslinjen: 4,24 [95% KI 1,42 till 7,07;p=0,0034)	I: -2,76 (signifikant skillnad, p<0,0001)		
Landewé 2014 [8] Rapid-axSpA	RCT, internationell multicenterstudie, placebokontrollerad, dubbelblind, 325 patienter, varav 147 med nr-axSpA.	Patienter ≥18 år med aktiv AS eller nr-axSpA (ASAS-klassificering) med otillräcklig effekt av/intoleranta mot NSAID:s. För subpopulationen med nr-axSpA var medelålder 37 år, 52% kvinnor, 84% behandlades med NSAID, 25% behandlades med DMARD, och 11% hade tidigare behandlats med	K: Placebo I: Certolizumab 200 mg (initialt 400 mg varannan vecka vid 0, 2 och 4 veckor. Sedan 400 mg varannan vecka i 24 veckor.) I: Certolizumab 400 mg (initialt 400 mg varannan vecka vid 0, 2 och 4 veckor. Sedan 400 mg var fjärde vecka i 24 veckor.)	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 6,5±1,5 I: 6,6±1,5  Medelförändring från baslinjen: K: -1,0±2,2 I: -3,2±2,4	-	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 4,9±2,1 I: 5,0±2,3  Förändring från baslinjen [95% KI]: K: -0,1 [-0,8; 0,6] I: -2,4 [-2,9; -1,9]	Låg risk för bias. Bedömning enligt Sepriano 2017 [6].	

		annan TNF-inhibitor.						
Dougados 2014 [9] EMBARK	RCT, internationell multicenterstudie, placebokontrollerad, dubbelblind, 215 patienter.	TNF-naiva patienter $\geq 18 < 50$ år med aktiv nr-axSpA (ASAS-klassificering) med otillräcklig effekt av NSAID:s som grundbehandling. Medelålder 32 år, 40% kvinnor.	K: Placebo I: Etanercept (50 mg 1 gång per vecka i 12 veckor).	Medelvärden vid baslinjen $\pm$ SD: K: 6.0 $\pm$ 1,9 I: 6.0 $\pm$ 1,8  Medelförändring från baslinjen: K: -1,3 $\pm$ 3,1 I: -2,0 $\pm$ 3,1	-	Medelvärden vid baslinjen $\pm$ SD: K: 3.9 $\pm$ 2.5 I: 4.2 $\pm$ 2.5  Förändring från baslinjen [95% KI]: K: -0,8 [-1,2; -0,4] I: -1,4 [-1,8; -1,0]	Låg risk för bias. Bedömning enligt Sepriano 2017 [6].	
Barkham 2009 [10]	RCT, single-center, dubbelblind, 40 patienter.	Patienter med nr-axSpA (definerad som patienter med inflammatorisk ryggsmärta med MRI-belagd sakroiliit och HLA-B27 positivitet). Medelålder 29 år, 25% kvinnor. 90% hade samtidig behandling med NSAID. (Ingen uppgift om tidigare behandling med TNF-inhibitorer.)	K: Placebo I: Infliximab (5 mg/kg vid 0, 2, 6 och 12 veckor)	Medelvärden vid baslinjen: K: 5,76 I: 5,85  Medelförändring från baslinjen $\pm$ SD: K: -0,75 $\pm$ 2,4 I: -3,4 $\pm$ 2,5	-	Medelvärden vid baslinjen: K: 4,11 I: 4,42  Förändring från baslinjen [95% KI]: K: -0,47 [-1,5; 0,58] I: -2,7 [-3,8; -1,6]	Låg risk för bias. Bedömning enligt Sepriano 2017 [6].	
Song 2011 [11] ESTHER	RCT, multicenter, open-label, aktiv kontroll, 76 patienter	Patienter 18-50 år med axial SpA (ASAS-klassificering) i mindre än 5 år och otillräcklig effekt av NSAIDs. Medelålder 34 år, 56 % kvinnor.	K: Sulfasalazine (2-3 g dagligen i 48 veckor) I: Etanercept (25 mg två gånger per vecka i 48 veckor)	Medelvärden vid baslinjen: K: 6,0 $\pm$ 1,2 I: 5,5 $\pm$ 1,3  Medelförändring från baslinjen $\pm$ SD: K: -1,6 I: -3	EQ-5D Medelvärden vid baslinjen $\pm$ SD K: 0,6 $\pm$ 0,3 I: 0,6 $\pm$ 0,3  Medelförändring från baslinjen: K: 0,1	Medelvärden vid baslinjen $\pm$ SD: K: 4,3 $\pm$ 1,8 I: 4,3 $\pm$ 2,3  Förändring från baslinjen: K: -1,0 I: -2,3	Medelhög risk för bias. Bedömning enligt Sepriano 2017 [6].	

				(signifikant skillnad, p=0,001. KI eller SD ej uppgivet.)	I: 0,2 (signifikant skillnad, p=0,047. KI ej uppgivet.)	(Signifikant skillnad, p=0,001. KI ej uppgivet.)		
Deodhar 2019 [4] C-axSpAnd	RCT, inter-nationell multicenter-studie, placebo-kontrollerad, dubbelblind, 317 patienter.	Patienter ≥18 år med aktiv nr-axSpA (ASAS-klassificering) med otillräcklig effekt av csDMARDs, eller kortikosteroider. Medelålder 37 år, 51% kvinnor. 87% hade samtidig behandling med cox-hämmare, 32% med DMARD, och 10% med kortikosteroider. 6% hade tidigare behandlats med en TNF-inhibitor.	K: Placebo som tillägg till grundbehandling I: Certolizumab 200 mg som tillägg till grundbehandling (initialt 400 mg varannan vecka vid 0, 2 och 4 veckor. Sedan 200 mg varannan vecka i 52 veckor.)  (Switch till open-label var tillåtet under hela studien, men ej uppmuntrat före vecka 12.)	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 6.8±1.3 I: 6.9±1.4  Medelvärde vid uppföljning±SD: K: 5.71±2.09 (v. 12); 5.47±2.30 (v. 52) I: 3.93±2.21 (v. 12); 3.26±2.47 (v. 52)  Medelförändring: K: -1.09 (v. 12); -1.33 (v. 52) I: -2.97 (v. 12); -3.64 (v. 52)  (statistik på förändringar mellan grupper ej utförd)	Medelvärden vid baslinjen±SD: SF-36, fysisk: K: 33.7±7.0 I: 34.6±7.1 SF-36, mental: K: 41.2±10.1 I: 42.0±11.0  Medelvärde vid uppföljning±SD: SF-36, fysisk: K: 35.9±7.8 (v. 12); 37.0±8.2 (v. 52) I: 42.6±8.5 (v. 12); 44.9±9.5 (v. 52) SF-36, mental: K: 43.2±10.8 (v. 12); 42.7±11.4 (v. 52) I: 46.4±10.5 (v. 12); 47.2±10.8 (v. 52)  Medelförändring: SF-36, fysisk: K: 2.2 (v. 12); 3.3 (v. 52) I: 8 (v. 12); 10.3 (v. 52) SF-36, mental: K: 2 (v. 12); 1.5 (v. 52) I: 4.4 (v. 12); 5.2 (v. 52)	Medelvärden vid baslinjen±SD K: 5.4±2.2 I: 5.4 ± 2.1  Medelvärde vid uppföljning±SD : K: 4.95±2.46 (v. 12); 4.71±2.60 (v. 52) I: 3.20±2.33 (v. 12); 2.68±2.42 (v. 52)  Medelförändring: K: -0.45 I: -2.2 (v. 12); 2.72 (v. 52)  (statistik på förändringar mellan grupper ej utförd)	Medelhög risk för bias.	Utfall för vilka relevanta standardavvikelse saknas har inte inkluderats i meta-analys.

				(statistik på förändringar mellan grupper ej utförd)		
--	--	--	--	--	--	--

## Summering av effekt och evidensstyrka

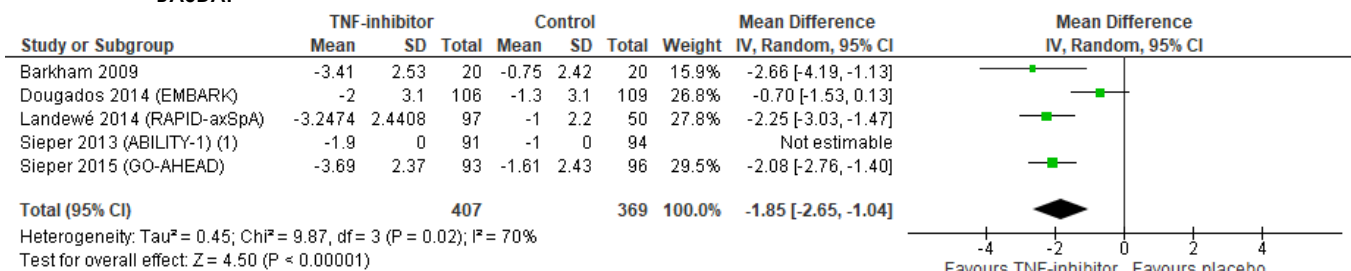
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((I-K)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
<b>Jämförelse med tillägg till grundbehandling</b>							
BASDAI (skala 0-10)	779 (5) [5, 7-10]	Medelvärden i kontrollgrupp (spännvidd): 4,8-5,5	MD: 1,85 [95% KI: 2,65 till 1,04] skalsteg förbättring jämfört med kontroll		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1) för smärre brister	Heterogenitet, precision och publikationsbias
SF-36, fysisk (skala 0-100)	700 (3) [4, 5, 7]	Medelvärden i kontrollgrupp (spännvidd): 32,85-33,1	MD (spännvidd): 3,5-7,2 skalsteg förbättring jämfört med kontroll		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Generellt avdrag (-1) för smärre brister	Överförbarhet, precision och publikationsbias.
SF-36, mental (skala 0-100)	514 (2) [4, 7]	Medelvärden i kontrollgrupp (spännvidd): 43,08-43,2	MD (spännvidd): 2,4-4,2 skalsteg förbättring jämfört med kontroll		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)	Generellt avdrag för smärre brister (-1), samt precision (-1).	Överförbarhet, precision och publikationsbias.
BASFI (skala 0-10)	779 (5) [5, 7-10]	Medelvärden i kontrollgrupp (spännvidd): 3,1-4,8	MD: 1,70 [95% KI: 2,63 till 0,77] skalsteg förbättring jämfört med kontroll		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)	Generellt avdrag (-1) för smärre brister.	Heterogenitet, publikationsbias och bristande precision.
<b>Jämförelse med konventionella syntetiska DMARDs</b>							
BASDAI (skala 0-10)	76 (1) [11]	Medelvärde i kontrollgrupp: 4,4	MD: 1,4 skalsteg förbättring jämfört med kontroll		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)	Tillförlitlighet (-1) och överförbarhet (-1).	Brister i tillförlitlighet (enskild open-label-studie, bedömningsbias med patientskattade utfall) och överförbarhet (blandad population).
EQ-5D (skala 0-1)	76 (1) [11]	Medelvärde i kontrollgrupp: 0,7	MD: 0,1 skalsteg förbättring jämfört med kontroll		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕○○○)	Tillförlitlighet (-1) och överförbarhet (-2).	Brister i tillförlitlighet (enskild open-label-studie, bedömningsbias med patientskattade utfall) och överförbarhet (blandad population och metod för omvandling till utility-värde ej uppgivet).

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((I-K)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
BASFI (skala 0-10)	76 (1) [11]	Medelvärde i kontrollgrupp: 0,3	MD: 1,3 skalsteg förbättring jämfört med kontroll		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)	Tillförlitlighet (-1) och överförbarhet (-1).	Brister i tillförlitlighet (enskild open-label-studie, bedömningsbias med patientskattade utfall) och överförbarhet (blandad population).

### Forest-plots från meta-analys av relevanta utfall.

Meta-analys har inte utförts för SF-36 (endast data från två studier), eller för jämförelse med csDMARDS (endast en studie).

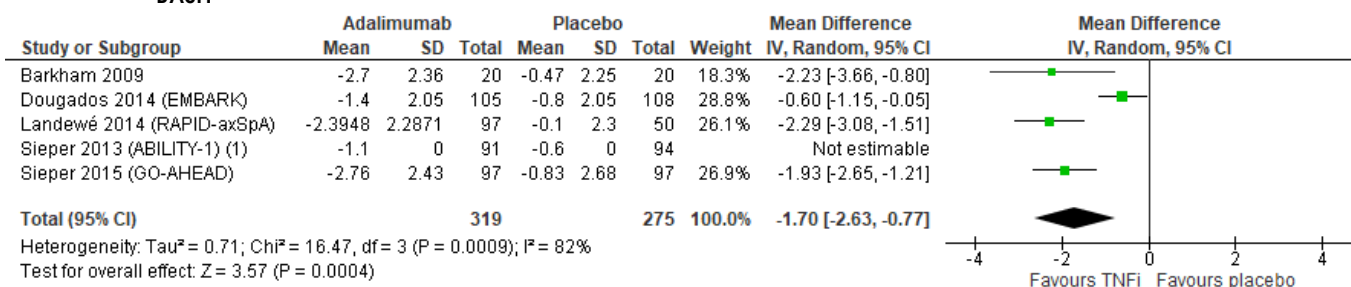
#### Jämförelse: Tillägg av TNFi till grundbehandling med tillägg av placebo till grundbehandling BASDAI



#### Footnotes

(1) signifikant skillnad, p=0,004

#### BASFI



#### Footnotes

(1) standardavvikelsen skattades utifrån publicerat p-värde (0,053; icke-signifikant) för den ANCOVA som utförts i studien



## Litteratursökning

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2019-05-22

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) vid icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>Tillstånd:</b> icke-radiologisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID			
<b>Åtgärd:</b> Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi			
1.	MeSH	("nr-AxSpA"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	163
2.	FT/TI, AB, KW	(non-radiographic OR nonradiographic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	222
3.	FT/TI, AB, KW	(Spondylarthritis OR axSpA OR SpA OR spondylarthr* OR spondyloarthr* OR spondylitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3137
4.		2 AND 3	211
5.		1 OR 4	218
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only	518
7.	FT/TI, AB, KW	("early diagnosis" OR (early NEXT phase*) OR (early NEXT sign*) OR (early NEXT stage*) OR (early NEXT symptom*) OR early-onset OR "first diagnosis" OR (first NEXT symptom*)):ti,ab,kw	14836
8.		6 OR 7	14836
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Spondylarthritis] this term only	142
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] this term only	28
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	594
12.	FT/TI, AB, KW	((ankylosing NEXT spondyl*) OR (ankylosis NEXT spondyl*) OR Bechterev* OR Bechterew* OR "spinal ankylosis" OR spondylarthr* OR spondyloarthr* OR (spondylitis NEXT ankylopoietica*) OR (vertebral NEXT ankylosis*) OR (spondylitis AND ankylosing)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2248
13.		9 OR 10 OR 11 OR 12	2248
14.		8 AND 13	49
15.		5 OR 14	266
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - All]	596
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - All]	15
18.	FT/TI, AB, KW	("anti-TNF" OR (anti NEXT tumour NEXT necrosis NEXT factor*)):ti,ab,kw	2060
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] in all MeSH products	3305
20.	MeSH	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees	1163
21.	FT/TI, AB, KW	((tumor NEXT necrosis NEXT factor*) OR TNF OR TNFs OR TNFa* OR tnf-a*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15473
22.		19 OR 20 OR 21	16052
23.	FT/TI, AB, KW	(inhibitor* OR blocker* OR antagonist*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127915
24.		22 AND 23	4090
25.	MeSH	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	565

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2019-05-22

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) vid icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

26.	MeSH	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	122
27.	MeSH	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	643
28.	MeSH	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	649
29.	FT/TI, AB, KW	(adalimumab OR "certolizumab pegol" OR etanercept OR golimumab OR infliximab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6562
30.		16 OR 17 OR 18 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29	12083
31.		15 AND 30	199
32.		30 AND Cochrane Reviews AND Custom date range: 01/01/2018 to 23/05/2019	CDSR: 0
33.		30 AND Trials AND Custom year range: 2016 to 2019	Central: <b>96</b>

**Tillstånd:** Icke-radiologisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

**Åtgärd:** Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i kombination med konventionella syntetiska DMARDs

34.	MeSH	MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees	9412
35.	FT/TI, AB, KW	((anti NEXT rheumatic*) OR antirheumatic* OR "disease modifying" OR DMARD*):ti,ab,kw	6427
36.		18 OR 19	13777
37.		31 AND 36	30
38.		21 AND Cochrane Reviews AND Custom range: 01/01/2018 to 22/05/2019	CDSR: 0
39.		21 AND Trials AND Custom year range: 2016 to 2019	Central: <b>15</b>

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2019-05-22

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) vid icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>Tillstånd:</b> Icke-radiologisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID			
<b>Åtgärd:</b> Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi			
1.	MeSH/FT	nr-AxSpA[tiab] OR ((non-radiographic[tiab] OR nonradiographic[tiab]) AND (Spondylarthritis[MeSH] OR axSpA[tiab] OR SpA[tiab] OR spondylarthr*[tiab] OR spondyloarthr*[tiab] OR spondylitis[tiab]))	323
2.	MeSH/FT	"Early Diagnosis"[Mesh] OR early diagnosis[tiab] OR early phase*[tiab] OR early sign*[tiab] OR early stage*[tiab] OR early symptom*[tiab] OR early-onset[tiab] OR first diagnosis[tiab] OR first symptom*[tiab]	320863
3.	MeSH/FT	Spondylarthritis[MeSH:NoExp] OR Spondylarthropathies[Mesh:NoExp] OR Spondylitis, Ankylosing[MeSH] OR ankylosing spondyl*[tiab] OR ankylosis spondyl*[tiab] OR Bechterew*[tiab] OR Bechterew*[tiab] OR spinal ankylosis[tiab] OR spondylarthr*[tiab] OR spondyloarthr*[tiab] OR spondylitis ankylopoietica*[tiab] OR vertebral ankylosis*[tiab]	22893
4.		2 AND 3	823
5.		1 OR 4	1111
6.	MeSH/FT	"Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis	23488

7.	MeSH/FT	Factor/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "anti-TNF"[tiab] OR anti-tumour necrosis factor*[tiab] ("Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[Mesh] OR tumor necrosis factor*[tiab] OR TNF[tiab] OR TNFs[tiab] OR TNFa*[tiab] OR tnf-a*[tiab]) AND (inhibitor*[tiab] OR blocker*[tiab] OR antagonist*[tiab])	60245
8.	MeSH/FT	"Adalimumab"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR Adalimumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Infliximab[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab]	21968
9.		6 OR 7 OR 8	87085
10.		5 AND 9	248
11.		10 AND Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018/01/01.	1
12.	FT	10 AND (((systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR literature review[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2018/01/01.	1
13.		10 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/01/01.	15
14.	FT	10 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2016/01/01	7

**Tillstånd:** Icke-radiologisk spondylartrit med ofillräcklig effekt av NSAID

**Åtgärd:** Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i kombination med konventionella syntetiska DMARDs

15.	MeSH/FT	Antirheumatic Agents[Mesh] OR anti-rheumatic*[tiab] OR antirheumatic*[tiab] OR disease modifying[tiab] OR DMARD*[tiab]	117315
16.		10 AND 15	134
17.		16 AND Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018/01/01.	1
18.	FT	16 AND (((systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR literature review[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2018/01/01.	1
19.		16 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2016/01/01.	9
20.	FT	16 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2016/01/01	1

## Referenser

- Hellgren, K, Dreyer, L, Arkema, EV, Glintborg, B, Jacobsson, LT, Kristensen, LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(1):105-11.
- Fagerli, KM, Kearsley-Fleet, L, Mercer, LK, Watson, K, Packham, J, Symmons, DPM, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumour-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019; 58(1):80-5.
- van der Heijde, D, Baraliakos, X, Hermann, KA, Landewe, RBM, Machado, PM, Maksymowych, WP, et al. Limited radiographic

- progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(5):699-705.
4. Deodhar, A, Gensler, LS, Kay, J, Maksymowych, WP, Haroon, N, Landewe, R, et al. A 52-Week Randomized Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2019.
  5. Sieper, J, van der Heijde, D, Dougados, M, Mease, PJ, Maksymowych, WP, Brown, MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6):815-22.
  6. Sepriano, A, Regel, A, van der Heijde, D, Braun, J, Baraliakos, X, Landewe, R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD open*. 2017; 3(1):e000396.
  7. Sieper, J, van der Heijde, D, Dougados, M, Maksymowych, WP, Scott, BB, Boice, JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2015; 67(10):2702-12.
  8. Landewe, R, Braun, J, Deodhar, A, Dougados, M, Maksymowych, WP, Mease, PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(1):39-47.
  9. Dougados, M, van der Heijde, D, Sieper, J, Braun, J, Maksymowych, WP, Citera, G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014; 66(8):2091-102.
  10. Barkham, N, Keen, HI, Coates, LC, O'Connor, P, Hensor, E, Fraser, AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(4):946-54.
  11. Song, IH, Hermann, K, Haibel, H, Althoff, CE, Listing, J, Burmester, G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(4):590-6.

Rad: S3:7

Tillstånd: Ankyloserande spondylit, otillräcklig effekt av cox-hämmare

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: TNF-hämmare

Prioritet

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Dessutom finns få alternativa åtgärder.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Inflammatorisk ryggsjukdom (spondylartrit) är ett samlingsbegrepp för flera olika kroniska sjukdomstillstånd (exempelvis ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och isolerad sakroilit) där inflammation påverkar och ger smärta i ryggens leder och ligament (inflammatorisk ryggsmärta), ibland påverkas även perifera leder eller andra organ. Vid påverkan av ryggen benämns tillståndet *axial* spondylartrit. Sjukdomen förvärras med tiden, med tilltagande smärta och stelhet, och kan med tiden ge strukturella förändringar och skelettförändringar i rygg och höft. När inskränkt rörlighet i ryggen samt strukturella förändringar (vanligen i sakroiliakalederna) har uppstått benämns sjukdomen ankyloserande spondylit (AS, tidigare Bechterews sjukdom). I tidigare stadier av sjukdomen, innan strukturella förändringar syns med röntgen, benämns sjukdomen icke-radiografisk axial spondylartrit. Grundbehandlingen består av träning och behandling med cox-hämmare för att minska smärta och stelhet.

Åtgärden avser behandling med TNF-hämmare som monoterapi, eller som tillägg till grundbehandling, vilket kan användas då annan behandling inte gett tillräcklig effekt. TNF-hämmare dämpar kroppens immunförsvar och minskar därigenom symptomen på inflammatorisk sjukdom. Fem olika TNF-hämmare har indikation vid tillståndet ankyloserande spondylit; etanercept, golimumab, adalimumab, certolizumab pegol och infliximab.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av cox-hämmare ger behandling med TNF-hämmare jämfört med placebo

- minskad sjukdomsaktivitet: BASDAI minskar med 1,66 skalsteg; 95% KI 1,33 till 1,98 (hög tillförlitlighet)

- troligen en ökad fysisk och mental livskvalitet: SF-36 fysisk ökar med 5,47 skalsteg; 95% KI 3,57 till 7,38 och SF-36 mental ökar med 1,73 skalsteg; 95% KI: 0,80 till 2,67 (båda måttlig tillförlitlighet)
- förbättrad funktionsförmåga: BASFI minskar med 0,62 skalsteg; 95% KI 0,52 till 0,71 (hög tillförlitlighet).

Vid ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av cox-hämmare ger behandling med TNF-hämmare jämfört med konventionella syntetiska DMARD:s

- möjligen en minskad sjukdomsaktivitet: BASDAI minskar med 1,24 till 1,4 skalsteg (låg tillförlitlighet)
- möjligen en förbättrad funktionsförmåga: BASFI minskar med 1,11 skalsteg; 95% KI 0,69 till 1,52 (låg tillförlitlighet).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av TNF-hämmare på progress av röntgenförändringar (mSASSS) vid ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av cox-hämmare (oavsett jämförelsegrupp). Det vetenskapliga underlaget är även otillräckligt för att bedöma effekten av TNF-hämmare på livskvalitet jämfört csDMARD:s (konventionella syntetiska DMARD:s) vid ankyloserande spondylit.

#### Kommentar

Sammantaget bedöms effekten av åtgärden som kliniskt relevant jämfört med placebo avseende utfallen BASDAI, BASFI och SF-36 (fysisk komponent). Jämfört med csDMARD:s bedöms effekten av åtgärden som kliniskt relevant för utfallen BASDAI och BASFI.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanligt förekommande biverkningar är infektioner, reaktioner på injektionsstället, feber och huvudvärk. Allvarliga biverkningar har rapporterats vid behandling med TNF-hämmare. TNF-hämmare påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Dödliga och livshotande infektioner, inklusive sepsis, opportunistiska infektioner, tuberkulos och hepatit B-reakivering har setts vid användning av TNF-hämmare. Förekomst av olika slags maligniteter har också rapporterats, men populationsbaserade långtidsuppföljningar via kvalitetsregister efter introduktionen av TNF-hämmare har hittills inte påvisat någon ökad risk för maligniteter bland patienter behandlade med TNF-hämmare jämfört med de som inte fått sådan terapi [1]. Viss osäkerhet finns dock kring hudcancer av icke-melanom typ, där en förhöjd frekvens påvisats hos TNF-hämmare exponerade psoriasisartrit patienter jämfört med normalbefolkningen, men någon jämförelse med icke TNF-hämmarexponerade psoriasisartritpatienter har ej gjorts [2]. Även allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har rapporterats. För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

Granskningen är främst baserad på en systematisk översikt [4] som totalt inkluderade 28 randomiserade kontrollerade studier med patienter som hade

aktiv AS, samt patienter med icke-radiografisk axSpA. Bland studierna i översikten med en AS-population rapporterades relevanta utfallsmått (inklusive spridningsmått) för 13 studier, vilka inkluderades i granskningen och i skattning av totala effektestimater med metaanalys [5-17].

I studierna från den systematiska översikten jämfördes behandling med en TNF-hämmare med placebo. I granskningen inkluderades även ytterligare två studier med aktiv kontroll (etanercept jämfört med sulfasalazin, [18, 19]), en av dessa ([18]), inkluderade en blandad population med både AS och icke-radiografisk SpA. Inkluderade studier hade cirka 75% manliga provdeltagare, 80-90% av provdeltagarna stod kvar på behandling med cox-hämmare under studietiden, BASDAI var omkring 6-6,5 vid baslinjen i de flesta studierna, och patienterna hade en sjukdomsduration på omkring 10 år eller längre. Uppföljningstiden i de granskade studierna varierar 12-48 veckor, men ligger vanligtvis på 12 veckor.

Slutsatserna avseende jämförelse med placebo baseras på 1924 personer för BASDAI, 1685 personer för SF-36 (fysisk och mental komponent) och 2178 personer för BASFI. Avseende jämförelse med konventionella syntetiska DMARD:s baseras slutsatserna på 2 studier med 566 personer för effektmått BASDAI och BASFI.

Vid sökning i databasen ClinicalTrials.gov identifierades inga pågående studier som bedömdes relevanta och med relevant studiedesign.

### *Saknas någon information i studierna?*

För jämförelse av TNF-hämmare och konventionella syntetiska DMARD:s har enbart två relevanta studier identifierats [18, 19] (båda jämför etanercept med sulfasalazin), varav den ena har en blandad studiepopulation. För att kunna generalisera denna jämförelse hade fler studier varit önskvärt.

Av de olika utfallsmåtten för progress av röntgen- (SASSS, mSASSS eller BASRI) eller MR-förändringar rapporteras enbart mSASSS i den systematiska översikten [4]. Dessa data bygger på öppna långtidsuppföljningar utan kontrollgrupper och det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt för att betrakta effekten som tillförlitligt.

Studien GO-ALIVE [20], i vilken effekt och säkerhet vid intravenös behandling av AS-patienter med golimumabi inkluderades inte i granskningen då beredningsformen ej är godkänd. Även studien INFAST [21], vilken jämför kombinationsbehandling med infliximab och naproxen med kombinationsbehandling med naproxen och placebo exkluderades, bland annat eftersom studien grundas på en post hoc analys som bedömdes medföra stor risk för snedvridning och att studien inte rapporterar nödvändiga spridningsmått för metaanalys.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

- Enligt den granskade litteraturen är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår måttlig för enskild behandling av ankyloserande spondylit med TNF-hämmare (förutom infliximab) jämfört med konventionell behandling. För infliximab är kostnaden hög med motsvarande jämförelse. Underlaget bestod av tre studier med hög och medelhög kvalitet. Det saknas

underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARD:s och placebo.

- De svenska priserna på TNF-hämmare avsevärt är lägre än de priser som användes i de granskade studierna, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt för de olika TNF-hämmarna blir lägre med svenska förhållanden. Utifrån detta bedöms att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling av tillståndet med TNF-hämmare jämfört med konventionell behandling sannolikt är låg till måttlig.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fem TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i augusti 2018. Kompletterande sökning efter RCT:er eller systematiska översikter genomfördes i maj 2019. Resultat från litteratursökning.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematisk översikt)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269	267
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	18	21
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ	2 RCT

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Sjukdomsaktivitet: BASDAI (negativa förändringar innebär en förbättring)	Livskvalitet: SF-36, fysisk eller mental, eller EQ-5D (positiva förändringar innebär förbättring)	Funktionsförmåga: BASFI (negativa förändringar innebär förbättring)	Progression av röntgen- eller MR-förändringar	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Corbett 2016 [4]	SÖ inkl. 24 RCT (20 med relevant population). 12-24 veckor med placebokontroll, upp till 5 år öppen	3755 patienter med AS (3165 patienter) eller nr-axSpA (590 patienter). Patienter med aktiv sjukdom och otillräcklig effekt av NSAID.	K: placebo I: TNF-inhibitor (etanercept, infliximab, adalimumab, gollimumab, eller certolizumab)  (En studie jämför infliximab som tillägg till metotrexat med placebo som tillägg	Resultatet från NMA baserat på 11 studier med 1498 patienter redovisas.  (Medelförändring från baslinjen: -1,66)	Resultat från NMA baserat på 5 studier med 1266 patienter redovisas.  (Medelförändring från baslinjen:	Resultat från NMA baserat på 13 studier med 1652 patienter redovisas.  (Medelförändring från baslinjen: -1,38)	Spännvidd på medelökning±SD i mSASSS under 2 år: 0,8±2,6 till 0,9±3,9	Medelhög risk för bias	Nätverksmetaanalys (NMA) har använts i studien. Separat metaanalys baserat på data i studien presenteras i tabellsummering

	förlängning.		till metotrexat (ref), och en bioekvivalensstudie där CT-P13 jämfördes med infliximab.)		4,40 (fysisk) och 1,93 (mental))				av effekt och evidensstyrka.
Song 2011 ESTHER [18]	RCT, multicenter, open-label, aktiv kontroll, 76 patienter	Patienter 18-50 år med axial SpA (ASAS-klassificering) i mindre än 5 år och otillräcklig effekt av NSAIDs. Medelålder 34 år, 56 % kvinnor.	K: Sulfasalazin (2-3 g dagligen i 48 veckor) I: Etanercept (25 mg två gånger per vecka i 48 veckor)	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 6,0±1,2 I: 5,5±1,3  Förändring från baslinjen: K: -1,6 I: -3 (signifikant skillnad, p=0,001. KI eller SD ej uppgivet.)	EQ-5D Medel-värden vid baslinjen±SD: K: 0,6±0,3 I: 0,6±0,3  Förändring från baslinjen: K: 0,1 I: 0,2 (signifikant skillnad, p=0,047. KI ej uppgivet.)	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 4,3±1,8 I: 4,3±2,3  Förändring från baslinjen: K: -1,0 I: -2,3 (Signifikant skillnad, p=0,001. KI ej uppgivet.)	(Ett icke vedertaget effektmått för MR-förändringar rapporteras i studien.)	Medelhög risk för bias. (Open-label medför risk för behandlingsbias. Oklarheter gällande/ej referens till studieprotokoll ger viss risk för rapporteringsbias. Intressekonfliktbias kan inte utslutas.)	Blandad population med både AS och nr-aSpA.
Braun 2011 ASCEND [19]	RCT, multicenter, dubbelblind, aktiv kontroll, 566 patienter	Patienter över 18 år med AS (modifierad New York-klassificering), aktiv sjukdom och otillräcklig effekt av NSAIDs. Medelålder 41 år, 26 % kvinnor, sjukdomsduration 7,6 år i medeltal.	K: Sulfasalazin (måldos 3 g dagligen i 16 veckor) I: Etanercept (50 mg en gång per vecka i 16 veckor)	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 59,1±15,9 I: 59,3±16,3  Förändring från baslinjen: K: -19,7 I: -32,1 (signifikant skillnad, p=0,0001. KI eller SD ej uppgivet, inte heller förändring från baslinjen)	-	Medelvärden vid baslinjen±SD: K: 55,1 ± 20,8 I: 55,0 ± 20,2  Medelvärde vid uppföljning [95% KI]: K: 39,35 [35,56 till 43,14] I: 28,72 [26,14 till 31,29]  Skillnad mellan behandlingarna vid uppföljning [95% KI]:	-	Låg risk för bias.	BASDAI och BASFI anges i mm-skala i studien, detta skalas till cm i metaanalysen.

-10,70 [-14,43  
till -6,97]  
(p<0,0001)

## Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier), samt [referens]	Effekt eller risk i kontrollgruppen	Absolut effekt eller risk	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
<b>Jämförelse med tillägg till grundbehandling</b>							
BASDAI (skala 0-10, negativa värden innebär förbättring)	1924 (11) [6-12, 14-17]	Spännvidd medelförändring i kontrollgrupp vid uppföljning: -0,1 till -1,4	MD [95% KI]: -1,66 [-1,98 till -1,33] Skillnad i förändring från baslinjen		⊕⊕⊕⊕		
BASFI (skala 0-10, negativa värden innebär förbättring)	2178 (12) [5-15, 17]	Spännvidd medelförändring i kontrollgrupp vid uppföljning: 0,21 till -0,8	MD [95% KI]: -1,25 [-1,58 till -0,91] Skillnad i förändring från baslinjen		⊕⊕⊕⊕		
SF-36 fysisk (skala 0-100)	1685 (6) [5, 12-14, 16, 17]	Spännvidd medelförändring i kontrollgrupp vid uppföljning: 0,8 till 4	MD [95% KI]: 5,47 [3,57 till 7,38] Skillnad i förändring från baslinjen		⊕⊕⊕○	Avdrag för heterogenitet (-1).	
SF-36 mental (skala 0-100)	1685 (6) [5, 12-14, 16, 17]	Spännvidd medelförändring i kontrollgrupp vid uppföljning: 0,1 till 2,8	MD [95% KI]: 1,73 [0,80 till 2,67] Skillnad i förändring från baslinjen		⊕⊕⊕○	Generellt avdrag för smärre brister.	Precision och heterogenitet.
mSASSS	977 (4) [4]		Spännvidd medelvärdesförändring efter 2 år: 0,8 till 0,91 enheters ökning		⊕○○○		Öppna förlängningsstudier utan kontrollgrupp.

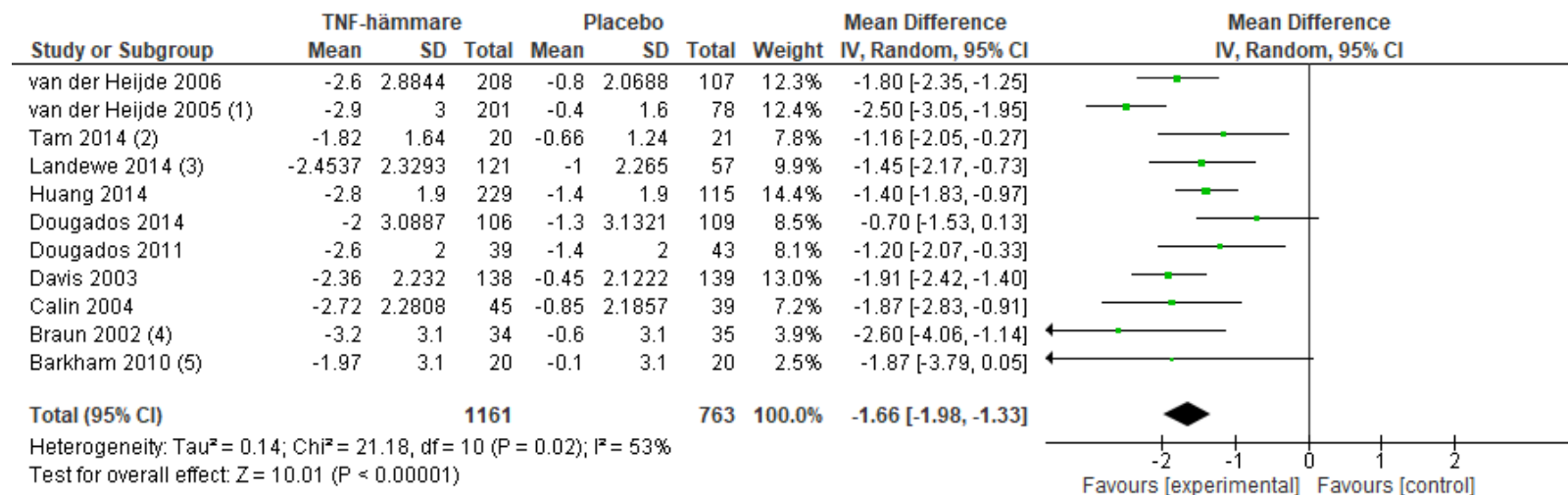
## Jämförelse med konventionella syntetiska DMARD:s

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier), samt [referens]	Effekt eller risk i kontrollgruppen	Absolut effekt eller risk	Relativ effekt	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
BASDAI (skala 0-10)	566 (2) [18, 19]	Spännvidd medelvärdet i kontrollgrupp vid uppföljning: Spännvidd i kontrollgrupp vid uppföljning: 3,94 till 4,4	MD: 1,24 till 1,4 skalsteg förbättring från baslinjen jämfört med kontroll	Relativ procentuell förändring -31% till -43%	Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)	Tillförlitlighet (-1) och överförbarhet (-1).	Brister i tillförlitlighet (ena studien open-label som kan ge bedömningsbias med patientskattade utfall) och överförbarhet (blandad population).  I Braun används VAS i mm för BASDAI, här anges värdet i cm. Avsaknad av spridningsmått gör att studieresultaten ej sammanvägts.
EQ-5D (skala 0-1)	76 (1) [18]	Medelvärde i kontrollgrupp vid uppföljning: 0,7	MD: 0,1 skalsteg förbättring från baslinjen jämfört med kontroll		Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)	Tillförlitlighet (-1) och överförbarhet (-2).	Endast en enskild open-label-studie med patientskattade utfall och blandad population.
BASFI (skala 0-10)	566 (2) [18, 19]	Spännvidd medelvärdet i kontrollgrupp vid uppföljning: 3,3 till 3,9	MD [95% KI]: -1,11 [-1,52 till -0.69] Skillnad mellan behandlingar vid uppföljning		Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)	Tillförlitlighet (-1) och överförbarhet (-1).	I Braun används VAS i mm för BASFI, här anges värdet i cm. Förändring från baslinjen ej rapporterat, dock är baslinjenivåerna i kontroll/interventionsarm i respektive studie jämförbara.

## Meta-analyser

Jämförelse: Tillägg av TNFi till grundbehandling med tillägg av placebo till grundbehandling

BASDAI



### Footnotes

(1) SD skattat från IQR

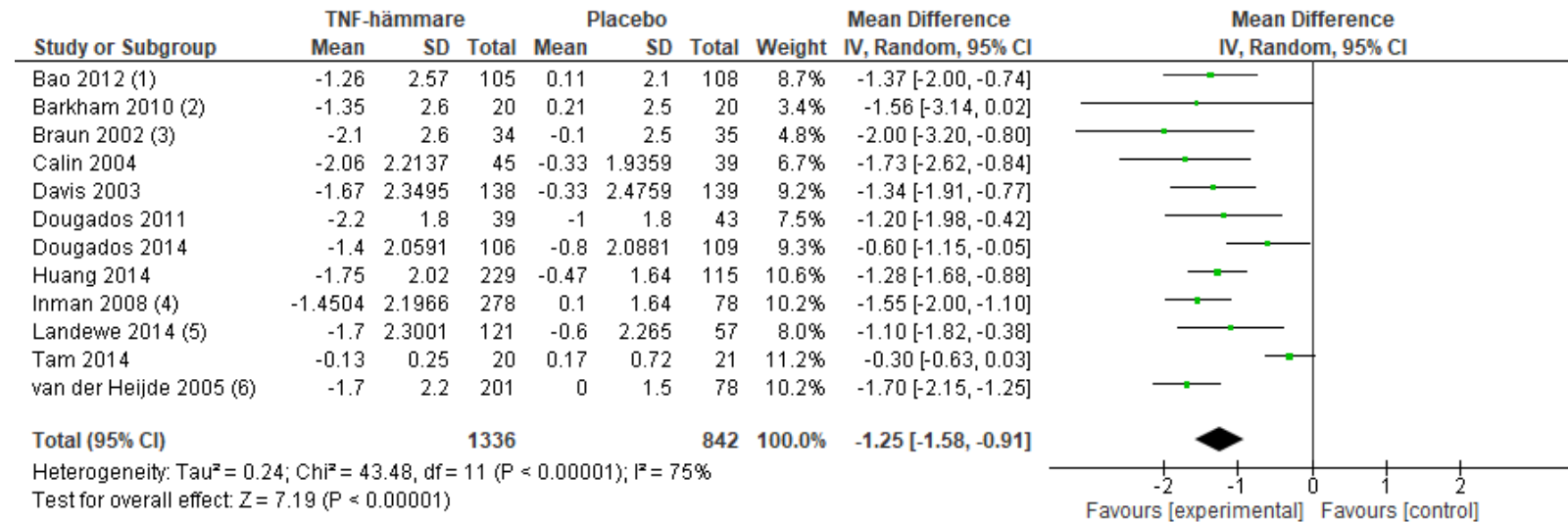
(2) Antal patienter hämtat från originalpublikation

(3) Interventionsarmarna poolade (200mg och 400mg)

(4) SD ej rapporterat, högsta SD från övriga har använts som konservativt antagande

(5) SD ej rapporterat, högsta SD från övriga har använts som konservativt antagande

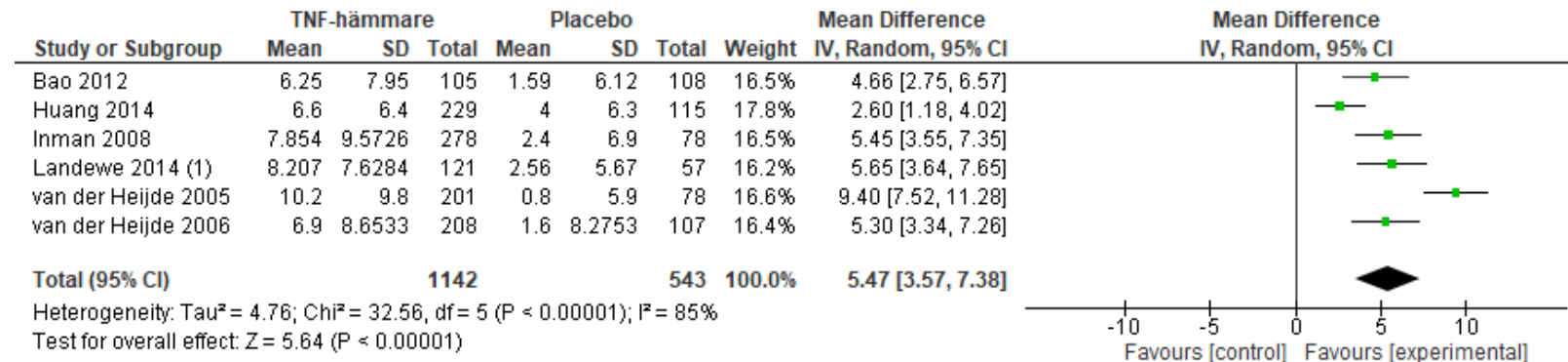
BASFI



Footnotes

- (1) Antal patienter hämtat från originalpublikation
- (2) SD ej rapporterat, högsta SD från övriga har använts som konservativt antagande
- (3) SD ej rapporterat, högsta SD från övriga har använts som konservativt antagande
- (4) SD uppskattat från IQR. Interventionsarmarna poolade (50mg och 100mg)
- (5) Interventionsarmarna poolade (200mg och 400mg)
- (6) SD skattat från IQR

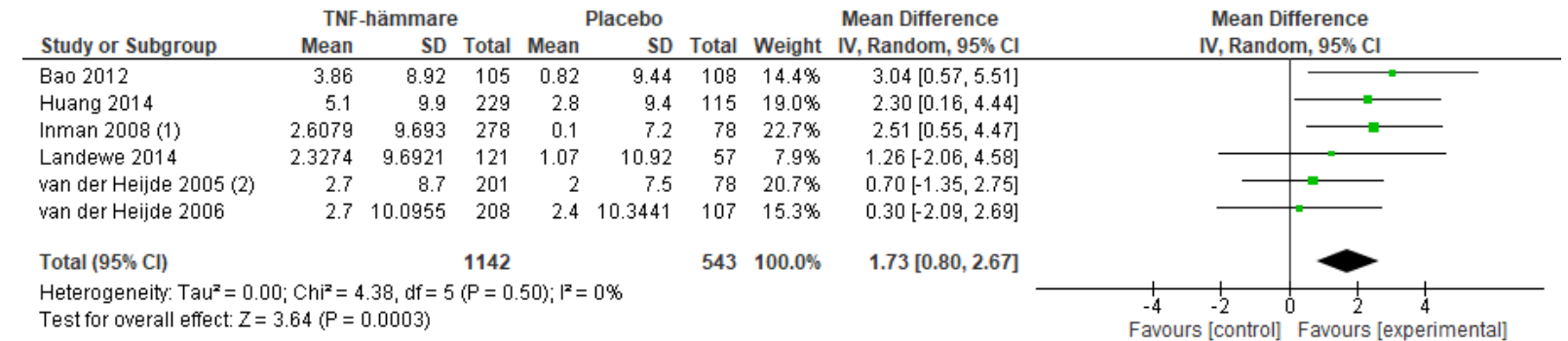
SF-36 fysisk



Footnotes

(1) Interventionsarmarna poolade (200mg och 400mg)

SF-36 mental



Footnotes

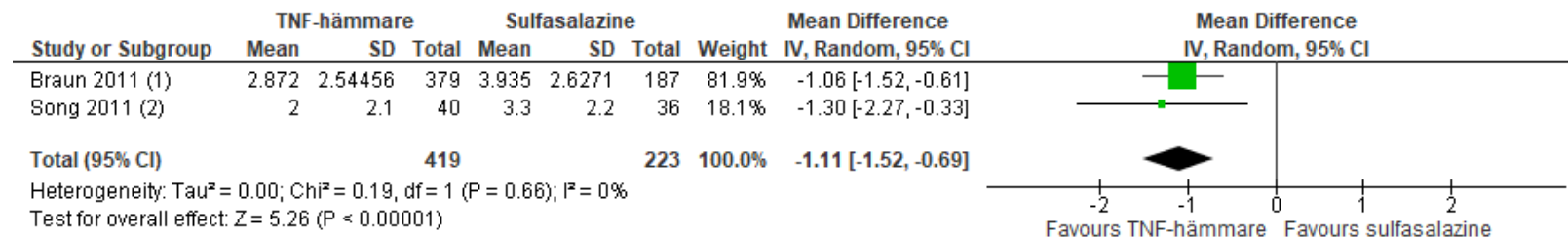
(1) SD skattat från IQR. Interventionsarmar poolade (50mg och 100mg)

(2) SD skattat från IQR.

### Jämförelse: TNF-hämmare med DMARD:s (enbart Sulfasalazin jämfört med etanercept, två studier)

BASDAI (ingen metaanalys har utförts då relevanta spridningsmått saknas)

BASFI



**Footnotes**

(1) Effektdata vid uppföljning

(2) Effektdata vid uppföljning



## Litteratursökning

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2019-05-24

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) vid ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>Tillstånd:</b> Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID			
<b>Åtgärd:</b> Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi			
1.	MeSH	Spondylarthritis[MeSH:NoExp] OR Spondylarthropathies[Mesh:NoExp] OR Spondylitis, Ankylosing[MeSH]	16671
2.	FT	ankylosing spondyl*[tiab] OR ankylosis spondyl*[tiab] OR Bechterev*[tiab] OR Bechterew*[tiab] OR spinal ankylosis[tiab] OR spondylarthr*[tiab] OR spondyloarthr*[tiab] OR spondylitis ankylopoietica*[tiab] OR vertebral ankylosis*[tiab] OR (spondylitis[tiab] AND ankylosing[tiab])	19525
3.		1 OR 2	22899
4.	MeSH/FT	"Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "anti-TNF"[tiab] OR anti-tumour necrosis factor*[tiab]	23488
5.	MeSH/FT	("Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor"[Mesh] OR tumor necrosis factor*[tiab] OR TNF[tiab] OR TNFs[tiab] OR TNFa*[tiab] OR tnf-a*[tiab]) AND (inhibitor*[tiab] OR blocker*[tiab] OR antagonist*[tiab])	60245
6.	MeSH	"Adalimumab"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "Infliximab"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR Adalimumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Infliximab[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab]	21968
7.		4 OR 5 OR 6	87085
8.		3 AND 7	3170
9.		8 AND Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2018/01/01.	<b>13</b>
10.	FT	8 AND (((systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR literature review[tiab]) NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2018/01/01.	<b>14</b>
11.		8 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial AND Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2014/01/01.	<b>85</b>
12.	FT	8 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb]) AND Filters activated: Publication date from 2014/01/01	<b>50</b>

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2019-05-24

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) vid ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
<b>Tillstånd:</b> Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID			
<b>Åtgärd:</b> Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi			
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Spondylarthritis] this term only	142

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2019-05-24

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) vid ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

2.	MeSH	MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] this term only	28
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	594
4.	FT/TI, AB, KW	((ankylosing NEXT spondyl*) OR (ankylosis NEXT spondyl*) OR Bechterev* OR Bechterew* OR "spinal ankylosis" OR spondylarthr* OR spondyloarthr* OR (spondylitis NEXT ankylopoietica*) OR (vertebral NEXT ankylosis*) OR (spondylitis AND ankylosing)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2247
5.		1 OR 2 OR 3 OR 4	2248
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	596
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - AI]	15
8.	FT/TI, AB, KW	("anti-TNF" OR (anti NEXT tumour NEXT necrosis NEXT factor*)):ti,ab,kw	2060
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factors] in all MeSH products	3305
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Receptors, Tumor Necrosis Factor] explode all trees	1163
11.	FT/TI, AB, KW	((tumor NEXT necrosis NEXT factor*) OR TNF OR TNFs OR TNFa* OR tnf- $\alpha$ *):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15473
12.		9 OR 10 OR 11	16052
13.	FT/TI, AB, KW	(inhibitor* OR blocker* OR antagonist*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127915
14.		12 AND 13	4090
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	565
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	122
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	643
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	649
19.	FT/TI, AB, KW	(adalimumab OR "certolizumab pegol" OR etanercept OR golimumab OR infliximab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6562
20.		6 OR 7 OR 8 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	14021
21.		5 AND 20	1029
22.		21 AND Cochrane Reviews AND Custom date range: 01/01/2018 to 24/05/2019.	CDSR: 0
23.		21 AND Trials AND Custom year range: 2014 to 2019.	Central: <b>584</b>

## Referenser

1. Hellgren, K, Dreyer, L, Arkema, EV, Glintborg, B, Jacobsson, LT, Kristensen, LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1):105-11.

2. Fagerli, KM, Kearsley-Fleet, L, Mercer, LK, Watson, K, Packham, J, Symmons, DPM, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumour-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(1):80-5.
3. Maxwell, LJ, Zochling, J, Boonen, A, Singh, JA, Veras, MM, Tanjong Ghogomu, E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (4):CD005468.
4. Corbett, M, Soares, M, Jhuti, G, Rice, S, Spackman, E, Sideris, E, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016; 20(9):1-334, v-vi.
5. Bao, C, Huang, F, Khan, MA, Fei, K, Wu, Z, Hsia, EC. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: week 24 safety and efficacy results from a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64.
6. Barkham, N, Coates, LC, Keen, H, Hensor, E, Fraser, A, Redmond, A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(11):1926-8.
7. 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.
8. 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.
9. Davis, JC, Jr., Van Der Heijde, D, 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.
10. Dougados, M, Braun, J, Szanto, S, Combe, B, Elbaz, M, Geher, P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5):799-804.
11. Dougados, M, van der Heijde, D, Sieper, J, Braun, J, Maksymowych, WP, Citera, G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(8):2091-102.
12. Huang, F, Gu, J, Zhu, P, Bao, C, Xu, J, Xu, H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(3):587-94.
13. Inman, RD, Davis, JC, Jr., Heijde, D, Diekman, L, Sieper, J, Kim, SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing

- spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11):3402-12.
14. Landewe, R, Braun, J, Deodhar, A, Dougados, M, Maksymowych, WP, Mease, PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):39-47.
  15. Tam, LS, Shang, Q, Kun, EW, Lee, KL, Yip, ML, Li, M, et al. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis-a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53(6):1065-74.
  16. van der Heijde, D, Da Silva, JC, Dougados, M, Geher, P, van der Horst-Bruinsma, I, Juanola, X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(12):1572-7.
  17. 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.
  18. Song, IH, Hermann, K, Haibel, H, Althoff, CE, Listing, J, Burmester, G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(4):590-6.
  19. Braun, J, van der Horst-Bruinsma, IE, Huang, F, Burgos-Vargas, R, Vlahos, B, Koenig, AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(6):1543-51.
  20. Deodhar, A, Reveille, JD, Harrison, DD, Kim, L, Lo, KH, Leu, JH, et al. Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study. *J Rheumatol.* 2018; 45(3):341-8.
  21. Sieper, J, Rudwaleit, M, Lenaerts, J, Wollenhaupt, J, Myasoutova, L, Park, SH, et al. Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55(11):1946-53.
  22. Song, IH, Weiss, A, Hermann, KG, Haibel, H, Althoff, CE, Poddubnyy, D, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(6):823-5.

Rad: S3:9

Tillstånd: Axial spondylartrit med otillräcklig effekt av cox-hämmare

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: IL17-hämmare

Prioritet

Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering

Åtgärden har en måttlig effekt på sjukdomsaktivitet, och tillståndets svårighetsgrad är stor till mycket stor. Dessutom finns få alternativa åtgärder.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Inflammatorisk ryggsjukdom (spondylartrit) är ett samlingsbegrepp för flera olika kroniska sjukdomstillstånd (exempelvis ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit och isolerad sakroilit) där inflammation påverkar och ger smärta i ryggens leder och ligament (inflammatorisk ryggsmärta), ibland påverkas även perifera leder eller andra organ. Vid påverkan av ryggen benämns tillståndet *axial* spondylartrit. Sjukdomen förvärras med tiden, med tilltagande smärta och stelhet, och kan med tiden ge strukturella förändringar och skelettförändringar i rygg och höft. När inskränkt rörlighet i ryggen samt strukturella förändringar (vanligen i sakroiliakalederna) har uppstått benämns sjukdomen ankyloserande spondylit (AS, tidigare Bechterews sjukdom). I tidigare stadier av sjukdomen, innan strukturella förändringar syns med röntgen, benämns sjukdomen icke-radiografisk axial spondylartrit. Grundbehandlingen består av träning och behandling med cox-hämmare för att minska smärta och stelhet.

Åtgärden avser behandling med IL-17-hämmare (som monoterapi eller som tillägg till grundbehandling) som har förmågan att dämpa den inflammatoriska processen och förhindra strukturell vävnadsskada.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Hos personer med axial spondylartrit som har otillräcklig effekt av cox-hämmare ger 16 veckors behandling med IL17-hämmare jämfört med placebo

- troligen 47% högre sannolikhet att uppnå respons med 19 fler per 100 behandlade patienter som uppnår ASAS20 (RR=1,5; 95% KI 1,3 till 1,7) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen 1,1 skalsteg större förbättring av sjukdomsaktivitet (BASDAI MD=-1,1; 95% KI -1,4 till -0,7) (måttlig tillförlitlighet)
- troligen 1,1 skalstegs större förbättring av funktion (BASFI MD=-1,1; 95% KI -1,3 till -0,8) (måttlig tillförlitlighet)

- troligen 3,5 skalstegs större förbättring av fysisk livskvalitet (SF-36 MD= 3,5; 95% KI 2,6 till 3,5) (måttlig tillförlitlighet).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av IL17-hämmare på radiografisk progression enligt mSASSS hos patienter med axial spondylartrit.

#### Kommentar

Sammantaget bedöms de observerade effekterna av IL-17-hämmare vara kliniskt relevanta. Inga statistiskt relevanta skillnader i responsen mellan TNFI-naiva och TNFI-erfarna (patienter som funnits intoleranta mot, eller inte svara inadekvat på, tidigare TNFI-behandling) patienter observerades. Eftersom de granskade studierna inte inkluderade TNFI-erfarna patienter med nr-axSpA, är effektstorleken i denna subgrupp mer osäker.

I placebogruppen, liksom i interventionsgruppen, har en majoritet av de ingående patienterna grundbehandling med cox-hämmare. Studierna inkluderar även mindre andelar av patienter som grundbehandlas med konventionella DMARD eller glukokortikoider.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Behandling med IL17-A hämmarna ixekizumab och secukinumab medför en ökad risk för infektioner av mild grad, allvarliga infektioner är ovanligare. Reaktionen på stickstället i form av rodnad och smärta förekommer också. Allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi har rapporterats i sällsynta fall. För övrig information om biverkningar se Fass.se.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt från 2017 med hög kvalitet [1], som inkluderade två randomiserade kontrollerade fas 3 studier, MEASURE 1 [2] och MEASURE 2 [3]. Båda dessa studier ingår även i EULARS senaste uppdatering av sina rekommendationer vid behandling av spondylartrit [4, 5] MEASURE 1 och 2 utvärderade olika dosvarianter av sekukinumab jämfört med placebo upp till 16 veckor. I översikten av Ungprasert och medarbetare redovisades endast ASAS20 för gruppen som är naiva för TNF-hämmare [1]. Data för andra utfall har hämtats från originalartiklarna. I en kompletterande sökning till och med oktober 2018 identifierades ytterligare två stycken fas 3 studier, MEASURE 3 [6] och MEASURE 4 [7]. Efter att huvudanalyserna i MEASURE 1 och 2 publicerats har det kommit ytterligare publikationer av dessa studier. Bland annat handlar dessa om långtidsuppföljningar (placebokontroll finns endast upp till 16 veckor för alla studier) och patientrelaterade utfall.

Deltagarna i MEASURE 1 har kontinuerligt följts i 3 år (156 veckor) [8-10]. Resultaten visar på bibehållen effekt och säkerhet av att få 150 mg sekukinumab var fjärde vecka både bland de som är naiva för TNF-hämmare som de som är intoleranta eller har inadekvat respons för TNF-hämmare. De som fick den lägre dosen på 75 mg visade dock något sämre effekt vid 3 år. Progression av ryggradsförändringar mätt med mSASSS var små efter radiologisk undersökning vid 104 veckor i MEASURE 1, men behöver följas upp med kontrollerade studier på längre sikt [9].

Deltagarna i MEASURE 2 har också följts kontinuerligt i 3 år [11-13]. Bi-behållen effekt ses även i denna studie för dosen 150 mg medan dosen 75 mg visade något sämre effekt efter 3 år jämfört med uppföljning vid 1 år. MEASURE 3 har följt deltagarna i 1 år och är en internationell multicenterstudie [6]. I denna studie testades en högre dos (300 mg) förutom den tidigare testade dosen (150 mg). Effekterna var likvärdiga de som visats i de tidigare studierna oberoende av dos. Biverkningarna var inte heller fler eller allvarligare för den högre dosen. Den fjärde MEASURE studien utvärderade effekterna av 150 mg sekukinumab med eller utan en initial dos [7]. Studien har följt deltagarna i 2 år. I denna studie var placebo svaret högre än förväntat och kan bero på att både behandlare och patienter blivit medvetna om de positiva resultat som setts i de tidigare studierna kring sekukinumab. Eftersom studien designats utifrån tidigare resultat blev den underdimensionerad och den statistiska styrkan är därmed för låg.

Två äldre relevanta systematiska översikter identifierades, men ingår inte i detta underlag. Översikten av Chen och medarbetare inkluderade en fas 2 studie av sekukinumab jämfört med placebo [14] och översikten av Betts och medarbetare inkluderade MEASURE 1 och 2 [15].

En uppdaterad litteratursökning som omfattade tillståndet axial spondylartrit genomfördes i september 2020. I relevansbedömningen identifierades 4 studier, två på patienter med radiografisk axial spondylartrit (COAST-V och COAST-W) [16, 17] och två på patienter med icke-radiografisk spondylartrit (PREVENT och COAST-X) [18, 19], som inkluderades i granskningen. Endast de utfall som ingick i den ursprungliga granskningen inkluderades i uppdateringen. I de nyttillkomna studierna har effekten av ixekizumab eller secukinumab utvärderats under 16 veckors placebokontrollerade perioder, vilka följdes av öppna långtidsuppföljningar. Granskningen avser den placebokontrollerade perioden.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det saknas information om effekter av IL-17-hämmare jämfört med behandling med cox-hämmare, konventionella syntetiska DMARD:s eller kortikosteroider.

Patientrelaterade utfallsmått som till exempel funktion har inte systematiskt redovisats i studierna. MEASURE 1 har redovisat funktionsnedsättning med BASFI och trötthet med FACIT-F [10]. MEASURE 2 har redovisat effekt av sekukinumab på trötthet (FACIT-F) och sömnkvalitet (fråga 5 i ASQoL) [16]. Från COAST-X-studien [18] har enbart responsmättet ASAS40 redovisats, ASAS20 ska enligt uppgift redovisas i kommande publikation.

Det saknas långtidsuppföljning av behandlingen med IL17-hämmare jämfört med placebo. I studierna som ingår i underlaget följs patienterna upp efter 16 veckor. Först efter 12 veckor brukar behandlingen visa resultat vilket gör att uppföljningstiden på 16 veckor är kort. Samtidigt är det av etiska skäl svårt att ha längre uppföljningstider när ett läkemedel jämförs med placebo. I två av studierna har patienter följts upp till 3 år men då har även placebo-gruppen fått behandling med IL17-hämmare varför en jämförelse inte kan göras.

## Hälsoekonomisk bedömning

- Inget underlag identifierades i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med IL17-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av cox-hämmare.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare (Cosentyx, sekukinumab) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av axial spondylartrit. TLV:s beslut utgick från att Cosentyx efter lägre tids användning bedömdes kostnadsbesparande jämfört med ustekinumab eller TNF-hämmare. Det är osäkert om Cosentyx är kostnadsbesparande utifrån dagens prisnivåer eftersom priserna på TNF-hämmare är lägre, men priset på Cosentyx är oförändrat, jämfört med beslutstillfället. Taltz ingår för närvarande (oktober 2020) inte i högkostnadsskyddet för indikationen axial spondylartrit.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.



## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter t.o.m februari 2018.

Resultat från kompletterande litteratursökning efter systematiska översikter och RCT:er, har gjorts mellan 2015 och oktober 2018. Ytterligare en litteratursökning för perioden oktober 2018 – februari 2020 genomfördes i februari 2020. Efter att secukinumab fått godkänd indikation även för icke-radiografisk spondylartrit, och ixekizumab fått indikation för axial spondylartrit, genomfördes ytterligare en kompletterande litteratursökning i september 2020 som omfattade även dessa indikationer. Utifrån kännedom om att ytterligare en relevant studie hade publicerades i augusti 2020, men som inte identifierades i litteratursökningen, så inkluderades även denna studie [1] i granskningen.

Beskrivning	Antal (februari - oktober 2018)	Antal (kompletterande sökning februari 2020)	Antal (kompletterande sökning september 2020)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	94	48 RCT 6 SÖ	194
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	24	2 SÖ 1 RCT	4
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	7	0	4

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons (ASAS20/40)	BASDAI	Livskvalitet	Radiografisk progression	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Ungprasert, 2017 [2]	SÖ inkl. 2 relevanta RCT (MEASURE 1 och MEASURE 2). Europeisk multicenter studier. Sökt till januari 2017	Patienter med ankyloserande spondylit (fulfilled modified NY criteria for AS) som inte svarat på NSAID och som är TNF-inhibitor naiva. Stabila doser av NSAIDs, DMARD:s och	I: Secukinumab n=271 MEASURE 1 10 mg/kg v0, v2, v4 följt av 75 mg eller 150 mg var 4:e vecka MEASURE 2	ASAS20 OR 3,45 95% KI 2,23–5,35					Låg för SÖ. Låg till medelhög för effektmått.	MEASURE 1 har hög risk för rapporteringsbias. Båda studierna har oklarheter kring randomiseringen, vilken inte

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons (ASAS20/40)	BASDAI	Livskvalitet	Radiografisk progression	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		kortikosteroider var tillåtet under behandlingen. Medelålder 41–44 år, 69–78 % män	75 eller 150 mg v1–v4 följt av samma dos var 4:e vecka  K: Placebo n=134  Uppföljning vecka 16							rapporterades om i detalj.
Baeten, 2015 [3], Braun, 2017 [4], Deodhar, 2016 [5]	MEASURE 1 Europeisk multicenterstudie, RCT	Patienter med ankyloserande spondylit (fullfilled modified NY criteria for AS) som inte svarat på NSAID och som är TNF-inhibitor naiva eller TNF-inhibitor inadekvat respons/intoleranta. Stabila doser av NSAIDs, DMARD:s och kortikosteroider var tillåtet under behandlingen. Medelålder 41–43 år, 69–70 % män	I1: 10 mg/kg v0, v2, v4 följt av 150 mg var 4:e vecka I2: 10 mg/kg v0, v2, v4 följt av 75 mg var 4:e vecka K: Placebo  Uppföljning 16v	<b>ASAS20</b> Naiva och Inadekv/intol I1: 61% (76/125) I2: 60% (74/124) K: 29% (35/122)	Naiva och inadekv/intol Medelskillnad från baslinjen (SE) I1: -2,32 (0,17) I2: -2,34 (0,18) K: -0,59 (0,18)  Naiva I1: -2,7 (0,2) I2: -2,6 (0,2) K: -0,7 (0,2)  Inadekv/intol I1: -1,7 (0,3)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SE) I1: 5,57 (0,59) I2: 5,64 (0,60) K: 0,96 (0,61)  Naiva I1: 6,9 (0,6) I2: 6,1 (0,7) K: 1,3 (0,7)  Inadekv/intol I1: 3,6 (1,2) I2: 6,5 (1,2) K: 2,0 (1,3)	<b>msASSS</b> Medelskillnad från baslinjen (SD) I1: 0,30 (1,94) I2: 0,31 (3,04) K: 0,54 (2,45)  Uppföljning vid 104v Placeboswitchers – kontrollgruppen fick placebo i 16v där efter	<b>BASFI</b> Baslinjen Naiva och Inadekv/intol I1: 5,6 (2,2) I2: 5,4 (2,2) K: 5,8 (2,0)  Medelskillnad från baslinjen (SE)  Naiva och Inadekv/intol I1: -1,8 (0,2) I2: -1,7 (0,2) K: -0,4 (0,2)	Låg till medelhög	Hög risk för rapporteringsbias. Oklarheter finns kring randomiseringen, vilken inte rapporterades om i detalj.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons (ASAS20/40)	BASDAI	Livskvalitet	Radiografisk progression	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
					I2: -2,2 (0,3) K: -0,7 (0,3)		an- tingen 150 mg eller 75 mg se- kukinum ab			
Sieper, 2017 [6], Deodhar, 2018 [7]	MEASURE 2 Europeisk multicenterstudie, RCT	Patienter med ankyloserande spondylit (fulfilled modified NY criteria for AS) som inte svarat på NSAID och som är TNF-inhibitor naiva eller TNF-inhibitor inadekvat respons/intoleranta. Stabila doser av NSAIDs, DMARD:s och kortikosteroider var tillåtet under behandlingen. Medelålder 44 år, 64–78 % män	I1: 150 mg v1–v4 följt av samma dos var 4:e vecka I2: 75 mg v1–v4 följt av samma dos var 4:e vecka K: Placebo  Uppföljning 16v	<b>ASAS20</b> Naiva I1: 68,2% (30/44) I2: 51,1% (23/45) K: 31,1% (14/45)  Inadekv/intol I1: 50,0% (14/28) I2: 25,0% (7/28) K: 24,1% (7/29)	Naiva I1: -2,6 (0,3) I2: -2,3 (0,3) K: -1,2 (0,3)  Inadekv/intol I1: -1,6 (0,4) I2: -1,4 (0,4) K: -0,6 (0,4)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SE)  Naiva I1: 7,5 (1,0) I2: 6,0 (1,0) K: 1,00 (1,0)  Inadekv/intol I1: 4,5 (1,2) I2: 3,6 (1,3) K: 0,3 (1,2)			Låg till medelhög	Oklarheter finns kring randomiseringen, vilken inte rapporterades om i detalj.
Paavelka, 2017 [8]	MEASURE 3 Internationell multicenterstudie, RCT	Patienter med ankyloserande spondylit (fulfilled modified NY criteria for AS) som inte svarat på NSAID och som är TNF-inhibitor	I1: 10 mg/kg v0, v2, v4 följt av 300 mg var fjärde vecka I2: 10 mg/kg v0, v2, v4 följt	<b>ASAS20</b> Naiva I1: 65% (37/57) I2: 63% (36/57) K: 39% (23/59)	Naiva I1: -3,2 (0,3) I2: -2,6 (0,3) K: -1,9 (0,3)				Låg till medelhög	Oklarheter finns generellt kring rapportering av tillvägagångssätt.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons (ASAS20/40)	BASDAI	Livskvalitet	Radiografisk progression	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		naiva eller TNF-inhibitor inadekvat respons/intoleranta. Stabila doser av NSAIDs, DMARD:s och kortikosteroider var tillåtet under behandlingen. Medelålder 42–43 år, 53–66 % män	av 150 mg var fjärde vecka K: Placebo  Uppföljning 16v	Inadekv/intol I1: 47,4% (9/19) I2: 41,2% (7/17) K: 29,4% (5/17)	Inadekv/intol I1: -1,8 (0,6) I2: -2,2 (0,6) K: -0,9 (0,6)					
Kivitz, 2018 [9]	MEASURE 4 Internationell multicenterstudie, RCT	Patienter med ankyloserande spondylit (fullfilled modified NY criteria for AS) som inte svarat på NSAID och som är TNF-inhibitor naiva eller TNF-inhibitor inadekvat respons/intoleranta. Stabila doser av NSAIDs, DMARD:s och kortikosteroider var tillåtet under behandlingen. Medelålder 41–44 år, 65–71 % män	I1: 150 mg v1–v4 följt av samma dos var 4:e vecka I2: Placebo v1–4 följt av 150 mg var 4:e vecka K: Placebo  Uppföljning 16v	<b>ASAS20</b> Naiva I1: 60% (51/85) I2: 62,5% (53/85) K: 49,4% (41/83)  Inadekv/intol I1: 58,1% (18/31) I2: 59,4% (19/32) K: 41,2% (14/34)	Naiva I1: -2,54 (0,23) I2: -2,65 (0,23) K: -2,00 (0,23)  Inadekv/intol I1: -2,08 (0,42) I2: -2,42 (0,42) K: -1,57 (0,40)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SE) Naiva I1: 6,74 (0,80) I2: 7,69 (0,81) K: 5,24 (0,82)  Inadekv/intol I1: 5,21 (1,28) I2: 6,54 (1,28) K: 3,95 (1,21)			Låg till medelhög	Oklarheter finns generellt kring rapportering av tillvägagångssätt. Placebo-svaret var högre än förväntat för alla utfall, vilket innebar att studien inte har tillräcklig statistisk styrka. Det spekuleras om orsaken till det höga placebo-svaret kan vara att

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons (ASAS20/40)	BASDAI	Livskvalitet	Radiografisk progression	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
van der Heijde [10] COAST-V	Internationell multicenterstudie, RCT	Vuxna patienter (medelålder 42 år) med radiografisk axial spondylartrit (ASAS-kriterium), inadekvat respons/intolerans mot cox-hämmare, och utan tidigare behandling med bDMARD. Cox-hämmare hos 91% placebo, 92% adalimumab, 95% ixekizumab Q2W och 89% Q4W, konventionella DMARD hos cirka 4%.	16 veckors dubbelblind behandling med: <b>I1</b> (n=83):80 mg ixekizumab varannan vecka (Q2W) <b>I2</b> (n=81): 80 mg ixekizumab var fjärde vecka (Q4W) <b>I3</b> (n=90): 40 mg adalimumab varannan vecka (Q2W) <b>K</b> (n=87): Placebo	<b>ASAS20</b> I1: 69% (57 av 83) I2: 64% (52 av 81) I3: 59% (53 av 90) K: 40% (35 av 87)  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	(BASDAI ej rapporterat)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: 7,97±0,77 I2: 7,70 ±0,78 I3: 6,90±0,73 K: 3,64±0,75  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	mSASSS ej rapporterat (enbart SPARC C för ryggen och S-leder)	<b>BASFI</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: -2,43±0,22 I2: -2,39±0,22 I3: -2,14±0,21 K: -1,16±0,22  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	Låg	I studien observeras en hög response i placeboarmen, detta kommenterades att vara i likhet med andra studier på secukinumab och certolizumab pegol.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons (ASAS20/40)	BASDAI	Livskvalitet	Radiografisk progression	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Deodhar [11] COAST-W	Internationell multicenterstudie, RCT	Vuxna patienter (medelålder 46 år) med radiografisk axial spondylartrit (ASAS-kriterium) och inadekvat respons på, eller intolerans mot, 1-2 TNFi. Cox-hämmare hos 81% placebo, 72% ixekizumab Q2W och 75% ixekizumab Q4W.	16 veckors dubbelblind behandling med: <b>I1</b> (n=98): 80 mg ixekizumab varannan vecka (Q2W) <b>I2</b> (n=114): 80 mg ixekizumab var fjärde vecka (Q4W) <b>K</b> (n=104): Placebo	<b>ASAS20</b> I1: 47% (46 av 98) I2: 48% (55 av 114) K: 30% (31 av 98)  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	<b>BASDAI</b> Medelförändring från baslinjen±SE <b>I1</b> : -2,1±0,2 <b>I2</b> : -2,2±0,2 <b>K</b> : -0,9±0,2  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: 6,1±0,8 I2: 6,6±0,8 K: 1,4±0,8  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	mSASSS ej rapporterat (enbart SPARC C för rygg)	<b>BASFI</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: -1,9±0,3 I2: -1,7±0,2 K: -0,6±0,2  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	Låg	
Deodhar [1] PREVENT	Internationell multicenterstudie, RCT	Vuxna patienter (medelålder 39 år) icke-radiografisk spondylartrit (ASAS kriterium utan radiologisk kriterium enligt mNY). Cox-hämmare hos 83% av deltagarna, konventionella DMARD hos < 16%. Cirka 90% TNFi-naiva patienter.	16 veckors dubbelblind behandling med: I1 (n=185): 150 mg secukinumab var fjärde vecka efter en föregående laddningsperiod* på 4 veckor I2 (n=186): 150 mg secukinumab var	<b>ASAS20</b> I1: 57% (105 av 185) I2: 58% (107 av 186) K: 46% (85 av 186)  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	<b>BASDAI</b> Medelförändring från baslinjen±SE <b>I1</b> : -2,35±0,2 <b>I2</b> : -2,43±0,2 <b>K</b> : -1,46±0,21  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: 5,71±0,68 I2: 5,57±0,69 K: 2,93±0,71  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	mSASSS rapporteras ej	<b>BASFI</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: -1,75±0,2 I2: -1,64±0,2 K: -1,01±0,21  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	Låg	*Under laddningsperioden fick patienterna 150 mg secukinumab varje vecka.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons (ASAS20/40)	BASDAI	Livskvalitet	Radiografisk progression	Funktion	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			fjärde vecka utan en föregående laddningsperiod* på 4 veckor  K (n=186): Placebo							
Deodhar [12] COAS T-X	Internationell multicenterstudie, RCT	Vuxna patienter (medelålder 40 år) icke-radiografisk spondylartrit (ASAS kriterium utan radiologisk kriterium enligt mNY) och inadekvat respons på, eller intolerans mot, cox-hämmare. Cox-hämmare hos 91% placebo, 84% ixekizumab Q4W och 93% ixekizumab Q2W, övriga konventionella DMARD eller glucocorticoider hos <20%.	16 veckors dubbelblind behandling med: I1 (n=102): 80 mg ixekizumab varannan vecka (Q2W) I2 (n=96): 80 mg ixekizumab var fjärde vecka (Q4W) K (n=105): Placebo	<b>ASAS40</b> I1: 40% (41 av 102) I2: 35% (34 av 96) K: 19% (20 av 105)  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	<b>BASDAI</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: -2,52±0,22 I2: -2,18±0,22 K: -1,51±0,22  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: 7,96±0,8 I2: 8,06±0,81 K: 5,21±0,8  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	mSASSS ej rapporterat (enbart SPARC C S-leder)	<b>BASFI</b> Medelförändring från baslinjen±SE I1: -2,28±0,23 I2: -2,01±0,23 K: -1,34±0,23  (Signifikanta effekter jämfört med placebo)	Låg	ASAS20 kommer enligt uppgift i artikeln publiceras på annan plats.

## Summering av effekt och evidensstyrka

TNF-naiva och TNF-erfarna (patienter som haft inadekvat respons på, eller är intoleranta mot, TNF-hämmare)

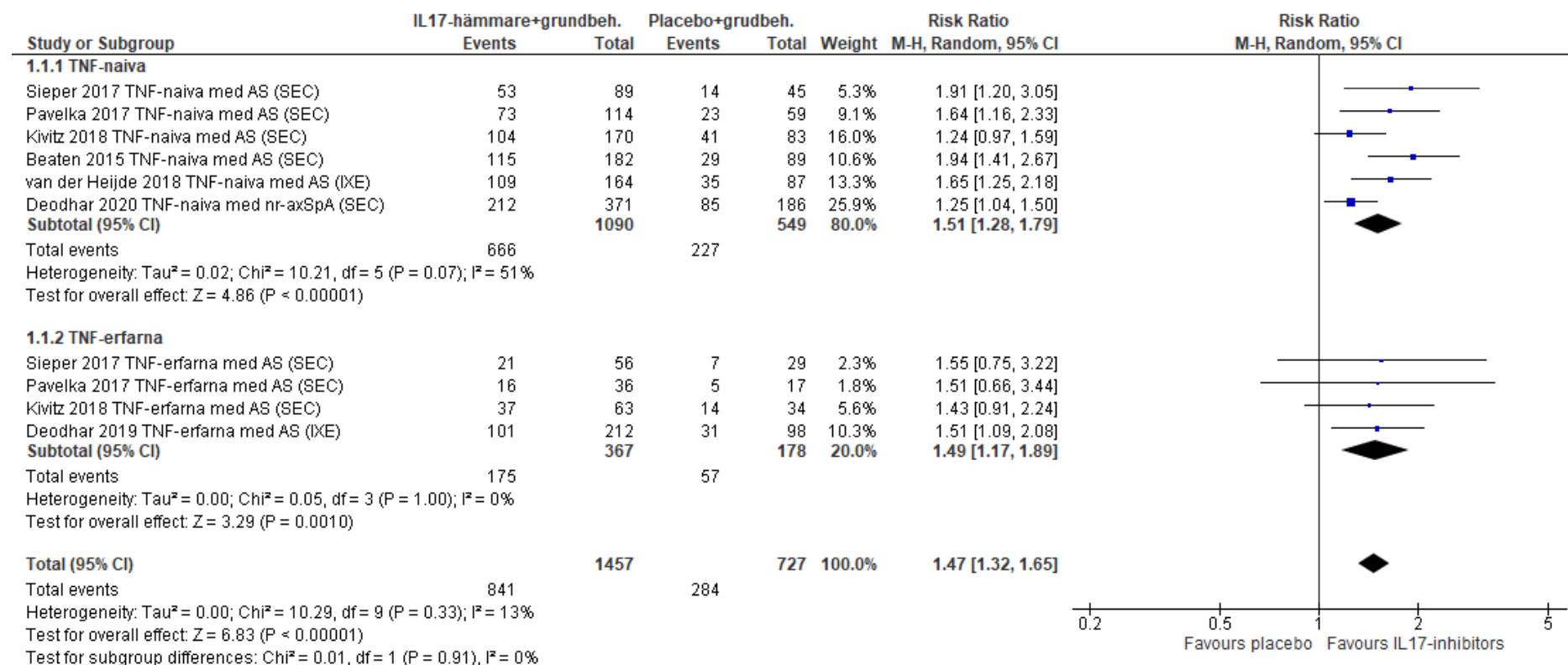
Effektmått (utfall efter 16 veckor)	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt [95% KI]	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Respons: ASAS20	2184 (7) [1, 3, 6, 8-11]	39 av 100 uppnår ASAS20	19 fler per 100 uppnår ASAS20 i interventionsgruppen	RR 1,47 [1,35 till 1,65] (47% högre sannolikhet att uppnå ASAS20 med IL17-hämmare jämfört med placebo)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Avdrag för smärrebrister (-1) avseende överförbarhet och intressekonfliktbias. <sup>1</sup>	I sammanvägningen har utfallet vid olika doseringar slagits samman.
Sjukdomsaktivitet: Förändring i BASDAI	1851 (7) {Bænten, 2015 #31;Sieper, 2017 #27;Pavelka, 2017 #19;Kivitz, 2018 #253;Deodhar, 2020 #3;Deodhar, 2019 #15;Deodhar, 2020 #248;van der Heijde, 2018 #14}	Medelförändring från baslinjen [95% KI]: -1,32 [-1,66 till -0,98] (Störst till minst): -2 till -0,7	MD[95% KI]: -1,07 [-1,4 till -0,73]  (Skillnad i medelförändring från baslinjen)	-	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Avdrag för smärrebrister (-1) avseende överförbarhet och intressekonfliktbias. <sup>1</sup>	I sammanvägningen har utfallet vid olika doseringar slagits samman
Funktion: Förändring av BASFI	1674 (5) [1, 3, 10-12]	Medelförändring från baslinjen [95% KI]: -0,87 [-1,05 till -0,68]  - (Störst till minst): -1,34 till -0,6	MD[95% KI]: -1,06 [-1,33 till -0,79]  (Skillnad i medelförändring från baslinjen)	-	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Avdrag för smärrebrister (-1) avseende överförbarhet och intressekonfliktbias. <sup>1</sup>	I sammanvägningen har utfallet vid olika doseringar slagits samman
Livskvalitet: Förändring i SF-36, fysisk komponent	2040 (7) [1, 5, 6, 9-12]	Medelförändring från baslinjen [95% KI]: 3,00 [2,46, 3,54]  (Störst till minst): 5,24 till 0,3	MD[95% KI]: 3,52 [2,57 till 4,47]  (Skillnad i medelförändring från baslinjen)	-	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Avdrag för smärrebrister (-1) avseende överförbarhet och intressekonfliktbias. <sup>1</sup>	I sammanvägningen har utfallet vid olika doseringar slagits samman

<sup>1</sup>Smärrebrister: Överförbarhet (få studier med nr-axSpA-patienter, inga TNF-erfarna patienter med nr-axSpA) och intressekonfliktbias (enbart läkemedels sponsrade studier där ekonomiska intressen kopplade till studieresultatet inte kan uteslutas)

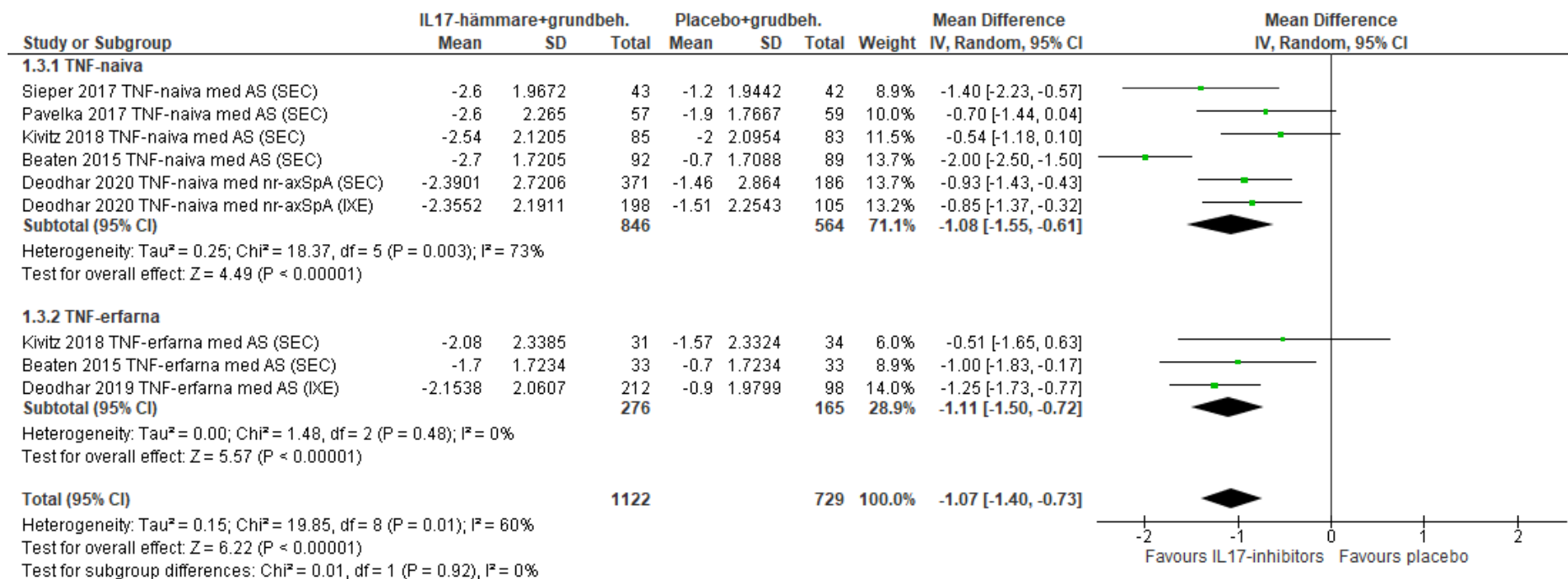


## Meta-analysis: Behandling med IL17-hämmare jämfört med placebo för patienter med axial spondylartrit (TNF-naiva och TNF-erfarna)

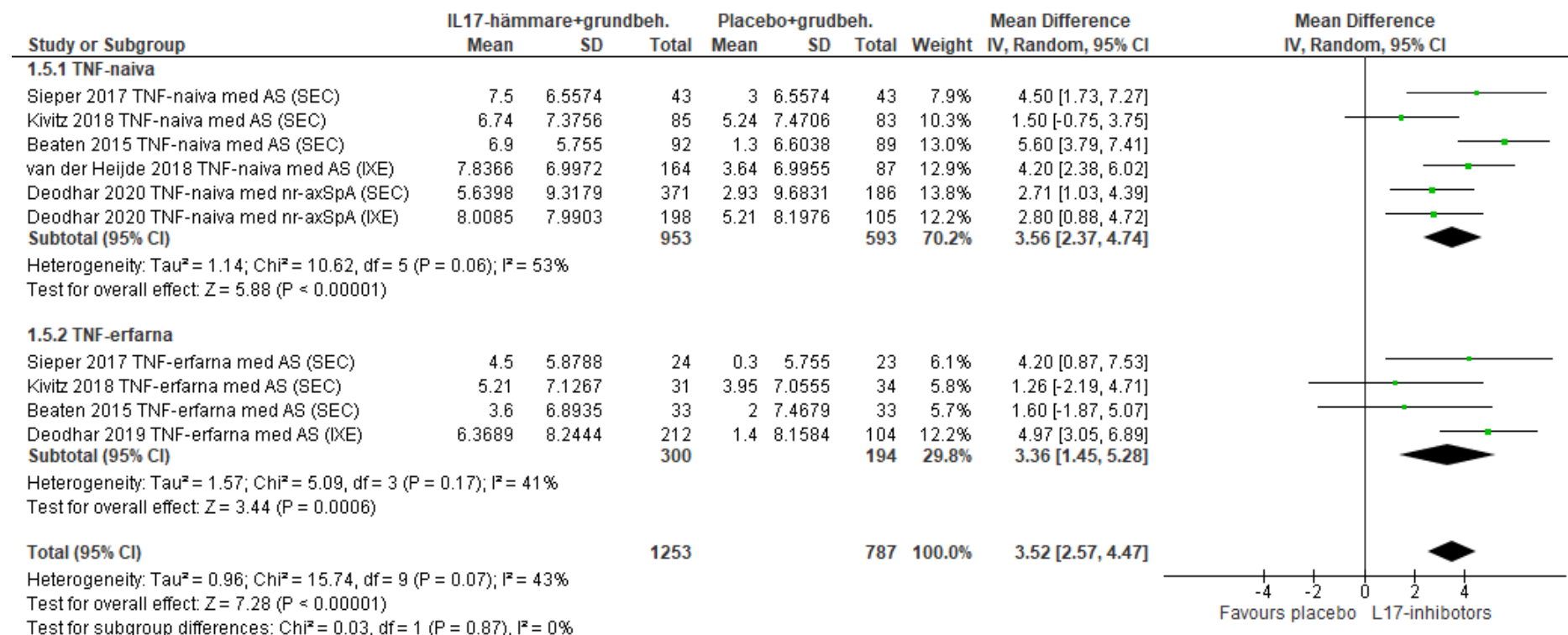
### ASAS20



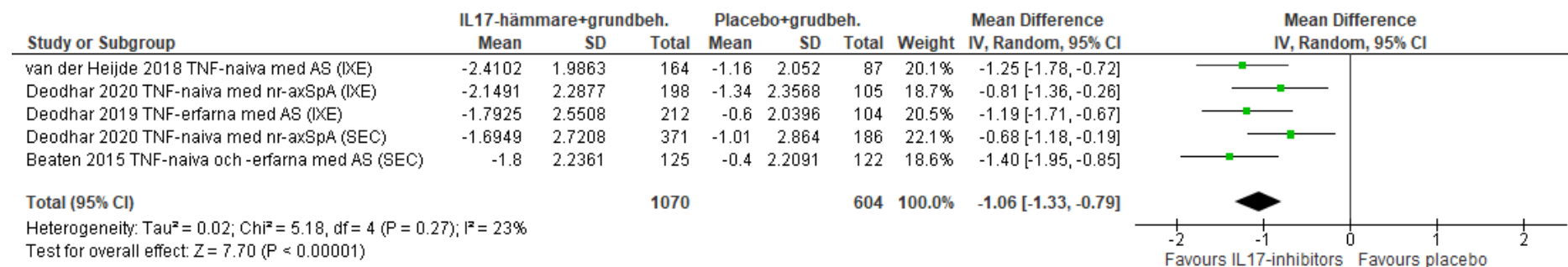
## Förändring i BASDAI



Förändring i SF-36 (fysisk komponent)



**BASFI**



## Litteratursökning

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-10-01

**Ämne:** S3:9 Patienter med Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID. Behandling med IL17-hämmare i monoterapi

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/Ft	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees OR (Ankylosing NEXT Spondylitis):ti,ab,kw	1478
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Interleukin-17] explode all trees OR (secukinumab OR IL NEXT 17* OR Interleukin NEXT 17*):ti,ab,kw	1411
3.		1 AND 2 Publication date from 2015/01/01	<b>93</b> <b>CENTRAL</b>
<b>Uppdatering 2020-02-28</b>			
4.		1 AND 2 Publication date from 2018/10/01	<b>56</b> <b>CENTRAL</b>

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-10-01

**Ämne:** S3:9 Patienter med Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID. Behandling med IL17-hämmare i monoterapi

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/Ft	"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR Ankylosing Spondylitis[tiab]	17554
2.	Mesh/FT	"secukinumab" [Supplementary Concept] OR secukinumab[tiab] OR "Interleukin-17*" [Mesh] OR IL-17*[tiab] OR IL17*[tiab] OR Interleukin 17*[tiab]	20642
3.		1 AND 2 Publication date from 2015/01/01	271
4.		Filters activated: Systematic Reviews	<b>12</b>
5.		Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>9</b>
6.		3 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	<b>7</b>
<b>Uppdatering 2020-02-28</b>			
7.		1 AND 2 Publication date from 2018/10/01	
8.		Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews	
9.		Randomized Controlled Trial	
10.		7 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2020-09-22

**Ämne:** Rörelseorganen, Nationella riktlinjer. Utökad sökning S3.9

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR Ankylosing Spondylitis[tiab]	19 263
2.	FT	nr-AxSpA[tiab] OR non-radiographic[tiab] OR nonradiographic[tiab] OR axSpA[tiab] OR SpA[tiab] OR spondylarthr*[tiab] OR spondyloarthr*[tiab] OR spondylitis[tiab]	34 914
3.		1 OR 2	37 864

4.	Mesh/FT	"secukinumab" [Supplementary Concept] OR secukinumab[tiab] OR "Interleukin-17*" [Mesh] OR IL-17*[tiab] OR IL17*[tiab] OR Interleukin 17*[tiab] OR "Ixekizumab" [Supplementary Concept] OR Ixekizumab[tiab]	26 694
5.		3 AND 4	657
6.		5 AND Filters activated: publication date from 2015-01-01, Randomized Controlled Trial	<b>31</b>

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2020-09-22

**Ämne:** Rörelseorganen, Nationella riktlinjer. Utökad sökning S3.9.

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees OR ("Ankylosing Spondylitis"):ti,ab,kw	1 980
2.	FT	(nr-AxSpA or non-radiographic or nonradiographic or axSpA or SpA or spondylarthr* or spondyloarthr* or spondylitis):ti,ab,kw	3 368
3.		1 OR 2	3 368
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Interleukin-17] explode all trees OR (secukinumab or "IL-17*" or "IL17*" or "Interleukin 17*" or Ixekizumab):ti,ab,kw	2 756
5.		3 AND 4	246
6.		5 AND Filters activated: publication date from 2015-01-01, Central	<b>216</b>

## Referenser

1. Ungprasert, P, Erwin, PJ, Koster, MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2017; 36(7):1569-77.
2. Baeten, D, Sieper, J, Braun, J, Baraliakos, X, Dougados, M, Emery, P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England journal of medicine*. 2015; 373(26):2534-48.
3. Sieper, J, Deodhar, A, Marzo-Ortega, H, Aelion, JA, Blanco, R, Jui-Cheng, T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(3):571-92.
4. Sepriano, A, Regel, A, van der Heijde, D, Braun, J, Baraliakos, X, Landewe, R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD open*. 2017; 3(1):e000396.
5. van der Heijde, D, Ramiro, S, Landewe, R, Baraliakos, X, Van den Bosch, F, Sepriano, A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(6):978-91.

6. Pavelka, K, Kivitz, A, Dokoupilova, E, Blanco, R, Maradiaga, M, Tahir, H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis research & therapy*. 2017; 19(1):285.
7. Kivitz, AJ, Wagner, U, Dokoupilova, E, Supronik, J, Martin, R, Talloczy, Z, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther*. 2018.
8. Baraliakos, X, Kivitz, AJ, Deodhar, AA, Braun, J, Wei, JC, Delicha, EM, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018; 36(1):50-5.
9. Braun, J, Baraliakos, X, Deodhar, A, Baeten, D, Sieper, J, Emery, P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(6):1070-7.
10. Deodhar, AA, Dougados, M, Baeten, DL, Cheng-Chung Wei, J, Geusens, P, Readie, A, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016; 68(12):2901-10.
11. Deodhar, A, Conaghan, PG, Kvien, TK, Strand, V, Sherif, B, Porter, B, et al. Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2-year data from the MEASURE 2 study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018.
12. Marzo-Ortega, H, Sieper, J, Kivitz, A, Blanco, R, Cohen, M, Delicha, EM, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD open*. 2017; 3(2):e000592.
13. Marzo-Ortega, H, Sieper, J, Kivitz, A, Blanco, R, Cohen, M, Martin, R, et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis care & research*. 2017; 69(7):1020-9.
14. Chen, C, Zhang, X, Xiao, L, Zhang, X, Ma, X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine*. 2016; 95(11):e3060.
15. Betts, KA, Griffith, J, Song, Y, Mittal, M, Joshi, A, Wu, EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2016; 3(2):323-36.
16. van der Heijde, D, Cheng-Chung Wei, J, Dougados, M, Mease, P, Deodhar, A, Maksymowych, WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-

- 17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2018; 392(10163):2441-51.
17. Deodhar, A, Poddubnyy, D, Pacheco-Tena, C, Salvarani, C, Lespessailles, E, Rahman, P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2019; 71(4):599-611.
18. Deodhar, A, van der Heijde, D, Gensler, LS, Kim, TH, Maksymowych, WP, Østergaard, M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2020; 395(10217):53-64.
19. Deodhar, A, Blanco, R, Dokoupilova, E, Hall, S, Kameda, H, Kivitz, AJ, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2020.



# Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid psoriasisartrit

Rad: P3:0

Tillstånd: Psoriasisartrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av eller intolerans mot standardbehandling

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: TNF-hämmare

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Kostnaden bedöms också acceptabel i förhållande till tillståndets svårighetsgrad.											

## Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom associerad med hudpsoriasis. Sjukdomen orsakar värk och stelhet och kan ge bestående skador på leder, vilket sammantaget riskerar att medföra en betydande funktionsnedsättning. Standardbehandling är cox-hämmare och lokala kortisoninjektioner, oftast i kombination med konventionella syntetiska antireumatiska läkemedel (csDMARD:s), till exempel metotrexat.

Vid otillräcklig effekt av sådan standardbehandling används biologiska läkemedel, till exempel TNF-hämmare, eller målinriktade syntetiska DMARD:s. Åtgärden avser behandling med TNF-hämmare med eller utan pågående standardbehandling.

## Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

## Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling, ger 24 veckors behandling med TNF-hämmare jämfört med placebo

- en större andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR50, 31 procentenheter fler, riskkvot (RR) 4,4; 95 % konfidensintervall, KI, 2,6 till 7,5 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en större andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR20, 39 procentenheter fler, RR 3,0; 95 % KI 2,2 till 4,1 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en större andel patienter med förbättrad hudpsoriasis enligt PASI75, 48 procentenheter fler, RR 12; 95 % KI 4,4 till 30 (begränsat vetenskapligt underlag)
- en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent, medelvärdeskillnad (MD) 6,3; 95 % KI 5,2 till 7,5 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 mental komponent, MD 3,2; 95 % KI 1,7 till 4,6 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, MD -0,30; 95 % KI -0,36 till -0,24 (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget för livskvalitet mätt efter 12-16 veckor är otillräckligt.

#### Kommentar

Den kliniska effekten efter behandling med TNF-hämmare i 12-16 veckor är jämförbar med den efter 24 veckors behandling. Behandling med TNF-hämmare har kliniskt relevanta effekter på ACR50, ACR20, PASI75 och SF-36. Effekten på förbättring av aktivitetsförmågan har, i förhållande till placebo, oklar klinisk relevans.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Vanligt förekommande biverkningar är infektioner, reaktioner på injektionsstället, feber och huvudvärk. Allvarliga biverkningar har rapporterats vid behandling med TNF-hämmare. TNF-hämmare påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Dödliga och livshotande infektioner, inklusive sepsis, opportunistiska infektioner, Tbc och HBV-reakivering har setts vid användning av TNF-hämmare. Förekomst av olika slags maligniteter har också rapporterats, men populationsbaserade långtidsuppföljningar via kvalitetsregister efter introduktionen av TNF-hämmare har hittills inte påvisat någon ökad risk för maligniteter bland patienter behandlade med TNF-hämmare jämfört med de som inte fått sådan terapi [1]. Viss osäkerhet finns dock kring hudcancer av icke-melanom typ, där en förhöjd frekvens påvisats hos TNF-hämmare exponerade psoriasisartrit patienter jämfört med normalbefolkningen, men någon jämförelse med icke TNF-hämmare exponerade psoriasisartritpatienter har ej gjorts [2]. Även allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har rapporterats. För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt från 2017 med medelhög kvalitet [3], som inkluderade 8 randomiserade kontrollerade studier (RCT) på patienter med psoriasisartrit och med intolerans eller otillräcklig effekt av behandling med csDMARD:s eller cox-hämmare. Vissa studier är publicerade i flera publikationer. Alla studier var placebokontrollerade. I två studier (ADEPT) var studieläkemedlet adalimumab [4, 5], i en studie (RAPID-PsA) certolizumab [6, 7], i två studier etanercept [8-10], i en studie (GO-REVEAL) golimumab [11, 12] och i två studier (IMPACT och IMPACT 2) infliximab [13-15]. I den systematiska översikten rapporterades utfallsmåtten ACR20, ACR50, PASI75, SF-36 fysisk komponent (PCS) och SF-36 mental komponent (MCS). Alla utfallsmått i tabellen med inkluderade studier är hämtade från originalartiklarna. Endast resultat från den placebokontrollerade delen av studierna är relevanta för frågeställningen och är inkluderade i detta kunskapsunderlag. I första hand tabelleras endast utfallsmått från vecka 24.

I en kompletterande sökning, till och med 23 eller 24 oktober 2018, identifierades två randomiserade dubbelblinda multicenterstudier, OPAL (tofacitinib) respektive SPIRIT-P1 (ixekizumab) som också ingår i granskningen [16, 17]. I båda studierna var jämförelsegrupperna adalimumab och placebo.

I sökningen identifierades även en studie där golimumab gavs som intravenös infusion (GO-VIBRANT) [18]. Studien ingår inte i granskningen eftersom läkemedlet inte är godkänt för intravenös administrering i Sverige. Artiklar med långtidsuppföljningar identifierades i sökningen [19-23]. Dessa visar på fortsatt bibehållen klinisk effekt men resultaten ingår inte i metaanalysen på grund av att effekterna vid långtidsbehandling inte är placebokontrollerade.

I flera av studierna finns subgruppsanalyser av klinisk effekt med och utan samtidig pågående (d.v.s. ej nyinsatt) behandling med metotrexat eller andra csDMARDs [4, 5, 7, 11, 13-15, 19, 22]. Resultaten indikerar inga stora skillnader i klinisk effekt vid behandling med metotrexat eller annan csDMARD i kombination med TNF-hämmare jämfört med TNF-hämmare som monoterapi. Studierna har inte varit designade för att upptäcka eventuella skillnader mellan TNF-hämmare som monoterapi eller i kombination med csDMARD:s, utan det handlar om subgruppsanalyser baserat på pågående behandling vid inklusion i studien.

Resultat från GO-REVEAL vecka 256 indikerar mindre radiologisk progression hos patienter som behandlades med golimumab och metotrexat vid baslinjen jämfört med golimumab som monoterapi, men skillnaderna var numeriskt små [19]. I GO-REVEAL och IMPACT 2 [15] utvecklade en mindre andel av de patienter som behandlades med metotrexat och TNF-hämmare (golimumab eller infliximab) antikroppar mot TNF-hämmaren jämfört med de patienter som endast behandlades med golimumab respektive infliximab i monoterapi.

Det pågår en öppen klinisk studie där behandling med metotrexat i kombination med adalimumab jämförs med metotrexat i monoterapi (NCT02814175). Endast patienter som har en pågående behandling med MTX (minst 4 veckors behandling) inkluderas i studien.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studier saknas där interventionerna jämförs med singel- eller kombinationsbehandling med csDMARD:s i den aktuella populationen.

Det finns inte heller tillräckligt med underlag för att analysera resultat från studier som jämför TNF-hämmare mot metotrexat eller andra csDMARD:s i monoterapi bland helt DMARD-naiva patienter. En RCT, RESPOND har identifierats där patienter med psoriasisartrit behandlades med TNF-hämmare i kombination med metotrexat eller metotrexat som monoterapi [24]. I studien inkluderades patienter som var naiva mot metotrexat och biologiska läkemedel. Det pågår också tre dubbelblinda studier på golimumab bland helt DMARD- eller MTX-naiva patienter (EudraCT 2013-004122-28, EudraCT 2012-005214-19, GO-DACT [25]) samt en klinisk studie på etanercept och metotrexat i kombination eller som monoterapi (NCT02376790, SEAM-PsA). Dock motsvarar populationen i ovannämnda studier inte den som ingår i frågeställningen.

Utfallsmått för remission, uttryckt som DAS28 (<2,6), saknas i studierna. Livskvalitet enligt SF-36 har inte systematiskt redovisats i studierna.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med TNF-hämmare för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av tidigare behandling med konventionell DMARD eller cox-hämmare i jämförelse med placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har bedömt att flera TNF-hämmare (5 olika aktiva substanser, inklusive flera biosimilarer) är kostnadseffektiva för behandling av psoriasisartrit och därför ska ingå i läkemedelsförmånerna.
- TLV:s bedömning om kostnadseffektivitet baseras på att TNF-hämmare generellt antas ha jämförbar effekt, och att priserna för behandling är jämförbara för dessa läkemedel. Dock finns prisvariation inom denna läkemedelsgrupp, främst beroende på kvarstående patentskydd av originalläkemedel. För de TNF-hämmare för vilka biosimilarer finns tillgängligt är läkemedelskostnaden för ett års behandling cirka 30 000 – 55 000 kronor enligt officiella listpriser (och ännu lägre för de fall där sekretessbelagda avtal om återbäring från läkemedelsföretagen till regionerna finns). För övriga TNF-hämmare är läkemedelskostnaden för ett års behandling cirka 120 000 – 140 000 kronor.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter t.o.m. 29 januari 2018 (PubMed) samt 05 februari 2018 (Embase, Cochrane Library). Kompletterande sökning efter RCTer eller systematiska översikter genomfördes mellan 1 december 2013 och 23 oktober, 2018 i PubMed och i Cochrane Library. Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269	472
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	17	20
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ	2 RCT

### Tabellering av inkluderade studier

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease 2017 [16]	<b>OPAL</b> Dubbelblind, randomiserad, aktiv- och placebo-kontrollerad internationell multicenter studie. Studieduration: 12 månader	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. Otillräcklig effekt av $\geq 1$ csDMARD. TNF-hämmare naiva.	I: Adalimumab 40 mg s.c. varannan vecka (n=106) K: Placebo (n=105)  Efter 3 månader randomiserades placebo-gruppen till behandling	<b>ACR50 3 mån</b> I: 33 % (35/106) K: 10 % (10/105)  <b>ACR20 3 mån</b> I: 52 % (55/106) K: 33 %	<b>PASI75 3 mån</b> I: 39 % (30/77) K: 15 % (12/82)  PASI75 har endast utvärderats på patienter som vid baslinjen	<b>SF-36 Fysisk komponent 3 mån</b> LS medelskillnad från baslinjen, baserat på normaliserade värden (SE): I: 5,2 (0,9)	<b>HAQ (0-3) 3 mån</b> LS medelskillnad från baslinjen (SE): I: -0,38 (0,05) K: -0,18 (0,05)	ACR, PASI, SF-36, HAQ: Låg	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Stabila doser csD-MARD var tillåtna under behandlingen. Medelålder: 47,4-47,7 år Andel män: 47-53 % Andel patienter med samtidig behandling: MTX: I: 75 % K: 88 % SSZ: I: 14 % K: 9 % Hydroxiklorokin: I: 1 % K: 0 %	med tofacitinib 5 eller 10 mg.  Tofacitinib var studieläkemedlet och adalimumab aktiv kontroll. Tofacitinib ingår inte i frågeställningen och exkluderas från underlaget.  <b>Endast 3 månaders resultat utvärderas.</b>	(35/105)	hade psoriasis $\geq 3\%$ av kroppsytan och ett PASI score $>0$ .	K: 2,1 (0,9)			
Mease, 2017 [17]	<b>SPIRIT-P1</b> Dubbelblind, randomiserad, aktiv- och placebokontrollerad internationell multicenter studie.	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. $\geq 3$ ömma och $\geq 3$ svullna leder och radiologiska	I: Adalimumab 40 mg varannan vecka (n=101) K: Placebo (n=106)  Ixekizumab var studieläkemedlet och	<b>ACR50 v 24</b> I: 38,6 % (39/101) K: 15,1 % (16/106) I vs K: $p \leq 0,001$  <b>ACR20</b>	<b>PASI75 v 24</b> I: 54,4 %, n=68 K: 10,4 %, n=67 I vs K: $p \leq 0,001$	<b>SF-36 Fysisk komponent</b> LS medelskillnad från baslinjen (SE) <b>v 24</b> I: 6,8 (0,9) K: 2,9 (1,0)	<b>HAQ (0-3)</b> LS medelskillnad från baslinjen (SE) <b>v 24</b> I: -0,37 (0,05) K: -0,18 (0,05)	ACR, PASI: Låg SF-36, HAQ: Låg-medelhög	Patienter med otillräcklig effekt och som fick ixekizumab v 16 hanteras som icke-responder i effektanalysen v 24.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		<p>PsA förändringar i händer eller fötter eller CRP&gt;6 mg/l. Aktiv psoriasis eller tidigare haft psoriasis.</p> <p>Naiva för biologiskt läkemedel. Stabila doser csDMARD, kortikosteroider, opiater, NSAIDs var tillåtna under behandlingen.</p> <p>Medelålder: 49-51 år</p> <p>Andel män: 45-51 %</p> <p>Andel patienter med samtidig behandling vid baslinjen:</p> <p>MTX: 56 % csDMARD: 65-66 %</p>	<p>adalimumab aktiv kontroll. Ixekizumab ingår inte i frågeställningen och exkluderas från underlaget.</p> <p>Patienter i placebo- eller adalimumabarmen med otillräcklig effekt v 16 randomiserades till behandling med ixekizumab.</p> <p><b>Endast resultat från v 24 utvärderas.</b></p>	<p><b>v 24</b></p> <p>I: 57,4 % (58/101)</p> <p>K: 30,2 % (32/106)</p> <p>I vs K: p≤0,001</p>	<p>PASI75 har endast utvärderats på patienter som vid baslinjen hade psoriasis ≥3% av kroppsytan</p>	<p>I vs K: p≤0,01</p>	<p>I vs K: p≤0,01</p>	<p>Oklarheter kring statistisk hantering av bortfall för kontinuerliga utfallsmått.</p>	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Druyts, 2017 [3]	SÖ inkl. 8 relevanta dubbelblinda RCT. Litteratursökning t.o.m. oktober, 2014.	Vuxna patienter med PsA.	I: Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, K: Placebo					SÖ: Medelhög	
	<b>ADALIMUMAB</b>								
Mease, 2005 [5]	<b>ADEPT</b> Internationell dubbelblind multicenter studie. Studieduration: 24 veckor.	Moderat till svår PsA (≥3 svullna och ≥3 ömma leder). Aktiv psoriasis eller tidigare haft psoriasis. Intolerans eller otillräcklig effekt av NSAID. TNF-hämmare naïva. Stabila doser MTX var tillåtna under behandlingen. Medelålder: 49 år Andel män: 55-56 % Andel patienter behandlade med MTX	I: Adalimumab 40 mg s.c. varannan vecka (n=151) K: Placebo (n=162)  Patienter med < 20 % förbättring i svullna och ömma leder vid två efterföljande besök efter v 12 fick behandling med kortikosteroider eller DMARDs.  Patienter som fullföljde studien fick fortsätta långtidsbehandling med adalimumab i en öppen förlängningsstudie.	<b>ACR50 v 24</b> I: 39 % (59/151) K: 6 % (10/162) I vs K: p<0,001  I+MTX: 36 % I-MTX: 36 %  <b>ACR20 v 24</b> I: 57 %, (86/151) K: 15 %, (24/162) I vs K: p<0,001  I+MTX: 55 % I-MTX: 61 %	<b>PASI75 v 24</b> I: 59 % (41/69) K: 1 % (1/69) I vs K: p<0,001  PASI75 har endast utvärderats på patienter som vid baslinjen hade psoriasis ≥3% av kroppsytan.	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SD) <b>v 24</b> I: 9,3 (10,1), n=140* K: 1,4 (9,6), n=150* I vs K: p<0,001  <b>SF-36 mental komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SD) <b>v 24</b> I: 1,8 (9,3), n=140* K: 0,6 (10,4), n=152*	<b>HAQ (0-3)</b> Medelskillnad från baslinjen (SD) <b>v 24</b> I: -0,4 (0,5), n=151 K: -0,1 (0,4), n=162 I vs K: p<0,001	ACR, PASI, HAQ: Låg SF-36: Låg-medelhög	Alla effektmått är hämtade från originalartikeln.  Oklarheter finns kring randomiseringen, vilken inte rapporteras i detalj.  Patienter som fick behandling med kortikosteroider eller DMARDs hanteras som icke-responders i effektanalysen.  *Modifierad ITT population, oklarheter kring analysmetod.



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		vid baslinjen: 50-51 %	<b>Endast resultat från v 24 utvärderas.</b>			I vs K: p=0,288			
Genovese, 2007 [4]	Internationell multicenter studie Studieduration: 24 veckor Dubbelblind studie upp till v 12. Öppen studie v 12-24.	Moderat till svår PsA (≥3 svullna och ≥3 ömma leder). Aktiv psoriasis eller tidigare haft psoriasis. Ofillräcklig effekt av csDMARD. TNF-hämmare naiva. Stabila doser av kortikosteroider, MTX, annan csDMARD var tillåtna under behandlingen. Medelålder: 48-50 år Andel män: 51-57 % Andel patienter med samtidig behandling	I: Adalimumab 40 mg s.c. varannan vecka (n=51) K: Placebo (n=49)  Därefter behandling med adalimumab v 12-24.  <b>Endast resultat från v 12 utvärderas.</b>	<b>ACR50 v 12</b> I: 25 % (13/51) K: 2 %, (1/49) I vs K: p<0,001  <b>ACR20 v 12</b> I: 39 % (20/51) K: 16 %, (8/49) I vs K: p<0,05	Ej rapporterat	<b>SF-36 fysisk komponent (0-100) v 12</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): I: 5,7 (8,5) K: 2,8 (7,1) I vs K: p=0,082  <b>SF-36 mental komponent (0-100) v 12</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): I: 1,1 (7,4) K: -0,6 (7,8) I vs K: p=0,242	<b>HAQ (0-3) v 12</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): I: -0,3 (0,5) K: -0,1 (0,3) I vs K: p=0,01	ACR, SF-36, HAQ: Låg	Alla effektmått är hämtade från originalartikeln.  En liten studie – endast 100 patienter.  Vid baslinjen, statistiskt signifikant högre CRP och andel RF negativa patienter i placeboarmen jämfört med adalimumabar-men. Fler patienter i placeboarmen behandlades med orala kortikosteroider vid baslinjen.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		vid baslinjen: MTX: 47 % csDMARD: 65-67 % NSAID: 73-86 % Orala kortikosteroider: I: 7,8 % K: 18 %							
	<b>CERTOLIZUMAB</b>								
Mease, 2014 [7] Gladman, 2014 [6]	<b>RAPID-PsA</b> Internationell multicenter studie. Studieduration: 216 veckor  Dubbelblind studie t.o.m. v 24. Dos-blind studie v 24-48 Öppen studie v 48-216	Aktiv PsA (≥3 svullna och ≥3 ömma leder, och antingen ESR≥28 mm/h eller CRP>7,9 mg/l). Aktiv psoriasis eller tidigare haft psoriasis. Intolerans eller otillräcklig effekt av csDMARD. 17-23 % har tidigare behandlats med TNF-hämmare.	I1: Certolizumab 400 mg s.c. v 0, 2, 4 följt av certolizumab 200 mg s.c. varannan vecka (n=138) I2: Certolizumab 400 mg s.c. v 0, 2, 4 följt av certolizumab 400 mg s.c. var 4:e vecka (n=135) K: Placebo (n=136)  V 24 randomiserades patienterna i placebogruppen till behandling	<b>ACR50 v 24</b> I1: 44,2 % (61/138) I2: 40,0 % (54/135) K: 12,5 % (17/136) I1 eller I2 vs K: p<0,001  I1 och I2 + csDMARD <sup>a</sup> : 51,1 %, n=184  I1 och I2 - csDMARD <sup>a</sup> : 36,9 %, n=65	<b>PASI75 v 24</b> I1: 62,2 % (56/90) I2: 60,5 % (46/76) K: 15,1 % (13/86)  I1 eller I2 vs K: p<0,005  I1 och I2 + csDMARD <sup>a</sup> : 65,7 %, n=99 I1 och I2 - csDMARD <sup>a</sup> : 82,2%, n=45	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): <b>v 24</b> I1: 8,4 (10,1), n=138 I2: 7,6 (8,1), n=135 K: 2,1 (7,2), n=136 I1 eller I2 vs K: p<0,001  <b>SF-36 mental komponent</b>	<b>HAQ (0-3)</b> Medelskillnad från baslinjen (SD) <b>v 24</b> I1: -0.52 (0.66), n=138 I2: -0.43 (0.54), n=135 K: -0.17 (0.43), n=136 I1 eller I2 vs placebo: p<0,001	ACR, PASI, SF-36, HAQ: Låg	Alla effektmått är hämtade från originalartikeln.  Populationen består av både TNF-hämmare naiva och TNF-hämmare erfarna. Endast ca 20 % är TNF-hämmare naiva.  Patienter i placebogruppen med otillräcklig effekt och som v 16 randomiserades till behandling med certolizumab

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		<p>Stabila doser av kortikosteroider, MTX, SSZ eller LEF var tillåten under behandlingen. Medelålder: 47-48 år            Andel män: 42-46 %            Andel patienter med samtidig behandling med MTX vid baslinjen: 62-65 %.            Andel patienter utan samtidig behandling med csD-MARD: 26-35 %</p>	<p>med CZP 200 eller 400 mg.</p> <p>Patienter i placebogrupperna med &lt; 10 % förbättring i svullna och ömma leder randomiserades v 16 till behandling med CZP 200 eller 400 mg.</p> <p><b>Endast resultat från v 24 utvärderas.</b></p>	<p>TNF-hämmare naiva:            I1+I2: 41,6 %, n=219            K: 14,5 %, n=110</p> <p>TNF-hämmare erfarna:            I1 + I2: 44,4 %, n= 54            K: 3,8 %, n=26</p> <p><b>ACR20 v 24</b>            I1: 63,8 % (88/138)            I2: 56,3 % (76/135)            K: 23,5 % (32/136)</p> <p>TNF-hämmare naiva:            I1+I2: 60,3 %, n=219            K: 26,4 %, n=110</p> <p>TNF-hämmare erfarna:</p>	<p>TNF-hämmare naiva<sup>a</sup>:            I1+I2: 56,2 %, n=130</p> <p>TNF-hämmare erfarna<sup>b</sup>:            I1 + I2: 80,6 %, n= 36</p> <p>PASI75 har endast utvärderats på patienter som vid baslinjen hade psoriasis <math>\geq 3\%</math> av kroppsytan.</p>	<p>Medelskillnad från baslinjen (SD):  <b>v 24</b>            I1: 5,5 (10,2), n=138            I2: 3,5 (9,6), n=135            K: 0,7 (9,9), n=136</p> <p>I2 vs K: p&lt;0,05            I1 vs K: p&lt;0,001</p>			<p>hanteras som icke-responders i effektanalysen v 24.</p> <p><sup>a</sup>Observerade data från Walsh, 2018 [22]</p> <p><sup>b</sup>Från Mease 2015 [21]</p>

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar	
				I1 + I2: 59,3 % n=54 K: 11,5 % n=26  <b>ACR20 v 12</b> I1 + csD-MARD: 58,6 % n=99 I1-csD-MARD: 56,4 % n=39  I2+csD-MARD: 55,0 % n=100 I2-csD-MARD: 42,9 % n=35  K + csD-MARD: 28,4 % n=88 K – csDMARD: 16,7 % n=48						
	<b>ETANERCEPT</b>									
Mease, 2000 [8]	USA Dubbelblind studie. Studieduration: 12 veckor.	Aktiv PsA (≥3 svullna och ≥3 ömma leder). Aktiv psoriasis.	I: Etanercept 25 mg s.c. två gånger per vecka (n=30) K: Placebo (n=30)	<b>ACR50 v 12</b> I: 50 % (15/30) K: 3 % (1/30) I vs K: p=0,0001	<b>PASI75 v 12</b> I: 26 % (5/19) K: 0 % (0/19) I vs K: p=0,0154	Ej rapporterat	<b>HAQ (0-3)</b> Medianskillnad från baslinjen <b>v 12*</b> I: -1,2 K: -0,1	ACR, PASI, HAQ: Låg-medelhög	Alla effektmått är hämtade från originalartikeln.  *Beräknat för hand	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Otillräcklig effekt av NSAID. TNF-hämmare naiva. Stabila doser MTX eller kortikosteroider var tillåtna under behandlingen. Medianålder: 45 år Andel män: 53-60 %. Andel patienter med samtidig behandling vid baslinjen: MTX: 47 % NSAIDs: I: 67 % K: 77 % Kortikosteroider: I: 20 % K: 40 %		<b>ACR20 v 12</b> I: 73 % (22/30) K: 13 % (4/30) I vs K: p<0,0001	PASI75 har endast utvärderats på patienter som vid baslinjen hade psoriasis $\geq$ 3% av kroppsytan.				Oklarheter finns kring randomiseringen, blinding samt rapportering, vilka inte rapporterades om i detalj.  En liten studie – endast 60 patienter.  Dubbelt så många i placebogruppen fick kortikosteroider. Placebogruppen har lägre PASI vid baslinjen (median, intervall). I: 10,1 (2,3-30,0) K: 6,0 (1,5-17,7) De skriver att detta inte har påverkat konklusionerna i studien.
Mease, 2004 [9] Mease, 2010 [10]	Internationell multicenter studie.	Aktiv PsA ( $\geq$ 3 svullna och $\geq$ 3 ömma leder).	I: Etanerecept 25 mg s.c. två gånger per vecka (n=101)	<b>ACR20 v 12</b> I: 59 % (60/101) K: 15 %	<b>PASI75 v 24</b> I: 23 % (15/66)	<b>SF-36 fysisk komponent</b>	<b>HAQ (0-3)</b> Medelskillnad från baslinjen <b>v 24*</b>	ACR, PASI, SF-36, HAQ: Låg-medelhög	*Manuell beräkning

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	Studieduration: > 24 veckors dubbel blind fas, följt av 48 veckors öppen förlängningsstudie	Aktiv psoriasis. Otillräcklig effekt av NSAID. TNF-hämmare naiva. Stabila doser MTX, NSAIDs och kortikosteroider var tillåtna under behandlingen. Medelålder: 47-48 år Andel män: 53-60 % Andel patienter med samtidig behandling: MTX: 41-42 % NSAIDs: 83-88 % Kortikosteroider: 15-19 %	K: Placebo (n=104)  Patienterna behandlades i minst 24 veckor. Därefter fick de behandling med etanercept i en 48-veckors öppen förlängningsstudie.  <b>Endast resultat upp till v 24 utvärderas</b>	(16/104) I vs K: p<0,0001	K: 3 % (2/62) I vs K: p=0,001  PASI75 har endast utvärderats på patienter som vid baslinjen hade psoriasis $\geq$ 3% av kroppsytan	Medelskillnad från baslinjen: <b>v 24</b> I: 9,3 K: 0,7 I vs K: p<0,001  <b>SF-36 mental komponent</b> Medelskillnad från baslinjen: <b>v 24</b> I: 2,7 K: -0,1 I vs K: p=0,062	I: -0,6 K: -0,1 I vs K: p<0,0001		Patienter i interventionsgruppen hade mer radiologiska förändringar vid baslinjen än placebogruppen (mTSS: 25,89 vs 18,30).  32 av 104 patienter i placebogruppen och 8 av 101 patienter i den aktiva behandlingsgruppen avbröt behandlingen framförallt p.g.a. avsaknad av effekt.  Oklarheter finns kring randomisering, blindning och övrigt bias, vilka inte rapporterades om i detalj.  Patienter som avbröt studien hanteras som icke-responder för binära utfallsmått.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
									LOCF användes för att hantera kontinuerliga data som saknades.
	<b>GOLIMUMAB</b>								
Kavanaugh, 2009 [11] Kavanaugh, 2013 [12]	GO-REVEAL Internationell multicenterstudie Studieduration: 5 år. Dubbelblind studie t.o.m. v 24. Därefter öppen studie.	PsA (≥3 svullna och ≥3 ömma leder). Aktiv psoriasis. Otillräcklig effekt av NSAID eller DMARDs. TNF-hämmare naiva. Stabila doser MTX, NSAIDs och kortikosteroider var tillåtna under behandlingen. Medelålder: 46-48 år Andel män: 59-61 % Andel patienter med samtidig	I1: Golimumab 100 mg s.c, var 4:e vecka (n=146) I2: Golimumab 50 mg var 4:e vecka (n=146) K: Placebo (n=113)  V 16 fick patienter som behandlades med placebo eller golimumab 50 mg med < 10 % förbättring i svullna och ömma leder behandling med golimumab 50 eller 100 mg.  V 24 fick patienterna som behandlades med placebo behandling	<b>ACR20 v 24</b> I1: 61 %, (89/146) I2: 52 %, (76/146) K: 12 %, (14/113) I1 eller I2 vs placebo: p<0,001	<b>PASI75 v 24</b> I1: 66 % (70/106) I2: 56 %, (57/102) K: 1 % (1/73) I1 eller I2 vs placebo: p<0,001  PASI75 har endast utvärderats på patienter som vid baslinjen hade psoriasis ≥3% av kroppsytan.	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): <b>v 24</b> I1: 8,22 (9,64), n=146 I2: 7,42 (9,17), n=146 K: 0,67 (8,72), n=113  I1 eller I2 vs placebo: p<0,001  <b>SF-36 mental komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): <b>v 24</b>	<b>HAQ (0-3)</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): <b>v 24</b> I1: -0,39 (0,50), n=146 I2: -0,33 (0,55), n=146 K: 0,01 (0,49), n=113  I1 eller I2 vs placebo: p<0,001	ACR, PASI, SF-36, HAQ: Låg	Alla effektmått är hämtade från originalartikeln.  För patienter med otillräcklig effekt och som v 16 fick behandling med GLM hanteras data som LOCF från v 16 i effektanalysen v 24.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		behandling: MTX: 47-49 % NSAIDs: 75-78 % Kortikosteroider: 13-18 %	med golimumab.  <b>Endast resultat från v 24 utvärderas</b>			I1: 4,29 (11,03), n=146 I2: 3,37 (10,55), n=146 K: -0,60 (12,13) n=113  I1 eller I2 vs placebo: p<0,01			
	<b>INFLIXIMAB</b>								
Antoni, 2005 [14]	IMPACT Internationell prövare initierad multicenterstudie. Studieduration: 50 veckor	PsA, ≥ 5 svullna och ≥ 5 ömma leder och CRP ≥ 15 mg/ml, ESR ≥ 28 mm/tim eller morgonstelhet ≥ 45 min. Otillräcklig effekt eller intolerans för csD-MARD. TNF-hämmare naiva. Stabila doser av csD-MARDs, NSAIDs och	I: Del 1: Infiximab 5 mg/kg v 0, 2, 6 och 14 (n=52). Del 2: Placebo v 16 och 18 och infiximab 5 mg/kg v 22 30, 38 och 46. K: Del 1: Placebo (n=52). Del 2: Infiximab 5 mg/kg v 16, 18, 22, 30, 38 och 46.  <b>Endast resultat från v 16 utvärderas</b>	<b>ACR50 v 16</b> I: 46,2 % (24/52) K: 0 % (0/52) I vs K: p<0,001  <b>ACR20 v 16</b> I: 65,4 % (34/52) K: 9,6 % (5/52) I vs K: p<0,001  ACR20 I+MTX: 62,5 % I-MTX: 68 %	<b>PASI75 v 16</b> I: 68 % (15/22) K: 0 % (0/17) I vs K: p<0,001  PASI75 har endast utvärderats på patienter som vid baslinjen hade ett PASI score ≥2.5.	Ej rapporterat	<b>HAQ v 16</b> procentuell medelskillnad från baslinjen (SD) I: 49,8 (8,2) %, n=52 K: -1,6 (8,3) %, n=52 I vs K: p<0,001	ACR, PASI, HAQ: Lågmedelhög	Alla effektmått är hämtade från originalartikeln.  Oklarheter finns kring randomisering och rapportering, vilka inte rapporterades om i detalj.  En liten studie – endast 104 patienter.



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		kortikosteroider var tillåtna under behandlingen. Medelålder: 45-46 år Andel män: 58 % Andel patienter med samtidig behandling vid baslinjen: csDMARD: 63-79 % Huvudsaklig csDMARD är MTX (I: n=24; K: n=34)		I-csDMARD: 74 %					
Antoni, 2005 [13] Kavanaugh, 2007 [15]	IMPACT 2 Internationell dubbelblind multicenter studie Studieduration: 54 veckor.	PsA, ≥ 5 svullna och ≥ 5 ömma leder och CRP ≥ 15 mg/ml eller morgonstelhet ≥ 45 min. Aktiv psoriasis. Otillräcklig effekt för csDMARDs	I: Infliximab 5 mg/kg v 0, 2, 6, 14 och 22 (n=100). K: Placebo (n=100)  V 16 fick patienter med < 10 % förbättring i svullna och ömma leder behandling	<b>ACR50 v 24</b> I: 41 % (41/100) K: 4 % (4/100) I vs K: p<0,001  I+MTX: 43 %, n=47 I-MTX: 40 %, n=53	<b>PASI75 v 24</b> I: 60 % (50/83) K: 1 % (1/87) I vs K: p<0,001	<b>SF-36 fysisk komponent</b> Medelskillnad från baslinjen (SD): <b>v 24:</b> I: 7,7 (9,8), n=100 K: 1,3 (8,2), n=100	<b>HAQ</b> procentuell förbättring från baslinjen medel (SD): <b>v 24</b> I: 46,0 (42,5), n=100 K: -19,4 (102,8), n=100	ACR, PASI, SF-36, HAQ: Låg	Alla effektmått är hämtade från originalartikeln.  Oklarheter finns kring rapporteringen.  V 16 fick 47 patienter i placebo- och 9

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons	Behandlingseffekt av hud PASI	Livskvalitet	Aktivitetsbegränsning	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		<p>eller NSAIDs. TNF-hämmare naiva. Stabila doser av orala kortikosteroider eller MTX var tillåtna under behandlingen. Medelålder: 47 år</p> <p>Andel män: I: 71 % K: 51 %</p> <p>Andel patienter som behandlas med MTX: 45-47 %</p>	<p>med infliximab 5 mg/kg v 16, 18 och 22.</p> <p>Efter vecka 24 behandlades alla patienter med infliximab fram till v 54.</p> <p><b>Endast resultat från v 24 utvärderas</b></p>	<p><b>ACR20 v 24</b></p> <p>I: 54 % (54/100) K: 16 % (16/100) I vs K: p&lt;0,001</p> <p>I+MTX: 57 %, n=47 I-MTX: 51 %, n=53</p>		<p>I vs K: p&lt;0,001</p> <p><b>SF-36 mental komponent</b></p> <p>Medelskillnad från baslinjen (SD):</p> <p><b>v 24</b></p> <p>I: 3,9 (11,9), n=100 K: 0,4 (11,6), n=100 I vs K: p=0,047</p>	<p>I vs K: p&lt;0,001</p>		<p>patienter i infliximabarmen behandling med infliximab p.g.a. otillräcklig effekt av I eller K. I effektanalysen v 24 hanteras dessa patienter som icke-responders för ACR och LOCF från v 16 för övriga effektmått.</p>

csDMARD: konventionella syntetiska DMARDs; MTX: metotrexat; SSZ: Sulfazalasin; LOCF: Last Observation Carried Forward (beräkningsmetod för att hantera t. ex. bortfall); ITT: Intention to treat (beräkningsmetod där alla patienter som randomiserats följs upp i sin behandlingsgrupp oavsett om de har fått rätt behandling eller inte).

## Summering av effekt och evidensstyrka

### Vecka 24

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR50 (%)	1129 (4), [5, 7, 13, 17]	4-15 %	Riskskillnad: 0,31 95 % KI: 0,26; 0,36	RR: 4,39 95 % KI: 2,57; 7,50	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	I RAPID-PsA är ca 20 % av patienterna TNF-hämmare erfarna.
ACR20 (%)	1534 (5), [5, 7, 11, 13, 17]	12-30 %	Riskskillnad: 0,39 95 % KI: 0,33; 0,44	RR: 3,01 95 % KI: 2,20; 4,13	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	I RAPID-PsA är ca 20 % av patienterna TNF-hämmare erfarna.
PASI75 respons (%)	1104 (6), [5, 7, 9, 11, 13, 17]	1-15 %	Riskskillnad: 0,48 95 % KI: 0,35; 0,60	RR: 11,62 95 % KI: 4,44; 30,41	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Överensstämmelse (-1) Publikationsbias (-1)	I RAPID-PsA är ca 20 % av patienterna TNF-hämmare erfarna.
SF-36 fysisk komponent (PCS) Ökning är förbättring	1511 (5) [5, 6, 12, 13, 17]	0.7 till 2.9 enheter	MD: 6,34 95 % KI: 5,16; 7,51		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	Känslighetsanalys gjord med och utan SPIRIT-P1 p.g.a. utfallsmått är redovisat som LS medelskillnad. Ingen större skillnad på MD med eller utan SPIRIT-P1.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							Därav inkluderas den i analysen. Mease 2010 ingår inte i metaanalysen p.g.a spridningsmått saknas. Resultat finns tabellerat men redovisas inte i sammanställningen under rubriken "Vilken effekt har åtgärden". I RAPID-PsA är ca 20 % av patienterna TNF-hämmare erfarna.
SF-36 mental komponent (MCS) Ökning är förbättring	1306 (4), [5, 6, 12, 13]	-0,6 till 0,7 enheter	MD: 3,17 95 % KI: 1.71; 4,64		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	Mease 2010 ingår inte i metaanalysen p.g.a spridningsmått saknas. Resultat finns tabellerat men redovisas inte i sammanställningen under

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							rubriken "Vilken effekt har åtgärden". I RAPID-PsA är ca 20 % av patienterna TNF-hämmare erfarna.
HAQ Ordinal skala från 0.00 till 3.00 där högre värden indikerar större aktivitetsbegränsning, d.v.s. minskning = förbättring	1334 (4), [5, 6, 12, 17]	-0.18 till 0.01	MD: -0.30 95 % KI: -0.36, -0.24		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	Känslighetsanalys gjord med och utan SPIRIT-P1 p.g.a. utfallsmått är redovisat som LS medelskillnad. Ingen större skillnad på MD med eller utan SPIRIT-P1. Därav inkluderas den i analysen.  Mease 2010 samt Antoni 2005 (IMPACT 2) ingår inte i metaanalysen p.g.a. spridningsmått saknas eller att utfallsmått är angivet som

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							procentuell förändring. Resultat finns tabellerat men redovisas inte i sammanställningen under rubriken "Vilken effekt har åtgärden". I RAPID-PsA är ca 20 % av patienterna TNF-hämmare erfarna.

### Vecka 12-16

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR50 (%)	475 (4), [4, 8, 14, 16]	0-10 %	Riskskillnad: 0,34 95 % KI: 0,21; 0,47	RR: 9,50 95 % KI: 2,55; 35,36	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Publikationsbias (-1) Överensstämmelse (-1)	
ACR20 (%)	680 (5), [4, 8, 9, 14, 16]	9,6-33 %	Riskskillnad: 0,40 95 % KI: 0,24; 0,56	RR: 3,29 95 % KI: 1,80; 6,03	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Överensstämmelse (-1) Publikationsbias (-1)	
PASI75 respons (%)	236 (3), [8, 14, 16]	0-15 %	Riskskillnad: 0,39	RR: 5,73	Begränsat vetenskapligt underlag	Överensstämmelse (-1)	IMPACT har inkluderats i

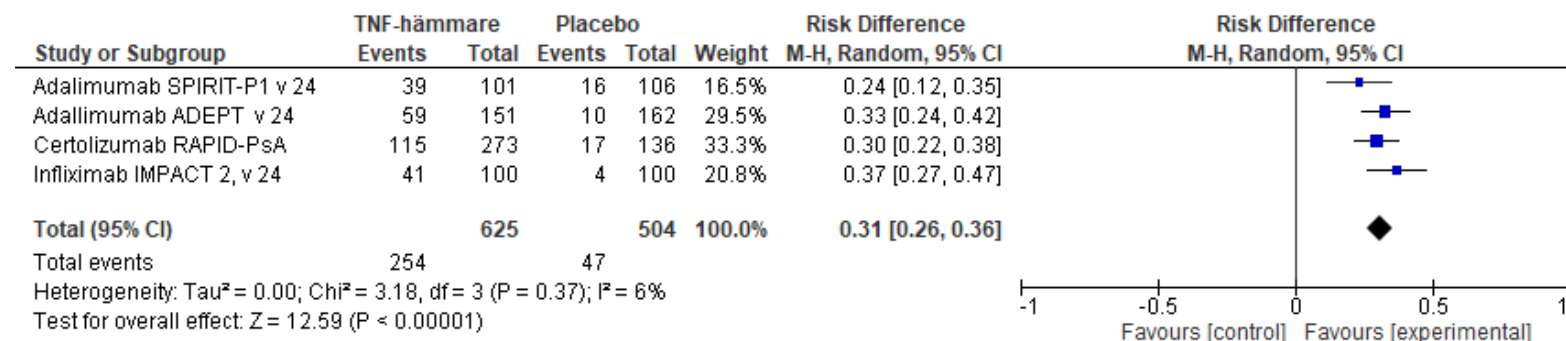
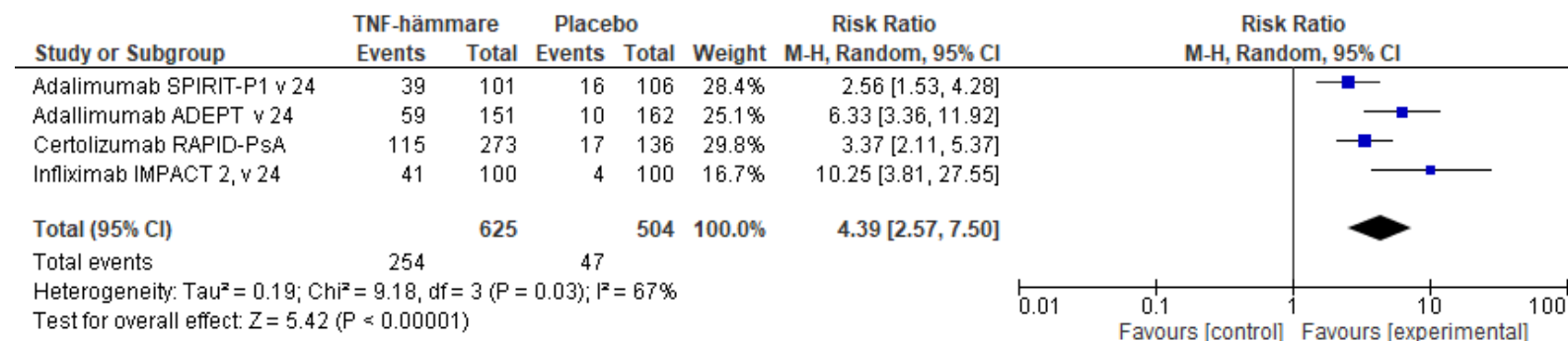
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
			95 % KI: 0,12; 0,66	95 % KI: 1,20; 27,45	⊕⊕○○	Publikationsbias (-1)	metaanalysen även om PASI75 utvärderats på patienter med PASI score $\geq 2.5$ . I övriga studier är PASI score $\geq 3$ .
SF-36 fysisk komponent (PCS) Ökning är förbättring	100 (1), [4]	2,8 enheter	MD: 2,90 95 % KI: -0,16; 5,96		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1) Bristande precision (-1)	Avdrag på överförbarhet p.g.a. endast en studie.
SF-36 mental komponent (MCS) Ökning är förbättring	100 (1), [4]	-0.6 enheter	MD: 1,70 95 % KI: -1,28; 4,68		Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1) Bristande precision (-1)	Avdrag på överförbarhet p.g.a. endast en studie.
HAQ Ordinal skala från 0.00 till 3.00 där högre värden indikerar större aktivitetsbegränsning, d.v.s. minskning = förbättring	2 (311), [4, 16]	-0.18 till -0.1	MD: -0,20 95 % KI: -0,31; -0,09		Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	Känslighetsanalys gjord med och utan OPAL (Mease 2017) p.g.a. utfallsmått är redovisat som LS medelskillnad. Ingen större skillnad på MD med eller utan OPAL.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
							<p>Därav inkluderas den i analysen.</p> <p>Mease 2000 samt Antoni 2005 (IMPACT) ingår inte i metaanalysen p.g.a utfallsmått presenteras som medianskillnad eller som procentuell förändring. Resultat finns tabellerat men redovisas inte i sammanställningen under rubriken "Vilken effekt har åtgärden".</p>

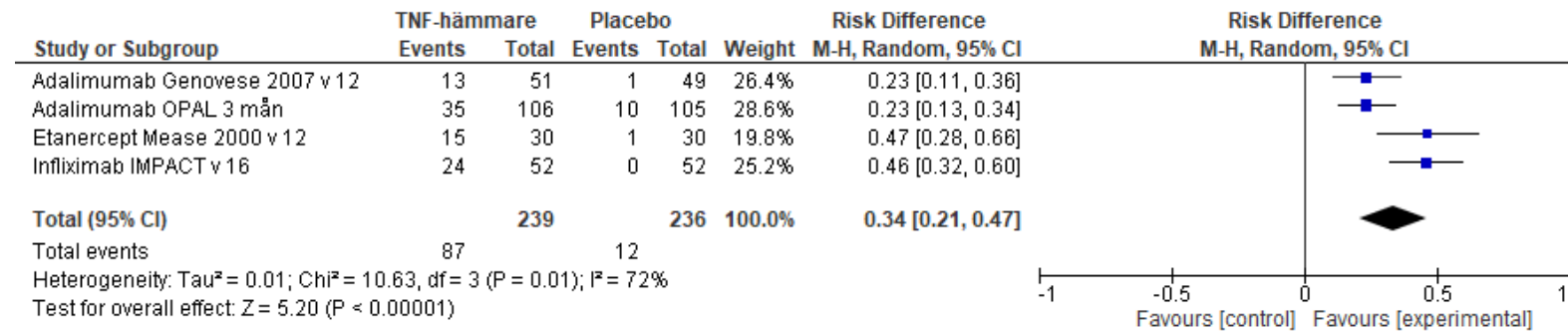
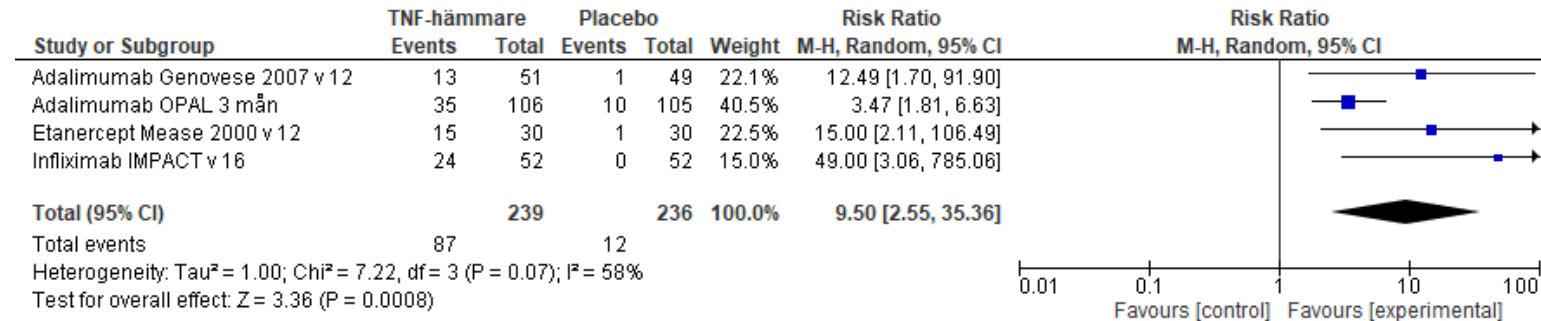


## Metaanalyser

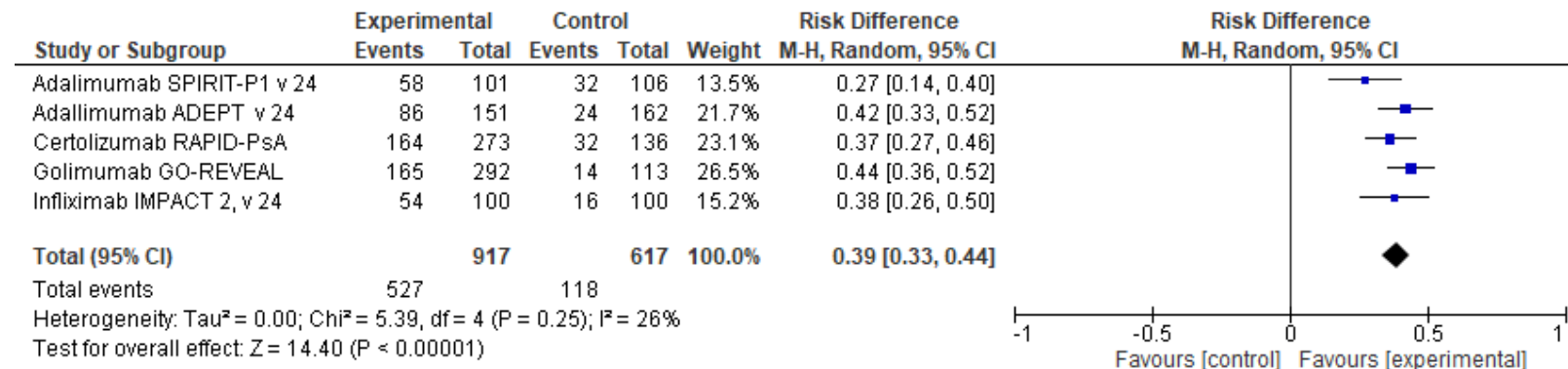
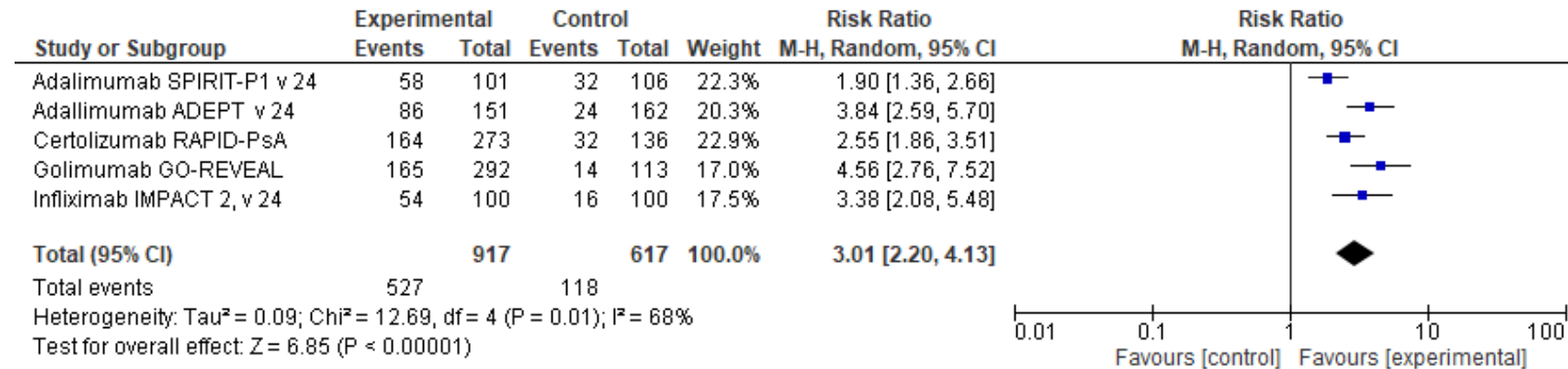
### ACR50 vecka 24 – TNF-hämmare jämfört med placebo



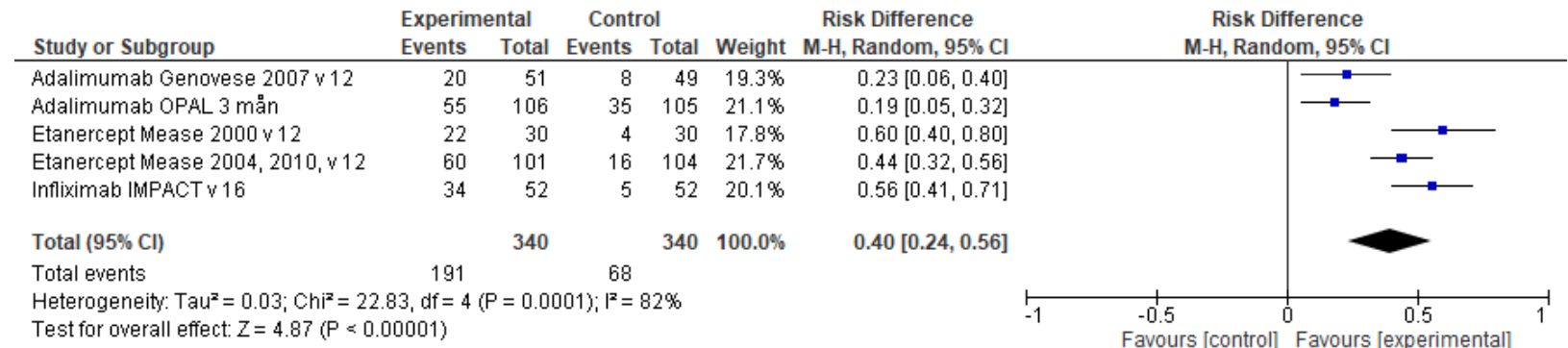
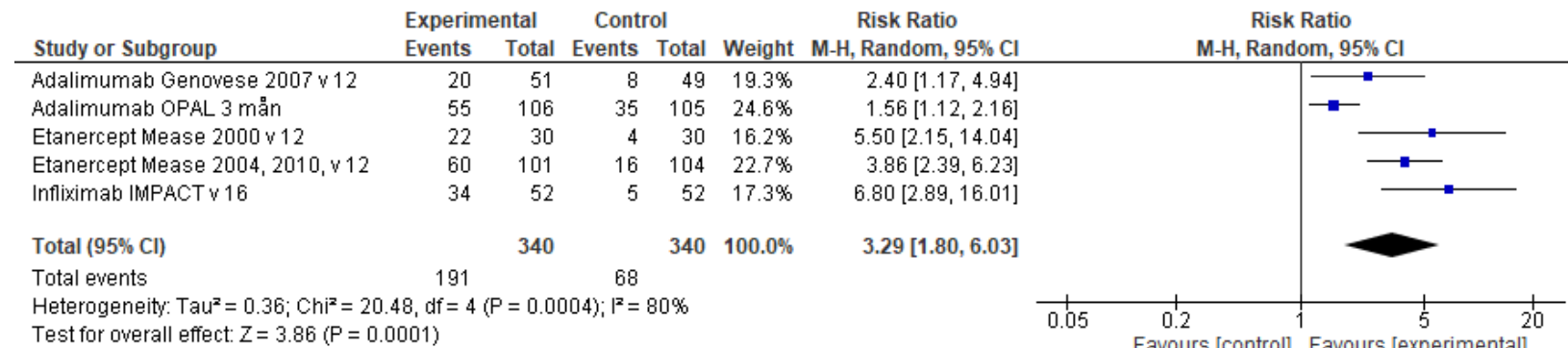
### ACR50 vecka 12-16 – TNF-hämmare jämfört med placebo



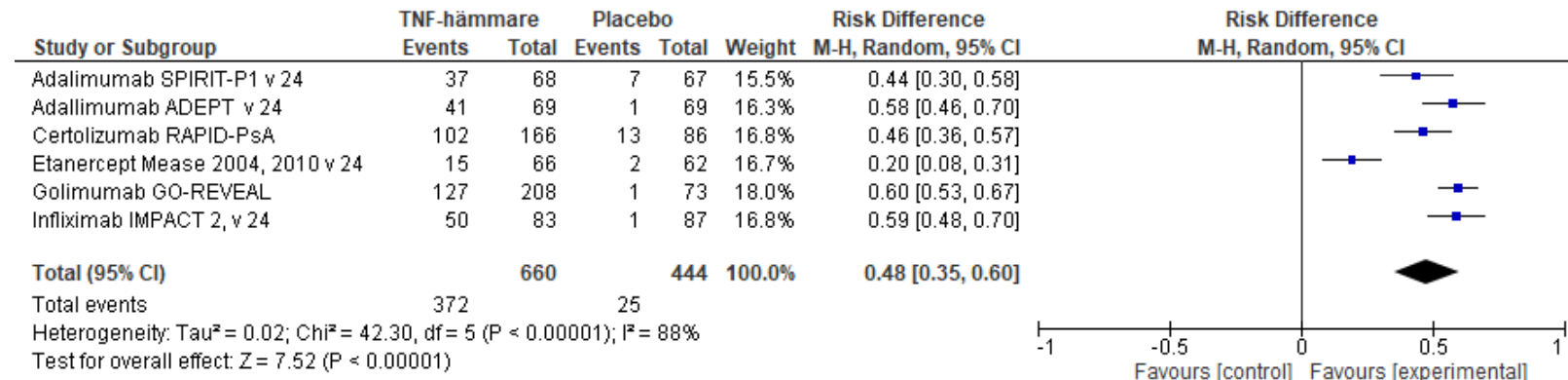
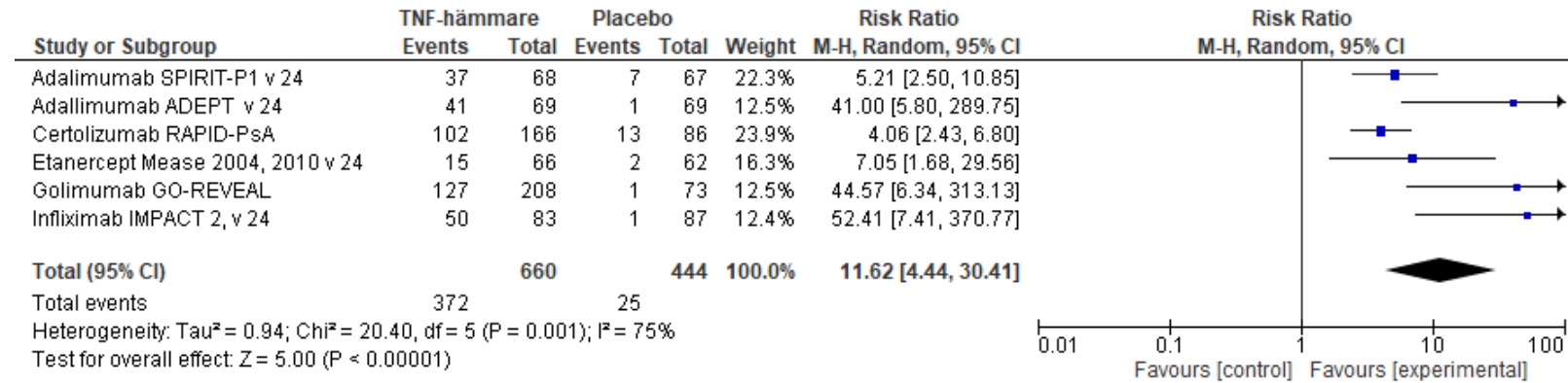
### ACR20 vecka 24 – TNF-hämmare jämfört med placebo



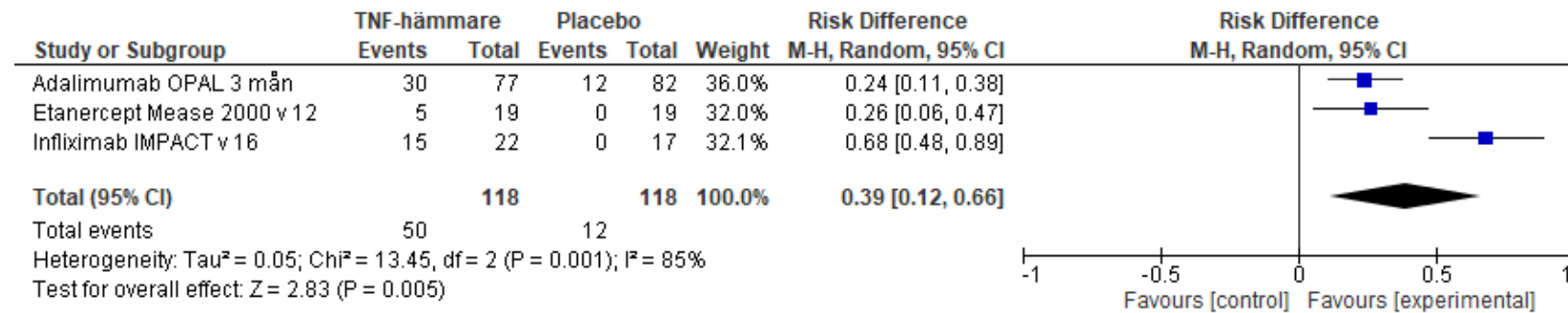
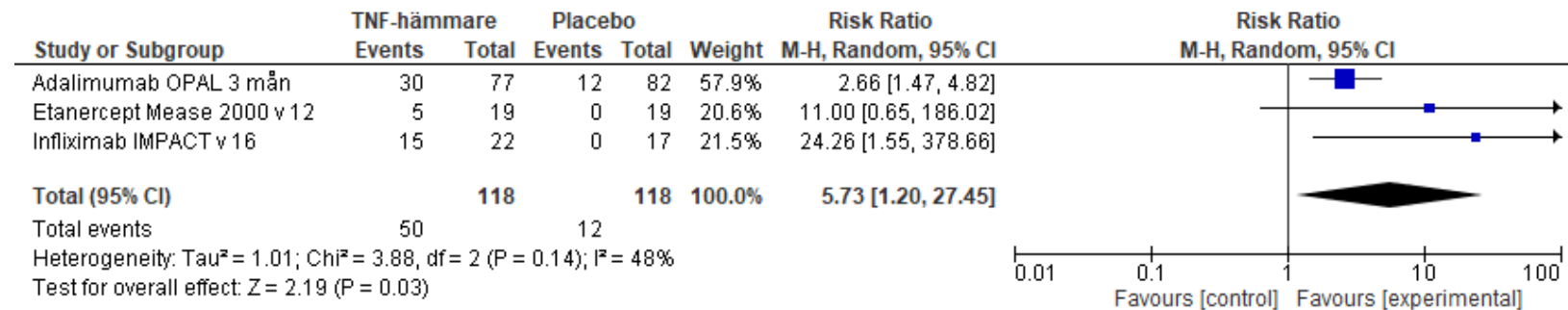
### ACR20 vecka 12-16 – TNF-hämmare jämfört med placebo



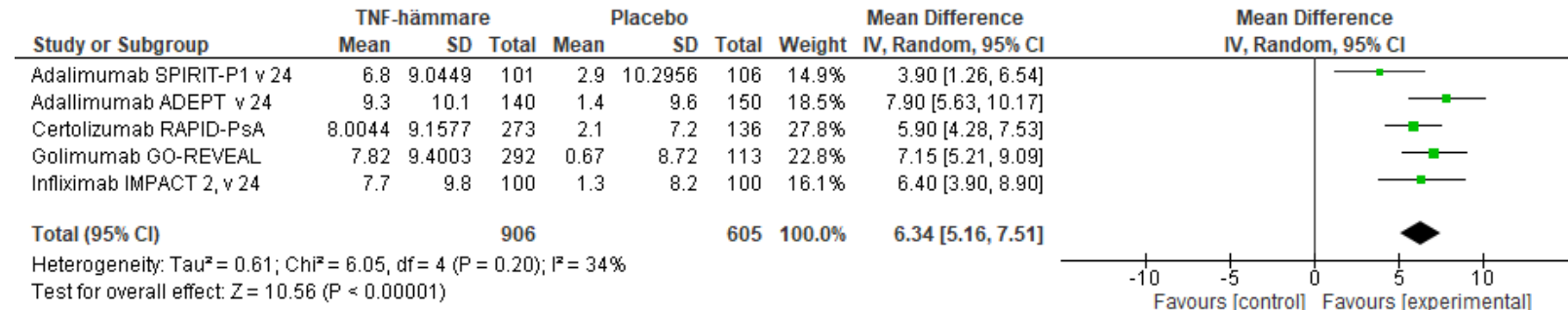
### PASI75 vecka 24 – TNF-hämmare jämfört med placebo



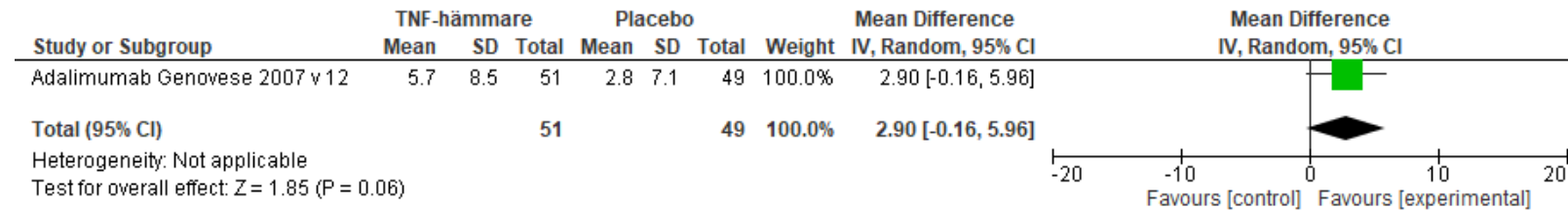
### PASI75 vecka 12-16 – TNF-hämmare jämfört med placebo



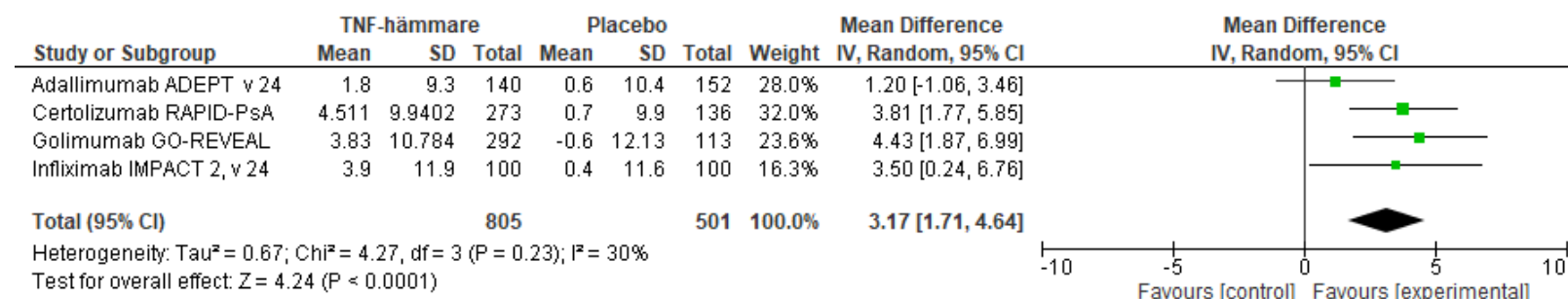
### Förändring från baslinjen i SF-36 fysisk komponent vecka 24 – TNF-hämmare jämfört med placebo



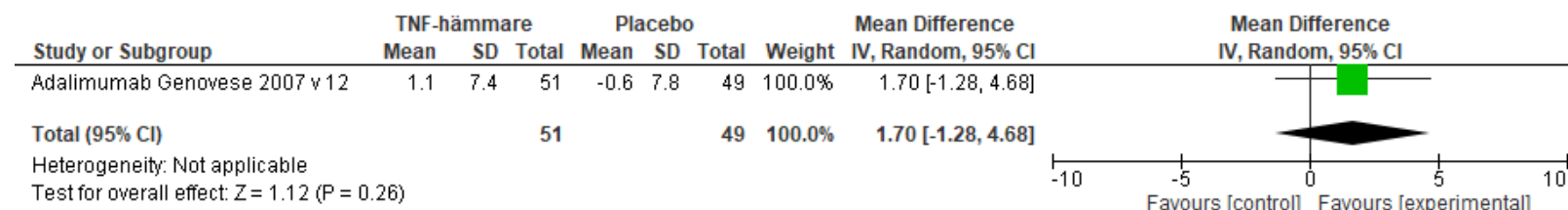
### Förändring från baslinjen i SF-36 fysisk komponent vecka 12 – TNF-hämmare jämfört med placebo



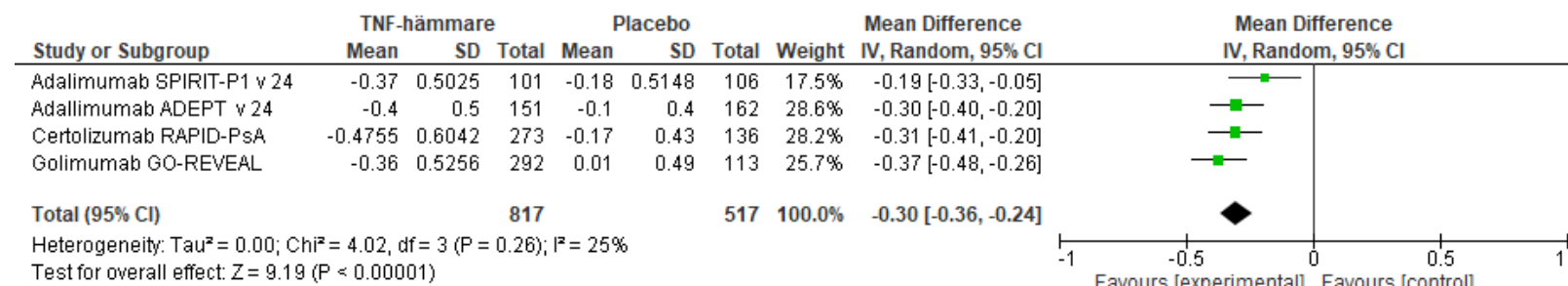
### Förändring från baslinjen i SF-36 mental komponent vecka 24 – TNF-hämmare jämfört med placebo



### Förändring från baslinjen i SF-36 mental komponent vecka 12 – TNF-hämmare jämfört med placebo

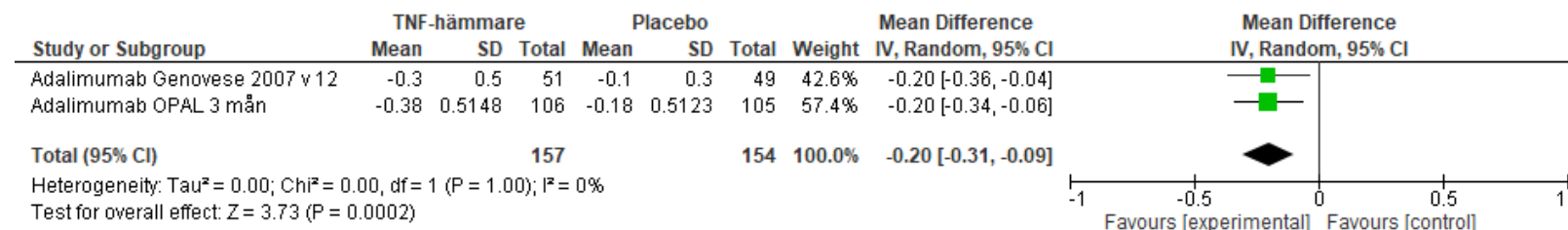


### Förändring från baslinjen i HAQ vecka 24 – TNF-hämmare jämfört med placebo





### Förändring från baslinjen i HAQ vecka 12 – TNF-hämmare jämfört med placebo



## Litteratursökning

<b>Databas:</b> Cochrane Library <b>Databasleverantör:</b> Wiley <b>Datum:</b> 2018-10-24 <b>Ämne:</b> Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) vid psoriasisartrit			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees OR ("psoriatic arthritis" OR "arthritic psoriasis" OR "psoriasis arthritis"):ti,ab,kw	1199
2.	Mesh	MeSH descriptor: [Tumor Necrosis Factor-alpha] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - A] OR MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees OR MeSH descriptor: explode all trees OR MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees OR MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	1931
3.	FT	(TNF NEXT inhibitor* OR tumor NEXT necrosis NEXT factor NEXT inhibitor* OR "Tumor Necrosis Factor alpha" OR Adalimumab OR Certolizumab OR Etanercept OR Golimumab OR Infliximab OR "Anti- tumor necrosis factor" OR Anti-TNF OR TNF- $\alpha$ OR "TNF alpha"):ti, ab, kw OR biologics:ti	12714
4.		2 OR 3	12714
5.		1 AND 4 Publication date from 2014	388
6.		1 AND 4 Publication date 2013	39 (endast från EMBASE)
7.		5 OR 6	<b>423</b>
			<b>CDSR 1</b>
			<b>CENTRAL 422</b>

<b>Databas:</b> PubMed <b>Databasleverantör:</b> NLM <b>Datum:</b> 2018-10-23 <b>Ämne:</b> Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) vid psoriasisartrit			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab]	8989
2.	Mesh/FT	"Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR Biological Products[Mesh] OR "Biological Factors"[Mesh:NoExp] OR "Infliximab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Certolizumab Pegol"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "golimumab" [Supplementary Concept] OR TNF inhibitor*[tiab] OR tumor necrosis factor inhibitor*[tiab] OR Tumor Necrosis Factor alpha[tiab] OR Adalimumab[tiab] OR Certolizumab[tiab] OR Etanercept[tiab] OR Golimumab[tiab] OR Infliximab[tiab] OR biologics[tiab] OR biologic agent*[tiab] OR Anti-tumor necrosis factor[tiab] OR Anti-TNF[tiab] OR TNF- $\alpha$ [tiab] OR TNFalpha[tiab]	710463
3.		1 AND 2 Publication date from 2013/12/01	1172
4.		Filters activated: Systematic Reviews, English	<b>105</b>
5.		Filters activated: Randomized Controlled Trial English, Norwegian, Swedish, Danish	<b>54</b>
6.		3 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] English	<b>43</b>

## Referenser

1. Hellgren, K, Dreyer, L, Arkema, EV, Glintborg, B, Jacobsson, LT, Kristensen, LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(1):105-11.
2. Fagerli, KM, Kearsley-Fleet, L, Mercer, LK, Watson, K, Packham, J, Symmons, DPM, et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumour-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019; 58(1):80-5.
3. Druyts, E, Palmer, JB, Balijepalli, C, Chan, K, Fazeli, MS, Herrera, V, et al. Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a systematic review and Bayesian meta-regression. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017; 35(4):681-8.
4. Genovese, MC, Mease, PJ, Thomson, GT, Kivitz, AJ, Perdok, RJ, Weinberg, MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of rheumatology*. 2007; 34(5):1040-50.
5. 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.
6. Gladman, D, Fleischmann, R, Coteur, G, Woltering, F, Mease, PJ. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis care & research*. 2014; 66(7):1085-92.
7. Mease, PJ, Fleischmann, R, Deodhar, AA, Wollenhaupt, J, Khraishi, M, Kielar, D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(1):48-55.
8. 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 (London, England)*. 2000; 356(9227):385-90.
9. 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.
10. Mease, PJ, Woolley, JM, Singh, A, Tsuji, W, Dunn, M, Chiou, CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2010; 37(6):1221-7.
11. Kavanaugh, A, McInnes, I, Mease, P, Krueger, GG, Gladman, D, Gomez-Reino, J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week

- efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(4):976-86.
12. Kavanaugh, A, McInnes, IB, Krueger, GG, Gladman, D, Beutler, A, Gathany, T, et al. Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis care & research.* 2013; 65(10):1666-73.
  13. Antoni, C, Krueger, GG, de Vlam, K, Birbara, C, Beutler, A, Guzzo, C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005; 64(8):1150-7.
  14. 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.
  15. Kavanaugh, A, Krueger, GG, Beutler, A, Guzzo, C, Zhou, B, Dooley, LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007; 66(4):498-505.
  16. Mease, P, Hall, S, FitzGerald, O, van der Heijde, D, Merola, JF, Avila-Zapata, F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine.* 2017; 377(16):1537-50.
  17. Mease, PJ, van der Heijde, D, Ritchlin, CT, Okada, M, Cuchacovich, RS, Shuler, CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Annals of the rheumatic diseases.* 2017; 76(1):79-87.
  18. Kavanaugh, A, Husni, ME, Harrison, DD, Kim, L, Lo, KH, Leu, JH, et al. Safety and Efficacy of Intravenous Golimumab in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results Through Week Twenty-Four of the GO-VIBRANT Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ).* 2017; 69(11):2151-61.
  19. Kavanaugh, A, McInnes, IB, Mease, P, Krueger, GG, Gladman, D, van der Heijde, D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Annals of the rheumatic diseases.* 2014; 73(9):1689-94.
  20. Kavanaugh, A, van der Heijde, D, Beutler, A, Gladman, D, Mease, P, Krueger, GG, et al. Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy: Results Through 5 Years of a

- Randomized, Placebo-Controlled Study. *Arthritis care & research*. 2016; 68(2):267-74.
21. Mease, P, Deodhar, A, Fleischmann, R, Wollenhaupt, J, Gladman, D, Leszczynski, P, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD open*. 2015; 1(1):e000119.
  22. Walsh, JA, Gottlieb, AB, Hoepken, B, Nurminen, T, Mease, PJ. Efficacy of certolizumab pegol with and without concomitant use of disease-modifying anti-rheumatic drugs over 4 years in psoriatic arthritis patients: results from the RAPID-PsA randomized controlled trial. *Clinical rheumatology*. 2018.
  23. van der Heijde, D, Deodhar, A, FitzGerald, O, Fleischmann, R, Gladman, D, Gottlieb, AB, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD open*. 2018; 4(1):e000582.
  24. Baranauskaite, A, Raffayova, H, Kungurov, NV, Kubanova, A, Venalis, A, Helmle, L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012; 71(4):541-8.
  25. Vieira-Sousa, E, Canhao, H, Alves, P, Rodrigues, AM, Teixeira, F, Tavares-Costa, J, et al. The GO-DACT protocol: a multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy of golimumab in combination with methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy. *Acta reumatologica portuguesa*. 2018; 43(2):80-92.

Rad: P3:2

Tillstånd: Psoriasisartrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av eller intolerans mot standardbehandling

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: IL17A-hämmare eller IL12/23-hämmare

Prioritet											
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en liknande effekt som TNF-hämmare, men kostar mer i förhållande till effekten.

Kommentar: Standardbehandling kan inkludera behandling med TNF-hämmare.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom associerad med hudpsoriasis. Sjukdomen orsakar värk och stelhet och kan ge bestående skador på leder, vilket sammantaget riskerar att medföra en betydande funktionsnedsättning. Standardbehandling är cox-hämmare och lokala kortisoninjektioner, oftast i kombination med konventionella syntetiska antireumatiska läkemedel (csDMARD:s), till exempel metotrexat.

Vid otillräcklig effekt av sådan standardbehandling används biologiska läkemedel och målinriktade syntetiska DMARD:s. Biologiska läkemedel som hämmar cytokinerna IL17A och IL12/23 har visat effekt på psoriasis och psoriasisartrit.

Åtgärden avser behandling med IL12/23 hämmare eller IL17-A hämmare med eller utan pågående standardbehandling. Utöver standardbehandling kan patienterna, i denna frågeställning, även ha behandlats med TNF-hämmare. De har dock inte pågående behandling med TNF-hämmare.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling, ger 16-24 veckors behandling med IL17A-hämmare eller IL12/23-hämmare jämfört med placebo

- troligen en större andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR50, 24 procentenheter fler, riskkvot (RR) 3,78, 95% konfidensintervall, KI, 3,12 till 4,57 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en större andel patienter som uppnår remission enligt DAS28, 11 procentenheter fler, RR 2,59, 95% KI 1,66 till 4,04 (måttlig tillförlitlighet)

- troligen en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, medelvärdeskillnad (MD) -0,23 enheter, 95% KI -0,27 till -0,19 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en större andel patienter med förbättrad hudpsoriasis enligt PASI75, 49 procentenheter fler, RR 5,32, 95% KI 4,30 till 6,57 (måttlig tillförlitlighet)
- troligen en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent, MD 4,02, 95% KI 2,80 till 5,25 (måttlig tillförlitlighet).

Vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling, ger 24 veckors behandling med IL17A-hämmare (Ixekizumab) jämfört med TNF-hämmare (adalimumab)

- möjligen ingen påvisad skillnad i andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR50, 5 procentenheter fler, RR 1,12, 95% KI 0,84 till 1,50 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen påvisad skillnad i förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, MD -0,10 enheter, 95% KI -0,22 till 0,02 (låg tillförlitlighet)
- möjligen en större andel patienter med förbättrad hudpsoriasis enligt PASI75, 21 procentenheter fler, RR 1,38, 95% KI 1,09 till 1,75 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen påvisad skillnad på förbättring av livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent, MD 1,04, 95% KI -1,12 till 3,20 (låg tillförlitlighet).

#### Kommentar

Behandling med IL-17A hämmare och IL12/23 hämmare ger kliniskt relevanta effekter på effektmåttet ACR50. ACR50 är ett kompositmått, för att uppnå ACR50 krävs förutom 50 % förbättring utav antal svullna och ömma leder även en 50 % förbättring av minst 3 av 5 ingående parametrar, där viktiga patientrelaterade utfall som funktion, smärta och patientens globala bedömning ingår.

I alla studier utom FUTURE3 och PSUMMIT2 uppnår patienterna som fått interventionen i genomsnitt en förbättring av HAQ vid 24 veckor som är högre än 0,35 enheter vilket har definierats som en kliniskt relevant skillnad i funktionsnivå. En genomsnittlig förbättring av HAQ som är högre än 0,35 ses inte i någon av placebo grupperna. Effekten på förbättring av aktivitetsförmågan har, i förhållande till placebo, oklar klinisk relevans.

Effekterna på PASI75 av interventionerna IL-17A hämmare och IL-12/23 hämmare bedöms klart kliniskt relevanta då en betydande större andel av patienterna i interventionsgrupperna uppnår dessa utfall, att uppnå PASI75 motsvarar en stor patientnytta.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Behandling med IL17-A hämmarna ixekizumab och secukinumab medför en ökad risk för infektioner av mild grad. Allvarliga infektioner var under de placebokontrollerade perioderna i studierna sällsynta, 0,14-0,6% i interventionsarmarna och 0,3-0,4% i placeboarmarna. En ökad frekvens av candida-

infektioner i hud och slemhinnor har setts vid behandling med IL17-A hämmare, sådana infektioner har inte föranlett avbrott av behandlingen och har svarat på standardbehandling.

För ustekinumab var antalet infektioner totalt och antalet allvarliga infektioner likvärdigt hos patienter som behandlades med ustekinumab och patienter som behandlades med placebo.

Reaktioner på stickstället i form av rodnad och smärta förekommer för samtliga preparat men leder sällan till att behandling behöver avbrytas. Allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi har rapporterats i sällsynta fall för alla preparaten.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår en systematisk översikt från 2018 av medelhög kvalitet [1], som inkluderade 4 randomiserade kontrollerade studier på patienter med psoriasisartrit och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling (FUTURE 1 och 2 samt PSUMMIT 1 och 2). Ytterligare 4 placebokontrollerade RCT:s har inkluderats i underlaget. Fyra av de totalt 8 RCT-studierna avser läkemedlet secukinumab, FUTURE 1-3 och 5 [2-5], två har studerat ixekizumab, SPIRIT-P1 och SPIRIT-P2, [6, 7] och två har studerat ustekinumab, PSUMMIT-1 och PSUMMIT-2 [8, 9]. I en av studierna, SPIRIT-P1, jämförs studieläkemedlet Ixekizumab mot både placebo och aktiv behandling med TNF-hämmaren adalimumab. I övriga studier jämförs studieläkemedlet enbart mot placebo.

Slutsatserna vid jämförelse mot placebo baseras på 3718 personer för ACR50, 927 personer för DAS28 remission, 2722 personer för HAQ, 2145 personer för PASI-75 och 1795 personer för SF-36. I granskningen ingår inte indirekta jämförelser från nätverksmetaanalyser medan sådana jämförelser ingår i det hälsoekonomiska underlaget.

I secukinumab-studierna har patienter randomiserats till olika doser av secukinumab, 75 mg, 150 mg eller 300 mg eller placebo. Dosen 75 mg är ej godkänd och data från de studiearmar som behandlats med 75 mg har därför inte inkluderats i kunskapsunderlaget. I FUTURE 1 har man givit intravenösa laddningsdoser med secukinumab, detta förfarande är inte godkänt och secukinumab finns inte tillgängligt för intravenöst bruk i Sverige. Intravenösa laddningsdoser av secukinumab har även använts i studier på andra indikationer och sammanfattningsvis indikerar resultaten att intravenösa och subkutana laddningsdoser ger likvärdiga resultat, utifrån detta inkluderas resultaten från FUTURE 1 (150 mg armen) i kunskapsunderlaget.

I flera av studierna finns i originalpublikationen eller i separata publikationer subgruppsanalyser av kliniskt effekt med och utan samtidig behandling med metotrexat eller andra csDMARDs [2-4, 7-10]. Resultaten indikerar inga stora skillnader i klinisk effekt vid behandling med metotrexat eller annan csDMARD i kombination med studieläkemedlen jämfört med studieläkemedlen som monoterapi. Studierna har inte varit designade för att upptäcka eventuella skillnader mellan monoterapi med respektive studieläkemedel och kombinationsterapi med konventionell DMARD utan det handlar om subgruppsanalyser baserat på pågående behandling vid inklusion i studien.



I de studier som har en blandad population där både patienter som aldrig tidigare haft behandling med TNF-hämmare ("TNF-naiva") och patienter som tidigare behandlats med men inte svarat på eller varit intoleranta för behandling med TNF-hämmare ("TNF-IR") inkluderats så finns subgruppsanalyser av klinisk effekt hos respektive subgrupp för flertalet effektmått [2-5, 8, 11].

Ytterligare 5 publikationer [12-16] med oblindade, okontrollerade långtidsuppföljningar från secukinumab-studierna FUTURE 1 och FUTURE 2 och ixekizumab-studien SPIRIT-P1 identifierades. För ustekinumab redovisas data upp till 52 veckor i originalpublikationerna. Studierna visar på fortsatt bibehållen effekt upp till 3 år för secukinumab och 1 år för ixekizumab och ustekinumab.

En pågående opublicerad RCT där interventionen är secukinumab 150 mg s.c. med och utan laddningsdoser (FUTURE 4) har identifierats (NCT02294227). Preliminära resultat har presenterats som kongressabstract [17].

Fas-3 studier av två nya IL-23 hämmare (guselkumab och risankizumab) pågår (NCT03158285, NCT03162796, NCT03671148, NCT03675308).

### *Saknas någon information i studierna?*

Studier saknas där interventionerna jämförs med singel- eller kombinationsbehandling med csDMARDs. För secukinumab och ustekinumab saknas studier där interventionen jämförs med behandling med TNF-hämmare. Utfallsmått för remission saknas i flertalet av studierna. Patientrelaterade utfallsmått saknas i flertalet studier eller är bristfälligt redovisade, dock ingår patientrelaterade utfallsmått i kompositmåttet ACR som i alla studier är det primära utfallsmåttet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

- Enligt den granskade litteraturen är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling av tillståndet med secukinumab eller ustekinumab sannolikt måttlig till mycket hög jämfört med behandling med TNF-hämmare för patienter med samtidig psoriasis i huden.
- Svenska prisnivåer på TNF-hämmare är generellt betydligt lägre (särskilt för TNF-hämmare med tillgängliga biosimilarer) än de priser som används i den granskade litteraturen.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter fram till och med februari 2018. Kompletterande litteratursökning efter systematiska översikter och RCT:er har gjorts från november 2016 till 13 november 2018.

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (kompletterande sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269	230*
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	12	28
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ inkluderande 4 RCT:er	4

\*+4 som redan var identifierade av SBU

### Tabellering av inkluderade studier

Tabell 1 – IL-17A hämmare och IL-12/23 hämmare, respons

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Wu, 2018.[1]	NMA med metaanalys/direkta jämförelser i supplement.  Inkluderar 2 relevanta RCT:s för ustekinumab (PSUMMIT 1 och 2)  2 relevanta RCT:s för secukinumab (FUTURE 1 och 2)  Litteratursökning fram till 7 december 2016.	Vuxna med aktiv PsA trots standard-behandling.	I: secukinumab eller ustekinumab K: placebo		Medelhög för SÖ. Medelhög för effektmått.	Metaanalys i supplement – suddig figur. För secukinumab 300 mg ingår bara 1 studie (FUTURE 2)

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
McInnes, 2013.[9] "PSUMMIT1"	RCT, internationell multicenterstudie. 614 patienter (1:1:1)  Early escape v16 för patienter i placeboarmen med <5% förbättring av svullna/ömma. För dessa patienter används data från v16 vid beräkning av effekt v24.	TNF-naiv population. Vuxna med aktiv PsA trots standardbehandling. $\geq 5/66$ svullna och $\geq 5/68$ ömma leder, CRP $\geq 3$ och aktiv eller historisk plaque psoriasis. Medelålder 47-48 år. 52-57% män. 47-50% mtx-användare vid baslinje (75% mtx vid baslinjen eller tidigare). Sjukdomsduration 3,4-4,9 år. 10-12 svullna leder. Stabila doser av mtx, kortison och NSAID fram till v52 var tillåtna.	I1 (n=205): 45 mg ustekinumab v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 3/205 (1%)  I2 (n=204): 90 mg ustekinumab v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 6/204 (3%)  K (n=206): Placebo v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 7/206 (3%)  Uppföljning v24.	<b>Hela populationen:</b> I1: 24.9% (51/205) I2: 27.9% (57/204) K: 8.7% (18/206)	Låg för alla effektmått.	Tidigare behandling med biologiska läkemedel inklusive TNF-hämmare var exklusionskriterium och andra csDMARDs än mtx var ej tillåtna. Randomisering stratifierad på site, vikt (över/under 100 kg) och mtx-användande vid baslinjen.  EULAR good/moderate response I1: 65.9% (135/205) I2: 67.6% (138/204) K: 34.5% (71/206)
Ritchlin, 2014.[8] "PSUMMIT2"	RCT, multicenterstudie. 312 patienter. (1:1:1)  Early escape till aktiv behandling/högre dos vecka 16 för patienter i K-armen och I1-armen om <5% förbättring i svullna/ömma leder. För dessa används data från v16 i beräkningarna.	Halva populationen är TNF-IR övriga svikt på mtx eller NSAID. Vuxna patienter med aktiv PsA, duration $\geq 6$ månader trots behandling med csDMARDs i minst 3 månader, NSAID i minst 4 veckor eller TNF-hämmare i minst 8 eller 14 veckor beroende på preparat. Aktiv PsA var definierat som minst 5/66 svullna leder och minst 5/68 ömma leder, CRP $\geq 3.0$ mg/L och aktuell eller historisk plaque psoriasis. Prespecificerat att 150-180/300 skulle vara TNF-erfarna. Stabila doser av mtx, kortison och NSAID var tillåtna. 51-53.4% kvinnor, 48-49 år. Sjukdomsduration 4,5-5,5 år. 11-12 svullna leder vid baslinjen. 47-52% stod på mtx vid baslinjen.	I1 (n=103): Ustekinumab 45 mg v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 3/103. (3%)  I2 (n=105): Ustekinumab 90 mg v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 9/105 (9%)  K (n=104): Placebo v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 18/104 (17%)  Uppföljning v24.	<b>Hela populationen:</b> I1: 17.5% (18/103) I2: 22.9% (24/105) K: 6.7% (7/104)  TNF-naiva I1+I2: 26.7% (24/90) K: 7.1% (3/42)  TNF-erfarna I1+I2: 15.3% (18/118) K: 6.5% (4/62)	Medelhög för alla effektmått.	Randomisering stratifierad på site, baslinjen-mtx och vikt (över/under 100 kg). Inkluderar även patienter som tidigare haft behandling med TNF-hämmare (olikt PSUMMIT1)  Måttligt bortfall i placebogruppen, lågt bortfall i interventionsarmarna. Oklarheter finns kring statistisk hantering av bortfall.  EULAR good/moderate response I1: 54.4% (56/103) I2: 53.3% (56/105) K: 29.8% (31/104)
Mease, 2015.[2]	RCT. Multicenterstudie. 606 patienter. (1:1:1)	En tredjedel av populationen är TNF-non-responders eller intoleranta. PsA	I1: I.v. loading dose på 10 mg/kg v0, 2, 4. Därefter	<b>Hela populationen</b> I1: 30.7% (62/202)	Låg för alla effektmått.	Randomisering stratifierad utifrån tidigare TNF-användning.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
"FUTURE 1"	Early escape till aktiv behandling (utan i.v. uppladdningsdoser) v16 för placebopatienter om <20% förbättring av svullna och ömma leder.	enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom ( $\geq 3$ svullna och $\geq 3$ ömma leder) trots behandling med NSAID, csDMARD eller TNF hämmare. Stabila doser av steroider och mtx tillåtna. TNF erfarna inkluderades bara om svikt eller intolerans och man krävde washout i 4-10 veckor före randomisering. Prespecat att 70% skulle vara TNF naiva. Ålder 48,5-49,6 år. 52,5-58,4% kvinnor. 59,9-61,9% mtx användare. 70,3-70,8% TNF naiva.	secukinumab 75 mg s.c. var 4:e vecka. n=202. Bortfall 13/202 (6%) I2: I.v. loading dose enligt ovan, därefter 150 mg s.c. var 4:e vecka. N=202. Bortfall 13/202 (6%) K: placebo. N=202. Bortfall 16/202 (8%) Uppföljning v24. Re-randomisering v16 på placebo-non-responders till aktiv behandling, 75 mg eller 150 mg sc utan laddningsdoser. Imputering för dessa individer vid outcome analys v24.	I2: 34.7% (70/202) K: 7.4% (15/202)  <b>TNF naiva</b> I1: 36.6% (52/142) I2: 39.9% (57/143) K: 8.4% (12/143) <b>TNF erfarna</b> I1: 16.7% (10/60) I2: 22.0% (13/59) K: 5.1% (3/59)		Använt 76/78-ledstatus vid uppföljning.  Protokollet med i.v. loading dos är inte den godkända dosen enligt SPC. 75 mg dosen är inte godkänd dos.
McInnes, 2015.[3] "FUTURE 2"	RCT. Multicenterstudie. N=397. (1:1:1:1) Early escape till aktiv behandling (utan laddningsdoser) från v 16 för patienter i placebo-gruppen som haft <20% förbättring i antal svullna/ömma leder. Early escape patienter imputeras som non-responders i v24 analyserna.	33-37% av populationen är TNF-non-responders eller intoleranta. PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom ( $\geq 3$ svullna och $\geq 3$ ömma leder) trots behandling med NSAID, csDMARD eller TNF hämmare. Stabila doser av steroider och mtx tillåtna. TNF erfarna inkluderades bara om svikt eller intolerans och man krävde washout i 4-10 veckor före randomisering. Prespecat att kring 60% skulle vara TNF naiva. Ålder 46,5-49,9. 45-60% kvinnor. 63-67% TNF-naiva. Mtx-användare: 44-51%	I1: 75 mg secukinumab sc v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=99. Bortfall 7/99 (7%) I2: 150 mg secukinumab sc v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=100. Bortfall 5/100 (5%) I3: 300 mg secukinumab sc. v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=100. Bortfall 3/100 (3%) K: placebo. N=98. Bortfall 10/98 (10%)  Uppföljning v24.	<b>Hela populationen:</b> I1: 18% (18/99) I2: 35% (35/100) I3: 35% (35/100) K: 7% (7/98)  <b>I monoterapi:</b> I1: 9.6% (5/52) I2: 37.5% (21/56) I3: 32.1% (18/56) K: 6.3% (3/48) <b>Med mtx:</b> I1: 27.7% (13/47) I2: 31.8% (14/44) I3: 38.6% (17/44) K: 8.0% (4/50)  <b>TNF-naiva</b> I2: 44% (28/63) I3: 39% (26/67)	Låg för ACR50, PASI75, HAQ och SF36.	Randomisering stratifierad för tidigare TNF-användande.  75 mg (I1-armen) är inte godkänd dos enligt SPC, finns ej på marknaden.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				K: 6% (4/63) <b>TNF-erfarna:</b> I2: 19% (7/37) I3: 27% (9/33) K: 9% (3/35)		
Nash, 2018.[4]  "FUTURE 3"	RCT. Multicenterstudie. N=414. (1:1:1). Early escape till aktiv behandling i v16 för non-responders i placebo-gruppen.	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR och aktiv sjukdom (≥3 svullna och ≥3 ömma leder) trots standardbehandling. Patienter som tidigare behandlats med TNF-hämmare kunde inkluderas om de var non-responders eller intoleranta mot TNF-hämmare, washout 4-10 veckor beroende på preparat krävdes. Stabila doser av NSAID och metotrexat var tillåtna. Ålder 49.3-50.1 år. 43.1%-48.2% män. Mtx vid baslinjen 42.8-50.4%. TNF-naiva 67.9% till 68.3%. Svullna leder 8.9-11.2.	I1: secukinumab s.c. 150 mg v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=138. Bortfall 12/138=9% I2: secukinumab s.c. 300 mg v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=139. Bortfall 11/139=8% K: placebo. N=137. Bortfall 8/137=6%.  Uppföljning v24.	I1: 18.8% (26/138) I2: 34.5% (48/139) K: 8.8% (12/137)  <b>TNF-naiva</b> I1: 24.5% (23/95) I2: 41.1% (39/94) K: 11.8% (11/93)  <b>TNF-erfarna</b> I1: 6.8% (3/44) I2: 20.5% (9/44) K: 2.3% (1/44)	Låg för alla effektmått.	Randomisering stratifierad utifrån tidigare TNF-behandling (ja/nej).
Mease, 2018.[5]  "FUTURE 5"	RCT. Internationell multicenterstudie. 996 patienter. (2:2:2:3)	Vuxna med aktiv PsA enligt CASPAR (≥3 svullna, ≥3 ömma) trots minst 4 veckors NSAID behandling eller intolerans för NSAIDs. Stabila doser av kortison, NSAID och mtx tillåtna. Anti-TNF-IR kunde inkluderas men washout 4-10 veckor krävdes och ≥3 tidigare TNF-hämmare var exklusionskriterium, likaså behandling med annat biologiskt läkemedel än TNF-blockad tidigare. Ålder 48.4-49.0 år. 45.9%-51.5% kvinnor. TNF-naiva 69.4%-71.2%. Mtx vid baslinjen 47.9% till 54.1%. Svullna leder 10.0-12.1.	I1: secukinumab 150 mg s.c. var 4:e vecka utan laddningsdoser. N=222. Bortfall 15/222=7%. I2: secukinumab 150 mg s.c. v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=220. Bortfall 6/220=3%. I3: secukinumab 300 mg s.c. v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=222. Bortfall 6/222=5%. K: placebo. N=332. Bortfall 37/332=11%.  Uppföljning v16.	I1: 32.0% (71/222) I2: 35.9% (79/220) I3: 39.6% (88/222) K: 8.1% (27/332)  TNF-naiva I1: 36.1% (57/158) I2: 38.7% (60/155) I3: 40.9% (63/154) K: 8.5% (20/234)  TNF-erfarna I1: 21.9% (14/64) I2: 29.2% (19/65) I3: 36.8% (25/68) K: 7.1% (7/98)	Låg för utfallsmåtten ACR50 och PASI75. Medelhög för HAQ.	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2017.[6] "SPIRIT P1"	Dubbelblind RCT med placeboarm och aktiv kontrollarm (adalimumab). Internationell multicenterstudie. N=417. (1:1:1:1) Early escape v16 för inadequate responders, dessa är imputerade som non-responders vid efficacy analys v 24. Vid EE från adalimumab gruppen washout 8v innan ixekizumab startades v24. Vid EE gavs också laddningsdos.	TNF-naiv population. Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. $\geq 3/68$ ömma leder och $\geq 3/66$ svullna leder OCH radiologiska PsA förändringar i händer eller fötter ELLER CRP>6 mg/dL. Ålder 49.5 år. 46% män. 54% mtz-användare. DAS28-CRP vid baslinjen 4.9. Sjukdomsduration 6,2-7,2 år. 10-12 svullna leder i snitt vid baslinjen.	I1: Startdos 160 mg ixekizumab s.c. v0. Därefter ixekizumab 80 mg s.c. var 14:e dag. N=103. Bortfall 6/103 (6%) I2: Startdos 160 mg ixekizumab s.c. v0. Därefter ixekizumab 80 mg s.c. var 4:e vecka. N=107. Bortfall 10/107 (9%) K1: adalimumab 40 mg s.c. var 14:e dag. N=101. Bortfall 4/101 (4%) K2: placebo s.c. var 14:e dag. N=106. Bortfall 15/106 (14%)  Uppföljning v 24	<b>Hela populationen (TNF-naiva)</b> I1: 46.6% (48/103) I2: 40.2% (43/107) K1: 38.6% (39/101) K2: 15.1% (16/106)	Låg för ACR50, PASI75. Låg-medelhög för HAQ och SF-36.	Det är ovanligt hög placerespons i denna studie – effekt av att prövarna/deltagarna utgår från att 3 av 4 får aktiv behandling?? Randomisering stratifierad efter land, tidigare/nuvarande/aldrig använt csDMARD. Tidigare biologisk behandling för pso eller PsA var exklusionskriterium.  Oklarheter kring statistisk hantering av bortfall för linjära utfall.
Nash, 2017.[7] "SPIRIT P2"	Internationell multicenter dubbelblind RCT. N=363. (1:1:1) Early escape v 16. EE-individer räknades som non-responders vid efficacy analys v 24.	Hela populationen är TNF non responders eller intoleranta. Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterier. $\geq 3$ svullna/66 och $\geq 3/68$ ömma leder och tidigare svikt på beh med TNF hämmare eller intolerans för TNF hämmare. Ålder 51.5-52.6 år. 41-52% män. 34-50% mtz vid baslinjen. Sjukdomsduration 9,2-11 år. 10,3-13,5 svullna leder i snitt vid baselinjen.	I1: ixekizumab 160 mg s.c. dag 0, därefter 80 mg s.c. var 14:e dag. N=123. Bortfall 14/123 (11%) I2: ixekizumab 160 mg s.c. dag 0, därefter 80 mg var 4:e vecka. N=122. Bortfall 11/122 (9%) K: placebo. N=118. Bortfall 24/118 (20%)  Uppföljning v 24.	<b>Hela populationen (TNF-erfarna)</b> I1: 33% (41/123) I2: 35% (43/122) K: 5% (6/118)	Medelhög för alla effektmått.	Randomisering stratifierad efter land och tidigare TNF behandling (TNF intolerans, svikt på beh. med 1 TNF hämmare, svikt på behandling med 2 TNF-hämmare).  Måttligt stort bortfall, dubbelt så stort i placebogruppen.

Tabell 2 IL-17A hämmare och IL-12/23 hämmare, HAQ/DAPSA aktivitetsbegränsning, DAS28 remission

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission DAS28<2,6	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
McInnes, 2013.[9]	PSUMMIT1 RCT, internationell multicenterstudie. 614 patienter (1:1:1)	TNF-naiv population. Vuxna med aktiv PsA trots standardbehandling. $\geq 5/66$ svullna och $\geq 5/68$ ömma leder, CRP $\geq 3$ och aktiv eller historisk plaque psoriasis. Medelålder 47-48 år. 52-57% män. 47-50% mtX-användare vid baslinjen (75% mtX vid baslinjen eller tidigare). Sjukdomsduration 3,4-4,9 år. 10-12 svullna leder. Stabila doser av mtX, kortison och NSAID fram till v52 var tillåtna.	I1 (n=205): 45 mg ustekinumab v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 3/205.  I2 (n=204): 90 mg ustekinumab v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 6/204.  K (n=206): Placebo v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 7/206.  Uppföljning v24.	DAS28<2,6 Hela populationen I1: 20.5% (42/205) I2: 19.6% (40/204) K: 8.3% (17/206)	Uppgivet som medianskillnad från baslinjen (IQR) i publikationen - data från clinicaltrials.gov, medelskillnad från baslinjen (SD):  I1: -0.31 (0.521) I2: -0.40 (0.514) I1+I2: -0.36 (0.518) K: -0.10 (0.390)	Låg för alla effektmått.	Tidigare behandling med biologiska läkemedel inklusive TNF-hämmare var exklusionskriterium och andra csDMARDs än mtX var ej tillåtna. Randomisering stratifierad på site, vikt (över/under 100 kg) och mtX-användande vid baslinjen.
Ritchlin, 2014.[8] "PSUMMIT 2"	RCT, multicenterstudie. 312 patienter. (1:1:1)  Early escape till aktiv behandling/högre dos vecka 16 för patienter i K-armen och I1-armen om <5% förbättring i svullna/ömma leder. För dessa används data från v16 i beräkningarna.	Halva populationen är TNF-IR övriga svikt på mtX eller NSAID. Vuxna patienter med aktiv PsA, duration $\geq 6$ månader trots behandling med csDMARDs i minst 3 månader, NSAID i minst 4 veckor eller TNF-hämmare i minst 8 eller 14 veckor beroende på preparat. Aktiv PsA var definierat som minst 5/66 svullna leder och minst 5/68 ömma leder, CRP $\geq 3.0$ mg/L och aktuell eller historisk plaque psoriasis. Prespecificerat att 150-180/300 skulle vara TNF-erfarna. Stabila doser av mtX, kortison och NSAID var tillåtna. 51-53.4% kvinnor. 48-49 år. Sjukdomsduration 4,5-5,5 år. 11-12 svullna leder vid baslinjen. 47-52% stod på mtX vid baslinjen.	I1 (n=103): Ustekinumab 45 mg v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 3/103. (3%)  I2 (n=105): Ustekinumab 90 mg v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 9/105 (9%)  K (n=104): Placebo v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 18/104 (17%)  Uppföljning v24.	<b>DAS28&lt;2,6</b> I1: 10.7% (11/103) I2: 15.2% (16/105) K: 3.8% (4/104)	<b>HAQ medelskillnad från baslinjen mot placebo (95% CI)</b> I1: 0.13 (0.00 till 0.30) I2: 0.25 (0.10 till 0.30)  Dvs. I1 har i snitt förbättrats med 0.13 enheter mer än placebogruppen.	Medelhög för alla effektmått.	Randomisering stratifierad på site, baslinjen-mtX och vikt (över/under 100 kg). Inkluderar även patienter som tidigare haft behandling med TNF-hämmare (olikt PSUMMIT1)  Måttligt bortfall i placebogruppen, lågt bortfall i interventionsarmarna. Oklarheter finns kring statistisk hantering av bortfall.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission DAS28<2,6	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
					Från <a href="https://clinicaltrials.gov/medelskillnad från baslinjen (SD)">clinicaltrials.gov, medelskillnad från baslinjen (SD)</a>  I1: -0.21 (0.461) I2: -0.22 (0.436) I1+I2: -0.21 (0.447) K: -0.03 (0.380)		
Mease, 2015.[2] "FUTUR E 1"	RCT. Multicenterstudie. 606 patienter. (1:1:1)  Early escape till aktiv behandling (utan i.v. uppladdningsdoser) v16 för placebopatienter om <20% förbättring av svullna och ömma leder.	En tredjedel av populationen är TNF-non-responders eller intoleranta. PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom (≥3 svullna och ≥3 ömma leder) trots behandling med NSAID, csDMARD eller TNF hämmare. Stabila doser av steroider och mtx tillåtna. TNF erfarna inkluderades bara om svikt eller intolerans och man krävde washout i 4-10 veckor före randomisering. Prespecificerat att 70% skulle vara TNF naiva. Ålder 48,5-49,6 år. 52,5-58,4% kvinnor. 59,9-61,9% mtx användare. 70,3-70,8% TNF naiva.	I1: I.v. loading dose på 10 mg/kg v0, 2, 4. Därefter secukinumab 75 mg s.c. var 4:e vecka. n=202. Bortfall 13/202 (6%) I2: I.v. loading dose enligt ovan, därefter 150 mg s.c. var 4:e vecka. N=202. Bortfall 13/202 (6%) K: placebo. N=202. Bortfall 16/202 (8%) Uppföljning v24. Re-randomisering v16 på placebo-non-responders till aktiv behandling, 75 mg eller 150 mg sc utan laddningsdoser. Dessa individer räknades som non-responders vid outcome analys v24.	Ej rapporterat.	<b>HAQ förändring från baslinjen, medel (SE)</b> I1: -0.41 (0.04) I2: -0.40 (0.04) K: -0.17 (0.05)	Låg för alla effektmått	Randomisering stratifierad utifrån tidigare TNF-användning. Använt 76/78-ledstatus vid uppföljning.  <i>Protokollet med i.v. loading dos är inte den godkända dosen enligt SPC och dosen 75 mg s.c. är inte godkänd. I1-armen har därför inte räknats in i metaanalyserna.</i>
McInnes, 2015.[3] "FUTUR E 2"	RCT. Multicenterstudie. N=397. (1:1:1:1)  Early escape till aktiv behandling (utan laddningsdoser) från v 16 för patienter i placebogrupper som haft <20% förbättring i antal svullna/ömma	33-37% av populationen är TNF-non-responders eller intoleranta. PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom (≥3 svullna och ≥3 ömma leder) trots behandling med NSAID, csDMARD eller TNF hämmare. Sta-	I1: 75 mg secukinumab sc v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=99. Bortfall 7/99 (7%)	Ej rapporterat.	<b>HAQ medelskillnad LSM från baslinjen vid v24 (SE)</b> I1: -0.32 (0.05) I2: -0.48 (0.05) I3: -0.56 (0.05) K: -0.31 (0.06)	Låg för ACR50, PASI75, HAQ och SF36.	Randomisering stratifierad för tidigare TNF-användande.  75 mg (I1-armen) är inte godkänd dos enligt SPC, finns ej på marknaden.



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission DAS28<2,6	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
HAQ subgrupp utifrån TNF-erfarenhet från[11]	leder. Early escape patienter imputeras som non-responders i v24 analyserna.	bila doser av steroider och mtx tillåtna. TNF erfarna inkluderades bara om svikt eller intolerans och man krävde washout i 4-10 veckor före randomisering. Prespecificerat att kring 60% skulle vara TNF naiva. Ålder 46,5-49,9. 45-60% kvinnor. 63-67% TNF-naiva. Mtx-användare: 44-51%	I2: 150 mg secukinumab sc v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=100. Bortfall 5/100 (5%) I3: 300 mg secukinumab sc. v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=100. Bortfall 3/100 (3%) K: placebo. N=98. Bortfall 10/98 (10%)  Uppföljning v24.		<b>TNF-naiva</b> I1: -0.37 (0.06), N=65 I2: -0.55 (0.06), N=63 I3: -0.59 (0.06), N=67 K: -0.35 (0.07), N=63  <b>TNF-erfarna</b> I1: -0.23 (0.09), N=34 I2: -0.35 (0.08), N=37 I3: -0.53 (0.09), N=33 K: -0.23 (0.11), N=35		
Nash, 2018.[4]  "FUTURE 3"	RCT. Multicenterstudie. N=414. (1:1:1). Early escape till aktiv behandling i v16 för non-responders i placebo-gruppen.	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR och aktiv sjukdom (≥3 svullna och ≥3 ömma leder) trots standardbehandling. Patienter som tidigare behandlats med TNF-hämmare kunde inkluderas om de var non-responders eller intoleranta mot TNF-hämmare, washout 4-10 veckor beroende på preparat krävdes. Stabila doser av NSAID och metotrexat var tillåtna. Ålder 49.3-50.1 år. 43.1%-48.2% män. Mtx vid baslinjen 42.8-50.4%. TNF-naiva 67.9% till 68.3%. Svullna leder 8.9-11.2.	I1: secukinumab s.c. 150 mg v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=138. Bortfall 12/138=9% I2: secukinumab s.c. 300 mg v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=139. Bortfall 11/139=8% K: placebo. N=137. Bortfall 8/137=6%.  Uppföljning v24.	Ej rapporterat.	<b>Medelskillnad från baslinjen (SE)</b> I1: -0.27 (0.04) I2: -0.38 (0.04) K: -0.17 (0.06)	Låg för alla effektmått.	Randomisering stratifierad utifrån tidigare TNF-behandling (ja/nej).

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission DAS28<2,6	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2018.[5]  "FUTURE 5"	RCT. Internationell multicenterstudie. 996 patienter. (2:2:2:3)	Vuxna med aktiv PsA enligt CASPAR (≥3 svullna, ≥3 ömma) trots minst 4 veckors NSAID behandling eller intolerans för NSAIDs. Stabila doser av kortison, NSAID och mtx tillåtna. Anti-TNF-IR kunde inkluderas men washout 4-10 veckor krävdes och ≥3 tidigare TNF-hämmare var exklusionskriterium, likaså behandling med annat biologiskt läkemedel än TNF-blockad tidigare. Ålder 48.4-49.0 år. 45.9%-51.5% kvinnor. TNF-naiva 69.4%-71.2%. Mtx vid baslinjen 47.9% till 54.1%. Svullna leder 10.0-12.1.	I1: secukinumab 150 mg s.c. var 4:e vecka utan laddningsdoser. N=222. Bortfall 15/222=7%. I2: secukinumab 150 mg s.c. v 0, 1, 2, 3, 4 och där- efter var 4:e vecka. N=220. Bortfall 6/220=3%. I3: secukinumab 300 mg s.c. v 0, 1, 2, 3, 4 och där- efter var 4:e vecka. N=222. Bortfall 6/222=5%. K: placebo. N=332. Bortfall 37/332=11%.  Uppföljning v16.	Ej rapporterat.	<b>HAQ LS medel- skillnad från baslinjen:</b> I1: -0.45 I2: -0.44 I3: -0.55 K: -0.21  det finns inget spridningsmått angivet i tabellen!	Låg för utfallsmåtten ACR50 och PASI75. Medelhög för HAQ.	Spridningsmått saknas för HAQ medelskillnad från baslinjen och även oklarheter kring hur man statistiskt hanterat bortfall.
Mease, 2017.[6] "SPIRIT P1"	Dubbelblind RCT med placeboarm och aktiv kontrollarm (adalimumab). Internationell multicenterstudie. N=417. (1:1:1:1)	TNF-naiv population. Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. ≥3/68 ömma leder och ≥3/66 svullna leder OCH radiologiska PsA förändringar i händer eller fötter ELLER CRP>6 mg/dL. Ålder 49.5 år. 46% män. 54% mtx-användare. DAS28-CRP vid baslinjen 4.9. Sjukdomsduration 6,2-7,2 år. 10-12 svullna leder i snitt vid baslinjen.	I1: Startdos 160 mg ixekizumab s.c. v0. Därefter ixekizumab 80 mg s.c. var 14:e dag. N=103. Bortfall 6/103 (6%) I2: Startdos 160 mg ixekizumab s.c. v0. Därefter ixekizumab 80 mg s.c. var 4:e vecka. N=107. Bortfall 10/107 (9%) K1: adalimumab 40 mg s.c. var 14:e dag. N=101. Bortfall 4/101 (4%) K2: placebo s.c. var 14:e dag. N=106. Bortfall 15/106 (14%)  Uppföljning v 24	Ej rapporterat.	<b>HAQ medelskillnad LS från baslinjen till v24 (SE)</b> I1: -0.50 (0.05) I2: -0.44 (0.05) K1: -0.37 (0.05) K2: -0.18 (0.05)	Låg för ACR50, PASI75. Låg-medelhög för HAQ och SF-36.	Det är ovanligt hög placeborespons i denna studie – effektivt av att prövarna/deltagarna utgår från att 3 av 4 får aktiv behandling?? Randomisering stratifierad efter land, tidigare/nuvarande/aldrig använt csD-MARD. Tidigare biologisk behandling för pso eller PsA var exklusionskriterium.  Oklarheter kring statistisk hantering av bortfall för linjära utfall.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission DAS28<2,6	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Nash, 2017.[7] "SPIRIT P2"	Internationell multicenter dubbelblind RCT. N=363. (1:1:1) Early escape v 16. EE-individer imputerades som non-responders vid efficacy analys v 24.	Hela populationen är TNF non responders eller intoleranta. Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterier. ≥3 svullna/66 och ≥3/68 ömma leder och tidigare svikt på beh med TNF hämmare eller intolerans för TNF hämmare. Ålder 51.5-52.6 år. 41-52% män. 34-50% mtx vid baslinjen. Sjukdomsduration 9,2-11 år. 10,3-13,5 svullna leder i snitt vid baslinjen.	I1: ixekizumab 160 mg s.c. dag 0, därefter 80 mg s.c. var 14:e dag. N=123. Bortfall 14/123 (11%) I2: ixekizumab 160 mg s.c. dag 0, därefter 80 mg var 4:e vecka. N=122. Bortfall 11/122 (9%) K: placebo. N=118. Bortfall 24/118 (20%)  Uppföljning v 24.	Ej rapporterat.	<b>HAQ medelskillnad från baslinjen LS (SE)</b> I1: -0.4 (0.1) I2: -0.6 (0.1) K: -0.2 (0.1)  I1 vs placebo: -1.0 (-1.3 till -0.6) I2 vs placebo: -0.4 (-0.5 till -0.3)	Medelhög för alla effektmått.	Randomisering stratifierad efter land och tidigare TNF behandling (TNF intolerans, svikt på beh. med 1 TNF hämmare, svikt på behandling med 2 TNF-hämmare).  Måttligt stort bortfall, dubbelt så stort i placebogruppen.

Tabell 3. IL-17A hämmare och IL-12/23 hämmare, Behandlingseffekt hud (PASI), livskvalitet

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
McInnes, 2013.[9] "PSUMMIT1"	RCT, internationell multicenterstudie. 614 patienter (1:1:1)  Early escape v 16 för patienter i placeboarmen med <5% förbättring av svullna/ömma. För dessa patienter används data från v 16 vid beräkning av efficacy v 24.	TNF-naiv population. Vuxna med aktiv PsA trots standardbehandling. ≥5/66 svullna och ≥5/68 ömma leder, CRP≥3 och aktiv eller historisk plaque psoriasis. Medelålder 47-48 år. 52-57% män. 47-50% mtx-användare vid baslinjen (75% mtx vid baslinjen eller tidigare). Sjukdomsduration 3,4-4,9 år. 10-12 svullna leder. Stabila doser av mtx, kortison och NSAID fram till v52 var tillåtna.	I1 (n=205): 45 mg ustekinumab v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 3/205.  I2 (n=204): 90 mg ustekinumab v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 6/204.  K (n=206): Placebo v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 7/206.	<b>Hela populationen</b> I1: 57.2% (84/145) I2: 62.4% (93/149) K: 11.0% (16/146)  <b>I monoterapi</b> I1: 64.6% (51/79) I2: 68.8% (55/80) K: 7.5% (6/80)  <b>Mtx-användare</b> I1: 48.5% (32/66) I2: 55.1% (38/69) K: 15.2% (10/66)	<b>Hela populationen SF-36 fysisk komponent Medianskillnad från baslinjen (IQR)</b>  I1: 3.9 (-1.3 till 10.7) I2: 5.8 (0.6 till 10.9) K: 1.2 (-2.3 till 5.2)  I1 vs K: p<0.0001 I2 vs K: p<0.0001	Låg för alla effektmått.	Tidigare behandling med biologiska läkemedel inklusive TNF-hämmare var exklusionskriterium och andra csD-MARDs än mtx var ej tillåtna. Randomisering stratifierad på site, vikt (över/under 100 kg) och mtx-användande vid baslinjen.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
			Uppföljning v24.	PASI75 har bara värderats hos dem som vid start hade pso >3% av kroppsyta			
Ritchlin, 2014.[8] "PSUMMIT 2"	RCT, multicenterstudie. 312 patienter. (1:1:1)  Early escape till aktiv behandling/högre dos vecka 16 för patienter i K-armen och I1-armen om <5% förbättring i svullna/ömma leder. För dessa används data från v16 i beräkningarna.	Halva populationen är TNF-IR övriga svikt på mtx eller NSAID. Vuxna patienter med aktiv PsA, duration≥6 månader trots behandling med csDMARDs i minst 3 månader, NSAID i minst 4 veckor eller TNF-hämmare i minst 8 eller 14 veckor beroende på preparat. Aktiv PsA var definierat som minst 5/66 svullna leder och minst 5/68 ömma leder, CRP≥3.0 mg/L och aktuell eller historisk plaque pso. Prespecificerat att 150-180/300 skulle vara TNF-erfarna. Stabila doser av mtx, kortison och NSAID var tillåtna. 51-53.4% kvinnor. 48-49 år. Sjukdomsduration 4,5-5,5 år. 11-12 svullna leder vid baslinjen. 47-52% stod på mtx vid baslinjen.	I1 (n=103): Ustekinumab 45 mg v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 3/103. (3%)  I2 (n=105): Ustekinumab 90 mg v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 9/105 (9%)  K (n=104): Placebo v 0+4 och därefter var 12:e vecka. Bortfall 18/104 (17%)  Uppföljning v24.	<b>Hela populationen:</b> I1: 51.3% (41/80) I2: 55.6% (45/81) K: 5% (4/80)  <b>I monoterapi:</b> I1: 53.7% (22/41) I2: 54.8% (23/42) K: 2.0% (1/51)  <b>I kombination med mtx:</b> I1: 48.7% (19/39) I2: 56.4% (22/39) K: 10.3% (3/29)  <b>TNF-naiva:</b> I1: 58.3% (21/36) I2: 62.5% (25/40) K: 10.0% (3/30)  <b>TNF-erfarna:</b> I1: 45.5% (20/44) I2: 48.8% (20/41) K: 2.0% (1/50)  PASI75 har bara värderats hos dem som vid start hade pso >3% av kroppsyta	<b>SF-36 fysisk komponent</b> <b>Medianskillnad från baslinjen (IQR)</b>  I1: 2.7 (-0.7 till 9.1) I2: 3.5 (-0.2 till 10.1) K: 0.0 (-0.8 till 4.0)  I1 vs K: p<0.01 I2 vs K: P<0.01	Medelhög för alla effektmått.	Randomisering stratifierad på site, baslinjen-mtx och vikt (över/under 100 kg). Inkluderar även patienter som tidigare haft behandling med TNF-hämmare (olikt PSUMMIT1)  Måttligt bortfall i placebo-gruppen, lågt bortfall i interventionsarmarna. Oklarheter finns kring statistisk hantering av bortfall.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2015.[2] "FUTURE 1"	RCT. Multicenterstudie. 606 patienter. (1:1:1)  Early escape till aktiv behandling (utan i.v. uppladdningsdoser) v16 för placebopatients om <20% förbättring av svullna och ömma leder.	En tredjedel av populationen är TNF-non-responders eller intoleranta. PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom (≥3 svullna och ≥3 ömma leder) trots behandling med NSAID, csDMARD eller TNF hämmare. Stabila doser av steroider och mtx tillåtna. TNF erfarna inkluderades bara om svikt eller intolerans och man krävde washout i 4-10 veckor före randomisering. Prespecat att 70% skulle vara TNF naiva. Ålder 48,5-49,6 år. 52,5-58,4% kvinnor. 59,9-61,9% mtx användare. 70,3-70,8% TNF naiva.	I1: I.v. loading dose på 10 mg/kg v0, 2, 4. Därefter secukinumab 75 mg s.c. var 4:e vecka. n=202. Bortfall 13/202 (6%) I2: I.v. loading dose enligt ovan, därefter 150 mg s.c. var 4:e vecka. N=202. Bortfall 13/202 (6%) K: placebo. N=202. Bortfall 16/202 (8%) Uppföljning v24. Re-randomisering v16 på placebo-non-responders till aktiv behandling, 75 mg eller 150 mg sc utan laddningsdoser. Imputering för dessa individer vid outcome analys v24.	I1: 64.8% (70/108) I2: 61.1% (66/108) K: 8.3% (9/109)  PASI75 har bara värderats hos dem som vid start hade pso >3% av kroppsyta	<b>SF-36 fysisk komponent, skillnad från baslinjen medel (SE)</b>  I1: 5.41(0.52) I2: 5.91(0.53) K: 1.82 (0.72)	Låg för alla effektmått.	Randomisering stratifierad utifrån tidigare TNF-användning. Använt 76/78-ledstatus vid uppföljning.  Protokollet med i.v. loading dos är inte den godkända dosen enligt SPC.
McInnes, 2015.[3] "FUTURE 2"  SF-36 och PASI subgrupperat utifrån TNF-erfarenhet från[11]	RCT. Multicenterstudie. N=397. (1:1:1:1) Early escape till aktiv behandling (utan laddningsdoser) från v 16 för patienter i placebogruppen som haft <20% förbättring i antal svullna/ömma leder. Early escape patienter imputeras som non-responders i v24 analyserna.	33-37% av populationen är TNF-non-responders eller intoleranta. PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom (≥3 svullna och ≥3 ömma leder) trots behandling med NSAID, csDMARD eller TNF hämmare. Stabila doser av steroider och mtx tillåtna. TNF erfarna inkluderades bara om svikt eller intolerans och man krävde washout i 4-10 veckor före randomisering. Prespecat att kring 60% skulle vara TNF naiva. Ålder 46,5-49,9. 45-60% kvinnor. 63-67% TNF-naiva. Mtx-användare: 44-51%	I1: 75 mg secukinumab sc v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=99. Bortfall 7/99 (7%) I2: 150 mg secukinumab sc v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=100. Bortfall 5/100 (5%) I3: 300 mg secukinumab sc. v 0, 1, 2, 3, 4 och därefter var 4:e vecka. N=100. Bortfall 3/100 (3%) K: placebo. N=98. Bortfall 10/98 (10%)  Uppföljning v24.	I1: 28% (14/50) I2: 48% (28/58) I3: 63% (26/41) K: 16% (7/43)  PASI75 har bara värderats hos dem som vid start hade pso >3% av kroppsyta TNF-naiva: I1: 30.3% (10/33) I2: 55.6% (20/36) I3: 63.3% (19/30) K: 19.4% (6/31)  TNF-erfarna I1: 23.5% (4/17) I2: 36.4% (8/22)	<b>SF-36 fysisk komponent, LS medelskillnad från baslinjen (SE)</b>  I1: 4.38 (0.75) I2: 6.39 (0.73) I3: 7.25 (0.74) K: 1.95 (0.97)  <b>Medelskillnad från baslinjen (SE)</b>  TNF-naiva: I1: 5.37 (0.94), N=65 I2: 7.91 (0.93), N=63 I3: 8.05 (0.92), N=67 K: 2.08 (1.20), N=63	Låg för ACR50, PASI75, HAQ och SF36.	Randomisering stratifierad för tidigare TNF-användande.  75 mg (I1-armen) är inte godkänd dos enligt SPC, finns ej på marknaden.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
				I3: 63.6% (7/11) K: 8.3% (1/12)	TNF-erfarna I1: 3.15 (1.20), N=34 I2: 4.21 (1.15), N=37 I3: 6.56 (1.20), N=33 K: 2.65 (1.66), N=35		
Nash, 2018.[4]  "FUTURE 3"	RCT. Multicenterstudie. N=414. (1:1:1). Early escape till aktiv behandling i v16 för non-responders i placebo-gruppen.	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR och aktiv sjukdom (≥3 svullna och ≥3 ömma leder) trots standardbehandling. Patienter som tidigare behandlats med TNF-hämmare kunde inkluderas om de var non-responders eller intoleranta mot TNF-hämmare, washout 4-10 veckor beroende på preparat krävdes. Stabila doser av NSAID och metotrexat var tillåtna. Ålder 49.3-50.1 år. 43.1%-48.2% män. Mtx vid baseline 42.8-50.4%. TNF-naiva 67.9% till 68.3%. Svullna leder 8.9-11.2.	I1: secukinumab s.c. 150 mg v 0, 1, 2, 3, 4 och där- efter var 4:e vecka. N=138. Bortfall 12/138=9% I2: secukinumab s.c. 300 mg v 0, 1, 2, 3, 4 och där- efter var 4:e vecka. N=139. Bortfall 11/139=8% K: placebo. N=137. Bortfall 8/137=6%.  Uppföljning v24.	I1: 50.0% (34/68) I2: 46.8% (29/62) K: 10.2% (6/59)  Bara värderats hos dem som vid baslinjen hade ≥3% BSA pso	<b>SF-36 fysisk komponent, medelskillnad från baslinjen (SE)</b>  I1: 3.42 (0.60) I2: 6.46 (0.59) K: 2.94 (0.83)	Låg för alla effektmått.	Randomisering stratifierad utifrån tidigare TNF-behandling (ja/nej).  Bortfallet är presenterat vid v24. Det bortfall som sker fram till v16/early escape i placebogruppen har man inte redogjort för orsakerna till och heller inte orsaker till bortfall i placebogruppen vid v24.
Mease, 2018.[5]  "FUTURE 5"	RCT. Internationell multicenterstudie. 996 patienter. (2:2:2:3)	Vuxna med aktiv PsA enligt CASPAR (≥3 svullna, ≥3 ömma) trots minst 4 veckors NSAID behandling eller intolerans för NSAIDs. Stabila doser av kortison, NSAID och mix tillåtna. Anti-TNF-IR kunde inkluderas men washout 4-10 veckor krävdes och ≥3 tidigare TNF-hämmare var exklusionskriterium, likaså behandling med annat biologiskt läkemedel än TNF-blockad tidigare. Ålder 48.4-49.0 år. 45.9%-51.5% kvinnor. TNF-naiva 69.4%-71.2%.	I1: secukinumab 150 mg s.c. var 4:e vecka utan laddningsdoser. N=222. Bortfall 15/222=7%. I2: secukinumab 150 mg s.c. v 0, 1, 2, 3, 4 och där- efter var 4:e vecka. N=220. Bortfall 6/220=3%. I3: secukinumab 300 mg s.c. v 0, 1, 2, 3, 4 och där- efter var 4:e vecka. N=222. Bortfall 6/222=5%. K: placebo. N=332. Bortfall 37/332=11%.	I1: 58.1% (68/117) I2: 60.0% (75/125) I3: 70.0% (77/110) K: 12.3% (20/162)  <b>Har bara värderats hos dem som vid baslinjen hade pso &gt;3% av kroppsytan</b>	Ej rapporterat.	Låg för utfallsmåtten ACR50, och PASI75. Medelhög för HAQ.	

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		Mtx vid baseline 47.9% till 54.1%. Svullna leder 10.0-12.1.	Uppföljning v16.				
Mease, 2017.[6] "SPIRIT P1"	Dubbelblind RCT med placeboarm och aktiv kontrollarm (adalimumab). Internationell multicenterstudie. N=417. (1:1:1:1) Early escape v16 för inadequate responders, dessa är imputerade som non-responders vid efficacy analys v24. Vid EE från adalimumab gruppen washout 8v innan ixekizumab startades v24. Vid EE gavs också laddningsdos.	TNF-naiv population. Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. $\geq 3/68$ ömma leder och $\geq 3/66$ svullna leder OCH radiologiska PsA förändringar i händer eller fötter ELLER CRP>6 mg/dL. Ålder 49.5 år. 46% män. 54% mtx-användare. DAS28-CRP vid baseline 4.9. Sjukdomsduration 6,2-7,2 år. 10-12 svullna leder i snitt vid baseline.	I1: Startdos 160 mg ixekizumab s.c. v0. Därefter ixekizumab 80 mg s.c. var 14:e dag. N=103. Bortfall 6/103 (6%) I2: Startdos 160 mg ixekizumab s.c. v0. Därefter ixekizumab 80 mg s.c. var 4:e vecka. N=107. Bortfall 10/107 (9%) K1: adalimumab 40 mg s.c. var 14:e dag. N=101. Bortfall 4/101 (4%) K2: placebo s.c. var 14:e dag. N=106. Bortfall 15/106 (14%)  Uppföljning v24	<b>Hela populationen (alla TNF-naiva)</b> I1: 79.7% (47/59) I2: 71.2% (52/73) K1: 54.4% (37/68) K2: 10.4% (7/67)  Rapporteras endast för de patienter som vid baseline hade pso $\geq 3\%$ BSA.	<b>SF36 fysisk komponent, medel skillnad från baslinjen (SE)</b>  I1: 8.2 (0.9) I2: 7.5 (0.9) K1: 6.8 (0.9) K2: 2.9 (1.0)	Låg för ACR50, PASI75. Medelhög för HAQ och SF-36.	Det är ovanligt hög place-respons i denna studie – effekt av att prövarna/deltagarna utgår från att 3 av 4 får aktiv behandling?? Randomisering stratifierad efter land, tidigare/nuvarande/aldrig använt csD-MARD. Tidigare biologisk behandling för pso eller PsA var exklusionskriterium.  Oklarheter kring statistisk hantering av bortfall för linjära utfall.
Nash, 2017.[7] "SPIRIT P2"	SPRIT P2. Internationell multicenter dubbelblind RCT. N=363. (1:1:1) Early escape v16. EE-individer imputerades som non-responders vid efficacy analys v24.	Hela populationen är TNF non responders eller intoleranta. Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterier. $\geq 3$ svullna/66 och $\geq 3/68$ ömma leder och tidigare svikt på beh med TNF hämmare eller intolerans för TNF hämmare. Ålder 51.5-52.6 år. 41-52% män. 34-50% mtx vid baseline. Sjukdomsduration 9,2-11 år. 10,3-13,5 svullna leder i snitt vid baseline.	I1: ixekizumab 160 mg s.c. dag 0, därefter 80 mg s.c. var 14:e dag. N=123. Bortfall 14/123 (11%) I2: ixekizumab 160 mg s.c. dag 0, därefter 80 mg var 4:e vecka. N=122. Bortfall 11/122 (9%) K: placebo. N=118. Bortfall 24/118 (20%)  Uppföljning v24.	<b>Hela populationen – TNF erfarna</b> I1: 60% (41/68) I2: 56% (38/68) K: 15% (10/67)  PASI75 har bara värderats hos dem som vid baseline hade pso>3%BSA	<b>Hela populationen – TNF erfarna SF-36 fysisk komponent. Medel skillnad från baslinjen, LS (SE)</b>  I1: 8.2 (1.2) I2: 8.9 (1.3) K: 3.3 (1.4)	Medelhög för alla effektmått.	Randomisering stratifierad efter land och tidigare TNF behandling (TNF intolerans, svikt på beh. med 1 TNF hämmare, svikt på behandling med 2 TNF-hämmare).  Måttligt stort bortfall, dubbelt så stort i placebogruppen.

### Summering av effekt och evidensstyrka - IL-17A och IL-12/23 hämmare jämfört med placebo

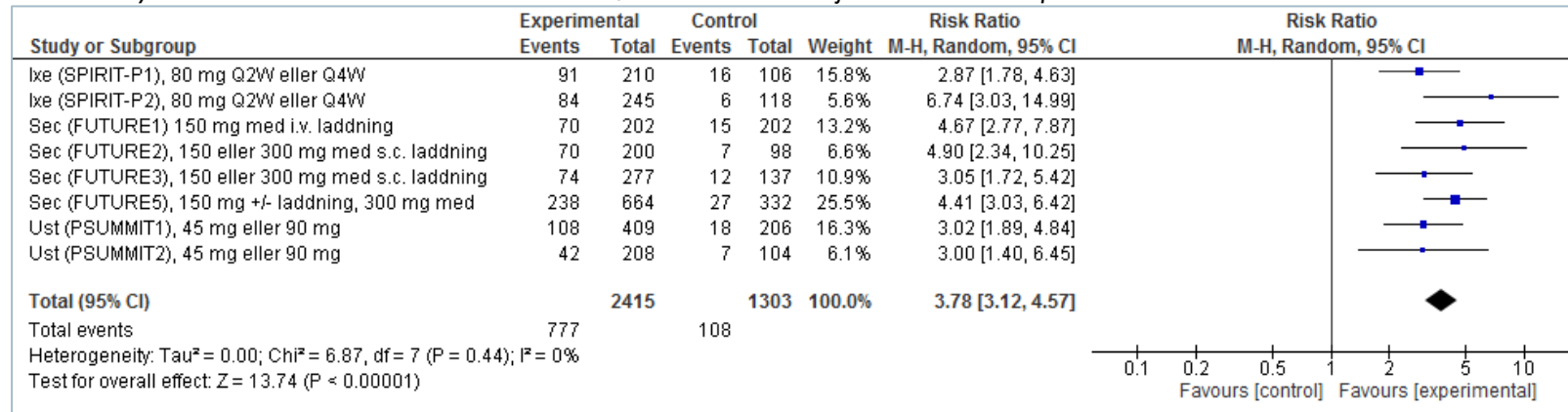
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR50 respons (%)	3718 (8) [2-9]	5% till 15.1%	24% 95 % KI: 19%-28%	RR: 3.78 95 % KI: 3.12 till 4.57	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	I analysen har alla dosnivåer ≥ godkänd dos för respektive substans inkluderats, dvs. secukinumab 75 mg har utelämnats.
Remission, DAS28<2.6 (%)	927 (2) [8, 9]	3.8% till 8.3%	11% 95 % KI: 7-15%	RR: 2.59 95 % KI: 1.66 till 4.04	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	Enbart ustekinumab-studierna (IL12/23) har detta effekt-mått. I analysen ingår alla dosnivåer, dvs 45 mg och 90 mg ustekinumab.
HAQ-DI. Ordinal skala från 0.00 till 3.00 där högre värden indikerar större aktivitetsbegränsning, dvs. minskning = förbättring	2722 (7) [2-4, 6-9]	-0.03 till -0.31	MD -0.23 95 % KI: -0.27 till -0.19		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	
PASI75 respons (%)	2145 (8) [2-9]	5% till 16%	49% 95 % KI: 44% till 54%	RR: 5.32 95 % KI: 4.30 till 6.57	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	I analysen har alla dosnivåer ≥godkänd dos inkluderats.
Livskvalitet SF-36 PCS (fysisk komponent) Ökning är förbättring.	1795 (5) [2-4, 6, 7]	1.8 till 3.3 enheter	MD 4.02 95 % KI: 2.80 till 5.25		Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	I analysen har alla dosnivåer ≥godkänd dos inkluderats. Ustekinumab studierna uppger SF 36 i median (IQR) och har därmed ej inkluderats i sammanställningen.



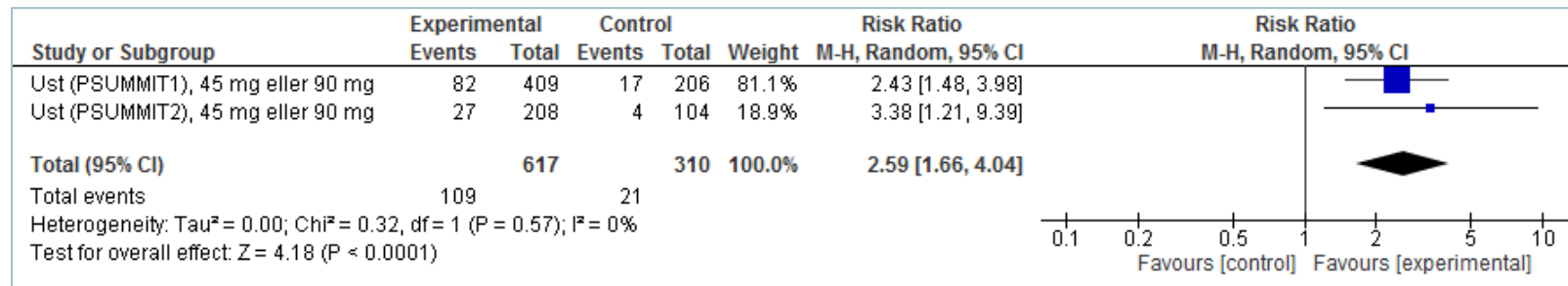
### Summering av effekt och evidensstyrka - IL-17A hämmare (Ixekizumab) jämfört med TNF-hämmare (Adalimumab)

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-risk-reduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR50 respons (%)	417 (1)[6]	15.1%	5% 95 % KI: -7% till 16%	RR: 1.12 95 % KI: 0.84 till 1.50	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1)	Bara en studie.
HAQ-DI. Ordinal skala från 0.00 till 3.00 där högre värden indikerar större aktivitetsbegränsning, dvs. minskning = förbättring	417 (1)[6]	-0.37	MD -0.10 95 % KI: -0.22 till 0.02		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1)	Bara en studie.
PASI75 respons (%)	417 (1)[6]	54%	21% 95 % KI: 7% till 35%	RR: 1.38 95 % KI: 1.09 till 1.75	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1)	Bara en studie.
Livskvalitet SF-36 PCS (fysisk komponent) Ökning är förbättring.	417 (1)[6]	6.8	MD 1.04 95 % KI: -1.12 till 3.20		Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1)	Bara en studie.

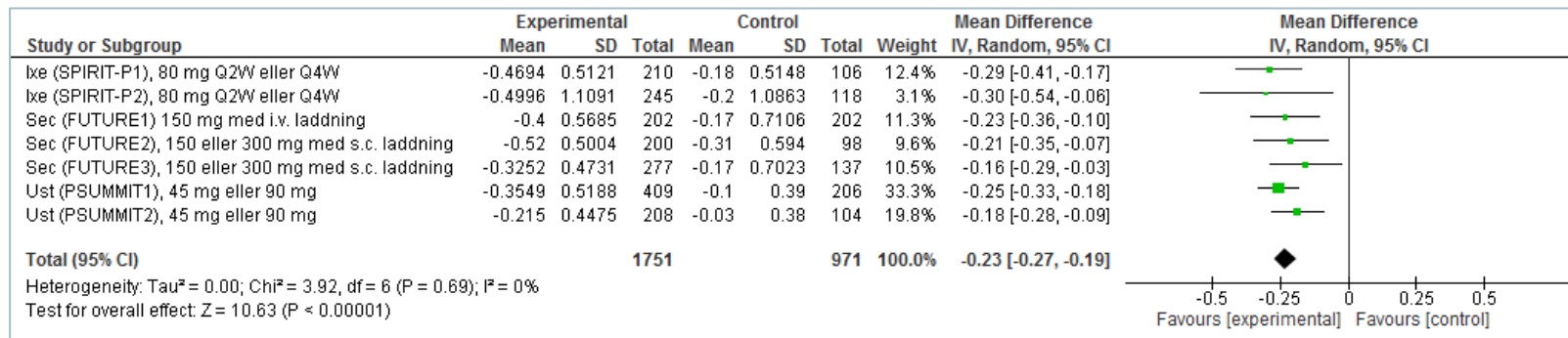
Metaanalyser IL-17A hämmare och IL-12/23 hämmare jämfört med placebo



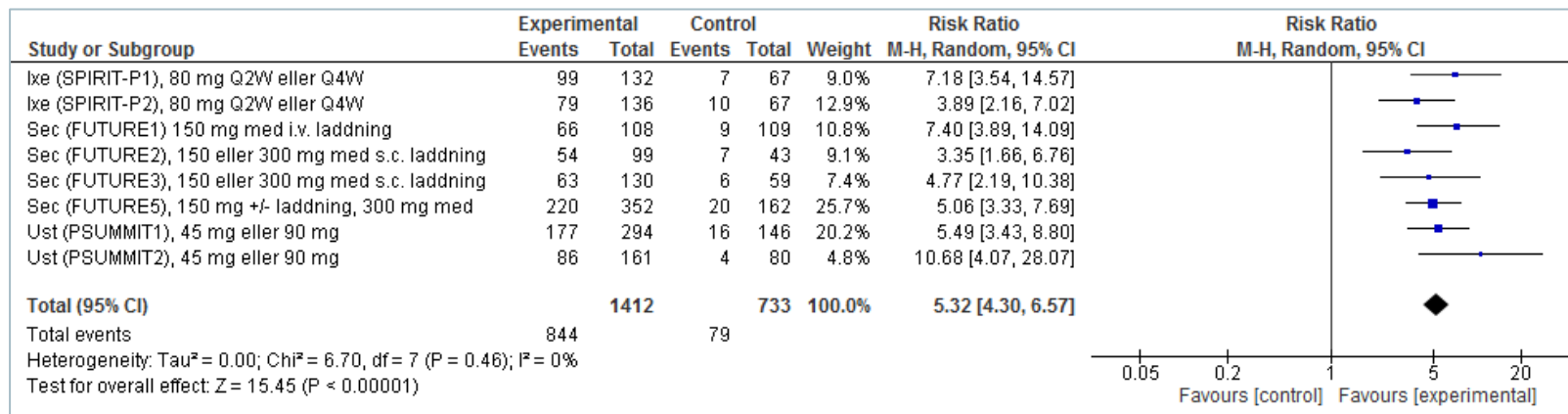
Figur 1 ACR50



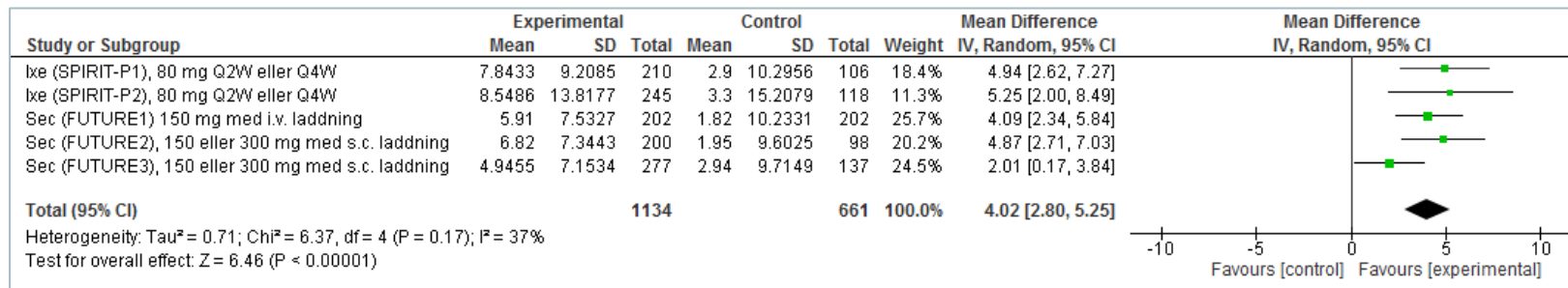
Figur 2 DAS28 remission



Figur 3 HAQ-DI, skillnad från baslinjen vid vecka 24. Minskat HAQ = bättre aktivitetsförmåga



Figur 4 PASI75



Figur 5 SF-36 fysisk komponent

## Litteratursökning

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-11-12

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (CTLA-4, IL17A-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab]	9032
2.	Mesh/FT	CTLA-4 Antigen[Mesh] OR Interleukin-12/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-17/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-23/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Receptors, Interleukin-17/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-12 Subunit p40[Mesh]	7454
3.	FT	abatacept OR anti-IL12/23 OR anti-interleukin agents[tiab] OR CD152 Antigen*[tiab] OR CNTO-1275 OR CTLA-4 OR CTLA4[tiab] OR Cytotoxic T-Cell Lymphocyte Antigen-4[tiab] OR Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4[tiab] OR IL inhibitors[tiab] OR IL-12 inhibitor[tiab] OR IL-12/23 inhibitor[tiab] OR IL-23 inhibitor[tiab] OR interleukin blocker*[tiab] OR interleukin inhibitor*[tiab] OR ixekizumab OR secukinumab OR ustekinumab	13 036
4.		2 OR 3	15 209
5.		1 AND 4	523
6.		Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2016/11/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>27</b>
7.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, , Publication date from 2016/11/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>15</b>
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Filters activated: Publication date from 2016/11/01, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>21</b>

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-11-13

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (CTLA-4, IL17A-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	303
2.	FT/ti, ab, kw	(psoriatic NEXT arthr*) OR (arthritic NEXT psoriasis) OR (psoriasis NEXT arthr*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 209
3.		1 OR 2	1 244
4.	Mesh	CTLA-4 Antigen[Mesh] OR Interleukin-12/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-17/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-23/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Receptors, Interleukin-17/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-12 Subunit p40[Mesh]	98
5.	FT/ti, ab, kw	(abatacept OR anti-IL NEXT 12/23 OR anti-interleukin NEXT agent OR CD152 NEXT antigen OR CNTO-1275 OR CTLA-4 OR CTLA4 OR Cytotoxic NEXT T-Cell NEXT Lymphocyte NEXT Antigen-4 OR Cytotoxic NEXT T-Lymphocyte NEXT Antigen NEXT 4 OR IL NEXT inhibitor	2 009

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2018-11-13

**Ämne:** Biologiskt läkemedel (CTLA-4, IL17A-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet

	OR IL-12 NEXT inhibitor OR IL-12/23 NEXT inhibitor OR IL-23 NEXT inhibitor OR interleukin NEXT blocker OR interleukin NEXT inhibitor OR ixekizumab OR secukinumab OR ustekinumab);ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
6.	4 OR 5	2 026
7.	3 AND 6	335
8.	Filters activated: Publication date from 2016/11/01	CDSR, Cochrane Reviews: 1
9.	Filters activated: Year first published: 2016	CENTRAL: 204

## Referenser

1. Wu, D, Yue, J, Tam, LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(3):563-71.
2. Mease, PJ, McInnes, IB, Kirkham, B, Kavanaugh, A, Rahman, P, van der Heijde, D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015; 373(14):1329-39.
3. McInnes, IB, Mease, PJ, Kirkham, B, Kavanaugh, A, Ritchlin, CT, Rahman, P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386(9999):1137-46.
4. Nash, P, Mease, PJ, McInnes, IB, Rahman, P, Ritchlin, CT, Blanco, R, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis research & therapy*. 2018; 20(1):47.
5. Mease, P, van der Heijde, D, Landewe, R, Mpofu, S, Rahman, P, Tahir, H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(6):890-7.
6. Mease, PJ, van der Heijde, D, Ritchlin, CT, Okada, M, Cuchacovich, RS, Shuler, CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III SPIRIT-P1. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(1):79-87.
7. Nash, P, Kirkham, B, Okada, M, Rahman, P, Combe, B, Burmester, GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind,

- placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10086):2317-27.
8. Ritchlin, C, Rahman, P, Kavanaugh, A, McInnes, IB, Puig, L, Li, S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(6):990-9.
  9. McInnes, IB, Kavanaugh, A, Gottlieb, AB, Puig, L, Rahman, P, Ritchlin, C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013; 382(9894):780-9.
  10. Coates, LC, Kishimoto, M, Gottlieb, A, Shuler, CL, Lin, CY, Lee, CH, et al. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naive patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD open*. 2017; 3(2):e000567.
  11. Kavanaugh, A, McInnes, IB, Mease, PJ, Hall, S, Chinoy, H, Kivitz, AJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016; 43(9):1713-7.
  12. Kavanaugh, A, Mease, PJ, Reimold, AM, Tahir, H, Rech, J, Hall, S, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis care & research*. 2017; 69(3):347-55.
  13. McInnes, IB, Mease, PJ, Ritchlin, CT, Rahman, P, Gottlieb, AB, Kirkham, B, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(11):1993-2003.
  14. Mease, PJ, Kavanaugh, A, Reimold, A, Tahir, H, Rech, J, Hall, S, et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD open*. 2018; 4(2):e000723.
  15. van der Heijde, D, Gladman, DD, Kishimoto, M, Okada, M, Rathmann, SS, Moriarty, SR, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018; 45(3):367-77.
  16. van der Heijde, D, Landewé, RB, Mease, PJ, McInnes, IB, Conaghan, PG, Pricop, L, et al. Brief Report: secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (hoboken, NJ)*. 2016; 68(8):1914-21.

17. Kivitz, A, Nash, P, Tahir, H, Everding, A, Pellet, P, Widmer, A, et al. Arthritis: primary results through 52weeks from a phase-3 randomized placebo-controlled study (future 4). Journal of clinical rheumatology Conference: 20th pan-american league of associations of rheumatology congress, PANLAR 2018 Argentina. 2018; 24(3 Supplement 1):S1-S2.



Rad: P3:4

Tillstånd: Psoriasisartrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av eller intolerans mot standardbehandling

Åtgärd: apremilast

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU

Motivering  
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och åtgärden har en kliniskt relevant effekt.

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom associerad med hudpsoriasis. Sjukdomen orsakar värk och stelhet och kan ge bestående skador på leder, vilket sammantaget riskerar att medföra en betydande funktionsnedsättning. Standardbehandling är cox-hämmare och lokala kortisoninjektioner, oftast i kombination med konventionella syntetiska antireumatiska läkemedel (csDMARD:s), till exempel metotrexat.

Vid otillräcklig effekt av sådan standardbehandling används biologiska läkemedel och målinriktade syntetiska DMARD:s. Apremilast är en målinriktad syntetisk DMARD som tas peroralt. Apremilast hämmar enzymet phosphodiesteras-4. Hämmningen resulterar i ökad nivå av cykliskt AMP intracellulärt i immunceller vilket i sin tur ger en dämpning av immunsvaret genom att uttryck av proinflammatoriska cytokiner minskar medan uttryck av vissa anti-inflammatoriska cytokiner ökar.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans mot standardbehandling, ger 16 veckors behandling med apremilast jämfört med placebo

- möjligen en större andel patienter med minskad sjukdomsaktivitet enligt ACR50, 8 procentenheter fler, riskkvot (RR) 2,35, 95% konfidensintervall, KI, 1,63 till 3,40 (låg tillförlitlighet)
- möjligen en större andel patienter som uppnår remission enligt DAS28, 10 procentenheter fler, RR 2,70, 95% KI 1,18 till 6,17 (16-24 veckors behandling med apremilast) (låg tillförlitlighet)
- troligen en större andel patienter med förbättrad hudpsoriasis enligt PASI75, 16 procentenheter fler, RR 3,80, 95% KI 2,07 till 6,99 (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om behandling med apremilast ger någon effekt på aktivitetsförmåga enligt HAQ eller livskvalitet SF-36 då de sammanvägda resultaten har mycket låg tillförlitlighet.

#### Kommentar

Det är tveksamt om effekten av apremilast på ACR50 för den patientgrupp som inkluderats i studierna kan anses kliniskt relevant i relation till den effekt som andra tillgängliga behandlingsalternativ har visat, men jämförande studier saknas. ACR50 är ett kompositmått, för att uppnå ACR50 krävs förutom 50 % förbättring utav antal svullna och ömma leder även en 50-procentig förbättring av minst 3 av 5 ingående parametrar, där viktiga patientrelaterade utfall som funktion, smärta och patientens globala bedömning ingår.

Effekterna på PASI75 av interventionen kan möjligen vara kliniskt relevanta men är i förhållande till andra tillgängliga behandlingsalternativ för denna patientgrupp små, även om direkt jämförande studier saknas.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

En möjlig risk för självmordstankar och självmordshandlingar gör att försiktighet bör iakttas vid behandling av personer med psykiska symtom. De vanligaste rapporterade biverkningarna av apremilast i kliniska fas-3 studier [1-3] var rubbningar i mag-tarmkanalen, däribland diarré (15,7 %) och illamående (13,9%). Dessa gastrointestinala biverkningar var huvudsakligen av lindrig till måttlig svårighetsgrad, där 0,3 % av diarréerna och 0,3 % av illamåendena rapporterades som svåra. Dessa biverkningar uppstod i allmänhet inom de första två behandlingsveckorna och försvann vanligtvis inom fyra veckor. De övriga vanligaste rapporterade biverkningarna omfattade övre luftvägsinfektioner (8,4 %), huvudvärk (7,9 %) och spänningshuvudvärk (7,2 %). De flesta biverkningar ansågs vara av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. De vanligaste biverkningarna som ledde till studieavbrott under de första 16 veckorna av behandlingen var diarré (1,7 %) och illamående (1,5 %). Den totala incidensen av allvarliga biverkningar var låg och indikerade inte engagemang av något specifikt organsystem. Det var mindre vanligt att överkänslighetsreaktioner observerades i kliniska studier med apremilast.

#### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 3 randomiserade kontrollerade studier [1-3] på patienter med psoriasisartrit och otillräcklig effekt av standardbehandling (PALACE 1, PALACE 2 och PALACE 3) som identifierats utifrån att de inkluderats i en systematisk översikt från 2018 av medelhög kvalitet [4]. Slutsatserna baseras på 993 individer för ACR50 och DAS28-remission, 954 individer för HAQ, 480 individer för PASI-75 och 950 individer för SF-36.

I studierna har patienter randomiserats till apremilast 20 mg 1x2, apremilast 30 mg 1x2 eller placebo. Dosen 20 mg 1x2 är ej godkänd och data från de studiearmar som behandlats med 20 mg har därför inte inkluderats i kunskapsunderlaget.

En randomiserad kontrollerad fas-2 studie av apremilast identifierades [5] men inkluderades inte i kunskapsunderlaget eftersom man i studien använde doser som inte är godkända, 20 mg 1x2 respektive 40 mg 1x1 och inte hade

otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling som uttalat inklusionskriterium. Inga pågående studier har identifierats.

En uppdaterad litteratursökning genomfördes av Socialstyrelsen i mars 2020. En relevant publikation identifierades [6]. Studien inkluderar 219 patienter och analyserar effekten av apremilast 30 mg 1x2 jämfört med placebo på ACR50, DAS28 (CRP), HAQ och SF-36v2 PCS efter 16 eller 24 veckor. Endast ACR50 vid 16 veckor presenteras med spridningsmått.

### *Saknas någon information i studierna?*

Studier saknas där interventionen jämförs med singel- eller kombinationsbehandling med konventionella syntetiska DMARDs. Studier saknas där interventionen jämförs med behandling med TNF-hämmare, IL-17 hämmare, IL-12/23 hämmare och abatacept.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av åtgärden.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har beslutat att inkludera Otezla (apremilast) i den svenska läkemedelsförmånen med begränsning till monoterapi för patienter med intolerans för, eller otillräckligt svar på, behandling med konventionella DMARDs. Enligt TLV:s beslut var kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 114 000 kronor i jämförelse med en behandlingssekvens av andra biologiska läkemedel (inklusive TNF-hämmare).
- Eftersom priserna på TNF-hämmare har sjunkit sedan TLV:s beslut är kostnadsseffektkvoten för behandling av psoriasisartrit med Otezla med motsvarande jämförelse osäker, men sannolikt är den högre än vid beslutstillfället.
- För mer information se bilaga *Hälsoekonomiskt underlag*.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter i januari-februari 2018. Sökningen uppdaterades av Socialstyrelsen i mars 2020. Resultat från litteratursökning

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Antal (uppdaterad sökning)
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på titel- eller abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269	72
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	9	1
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	1 SÖ inkluderande 3 RCT:er	1

### Tabellering av inkluderade studier

Tabell 1: ACR50 respons

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Kavanaugh, 2014 [3]  PALACE 1	RCT, fas 3, internationell multicenter. N=504, 1:1:1. Placebo-kontrollerad, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.  Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i placebogruppen rerandomiserades då till någon av behand-	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom, dvs. $\geq 3$ svullna och $\geq 3$ ömma leder. Samtidig behandling med metotrexat, sulfasalazine och leflunomide var tillåten i stabila doser. Stabila doser av NSAID och orala steroider var också tillåtna.  Predefinierat att max 10% av inkluderade patienter fick vara TNF-nonresponders.	I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=168. Bortfall v 16: 10/168 (6%) (ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)  I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=168. Bortfall: 14/168 (8%)  K: placebo. N=168. Bortfall: 10/168 (6%)	V16 från clinicaltrials.gov I1: 15.5% (26/168) I2: 16.1% (27/168) K: 6.0% (10/168)	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög risk för bias för HAQ och SF-36.	Oklarheter kring randomisering. Resultat presenteras ej genomgående som ITT-analyser.  Behandlingssvikt på $\geq 3$ preparat tidigare och svikt på $>1$ TNF-hämmare var exklusionskriterium.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	lingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.	Ålder 48.7 till 51.4 år. 47.6% till 54.8% kvinnor. Mtx vid baseline 52.4% till 56.5%. Bio-naïva 71.4% till 76.8%. Svullna leder 12.5 till 12.8.				
Cutolo, 2016 [1]  PALACE 2	RCT, fas 3, internationell multicenter. N=484, 1:1:1. Placebo-kontrollerad, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.  Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i placebogruppen rerandomiserades då till någon av behandlingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom, dvs. $\geq 3$ svullna och $\geq 3$ ömma leder. Samtidig behandling med metotrexat, sulfasalazine och leflunomide var tillåten i stabila doser. Stabila doser av NSAID och orala steroider var också tillåtna.  Predefinierat att max 10% av inkluderade patienter fick vara TNF-nonresponders.  Ålder 50.5 till 51.2 år. 53.5% till 58.6% kvinnor. Mtx vid baseline 56.2% till 59.1%. Bio-naïva 82.7% till 84.9%. Svullna leder 9.2 till 10.4.	I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=163. Bortfall 20/163 (12%) (ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)  I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=162. Bortfall 20/162 (12%).  K: placebo. N=159. Bortfall 16/159 (10%)	I1: 14.7% (24/163) I2: 10.5% (17/162) K: 5.0% (8/159)  V16	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög risk för bias för HAQ och SF-36.	Behandlingssvikt på $\geq 3$ preparat tidigare och svikt på $>1$ TNF-hämmare var exklusionskriterium.
Edwards, 2016 [2]  PALACE 3	RCT, fas 3, internationell, multicenter. N=505, 1:1:1. Placebo-kontrollerad, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.  Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i	Samma inklusionskriterier som PALACE 1 och 2 samt krav om aktiv hudpsoriasis med minst en pso-lesion på minst 2 cm i diameter.  Ålder 49.5 till 49.9 år. 53% till 54% kvinnor. Mtx vid baseline 50% till 54%. Bio-naïva 70% till 74%. Svullna leder 11.1 till 11.6.	I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=169. Bortfall 22/169 (13%) (ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)  I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=167. Bortfall 22/167 (13%)	I1: 12% (21/169) I2: 15% (25/167) K: 8% (14/169)  V16	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög risk för bias för HAQ och SF-36.	Behandlingssvikt på $\geq 3$ preparat tidigare och svikt på $>1$ TNF-hämmare var exklusionskriterium.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	placebogruppen rerandomiserades då till någon av behandlingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.		K: placebo. N=169. Bortfall 23/169 (14%)			
Nash, 2018 [6]	RCT, fas 3, multicenter, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.  Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 10 % vid vecka 16 gick in i "early escape", Data från dessa personer togs inte med i analysen vid 24 v.	Vuxna patienter med PsA enligt kriterier. Aktiv sjukdom i minst 3 mån. bDMARD-naiva. Behandlade med som mest 1 csDMARD tidigare. Ingen behandling med csDMARD under studietiden. Samtidig behandling med orala kortikosteroider, NSAID eller smärtstillande opioder var tillåten i stabila doser.  Ålder 48,0 till 50,7 år. 52,7 till 59,6 % kvinnor. 38,2 till 38,5 % från Nordamerika, 34,9 till 42,7 % från Europa. Resten från övriga världen.	I: apremilast 30mg 2ggr/dag N=110 K: placebo N= 109	V16 I: 18,2 % (20/110) K: 4,6 % (5/109) P<0,005	Medelhögrisk för bias	Oklart vilket bortfallet var före "early escape".

**Tabell 2: Remission DAS28, HAQ**

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission	Aktivitetsbegrän- ning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Kavanaugh, 2014 [3]  PALACE 1	RCT, fas 3, internationell multicenter. N=504, 1:1:1. Placebo-kontrollerad, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom, dvs. ≥3 svullna och ≥3 ömma leder. Samtidig behandling med metotrexat, sulfasalazine och leflunomid.	I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=168. Bortfall v 16: 10/168 (6%) (ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)	DAS<2,6 V24 I1: 11.3% (19/168) I2: 17.9% (30/168) K: 2.4% (4/168)	V16 LS mean change (SE). Från publikationen: I1: -0.20 (0.04) I2: -0.24 (0.04)	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög risk för bias för	Oklarheter kring randomisering. Resultat presenteras ej genomgående som ITT-analyser.  Behandlingssvikt på ≥3 preparat tidigare och svikt på

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	<p>Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i placebogruppen rerandomiserades då till någon av behandlingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.</p>	<p>mide var tillåten i stabila doser. Stabila doser av NSAID och orala steroider var också tillåtna.</p> <p>Predefinierat att max 10% av inkluderade patienter fick vara TNF-nonresponders.</p> <p>Ålder 48.7 till 51.4 år. 47.6% till 54.8% kvinnor. Mtx vid baseline 52.4% till 56.5%. Bio-naiva 71.4% till 76.8%. Svullna leder 12.5 till 12.8.</p>	<p>I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=168. Bortfall: 14/168 (8%)</p> <p>K: placebo. N=168. Bortfall: 10/168 (6%)</p>		<p>K: -0.09 (0.04)</p> <p>I1: -0.198 (0.0364), n=163</p> <p>I2: -0.244 (0.0364), n=159</p> <p>K: -0.086 (0.0360), n=165</p>	HAQ och SF-36.	>1 TNF-hämmare var exklusionskriterium.
Cutolo, 2016 [1]  PALACE 2	<p>RCT, fas 3, internationell multicenter. N=484, 1:1:1. Placebokontrollerad, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.</p> <p>Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i placebogruppen rerandomiserades då till någon av behandlingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.</p>	<p>Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom, dvs. <math>\geq 3</math> svullna och <math>\geq 3</math> ömma leder. Samtidig behandling med metotrexat, sulfasalazine och leflunomide var tillåten i stabila doser. Stabila doser av NSAID och orala steroider var också tillåtna.</p> <p>Predefinierat att max 10% av inkluderade patienter fick vara TNF-nonresponders.</p> <p>Ålder 50.5 till 51.2 år. 53.5% till 58.6% kvinnor. Mtx vid baseline 56.2% till 59.1%. Bio-naiva 82.7% till 84.9%. Svullna leder 9.2 till 10.4.</p>	<p>I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=163. Bortfall 20/163 (12%) (ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)</p> <p>I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=162. Bortfall 20/162 (12%).</p> <p>K: placebo. N=159. Bortfall 16/159 (10%)</p>	<p>DAS&lt;2,6</p> <p>V16</p> <p>I1: 17.8% (29/163)</p> <p>I2: 11.7% (19/162)</p> <p>K: 8.2% (13/159)</p>	<p>V16</p> <p>LS mean change (SE). Från clinicaltrials.gov</p> <p>I1: -0.157 (0.0351), n=159</p> <p>I2: -0.193 (0.0354), n=154</p> <p>K: -0.053 (0.0358), n=153</p> <p>Bara analyserat hos dem med tillgängliga data vid baseline och post-baseline.</p> <p>Från publikationen, LS mean (SD), v 16. Andra (bättre) siffror här</p>	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög risk för bias för HAQ och SF-36.	Behandlingssvikt på $\geq 3$ preparat tidigare och svikt på >1 TNF-hämmare var exklusionskriterium.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
					av oklar anledning I1: -0.17 (0.43) I2: -0.23 (0.49) K: -0.07 (0.46)		
Edwards, 2016 [2]  PALACE 3	RCT, fas 3, internationell, multicenter. N=505, 1:1:1. Placebo-kontrollerad, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.  Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i placebogruppen rerandomiserades då till någon av behandlingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.	Samma inklusionskriterier som PALACE 1 och 2 samt krav om aktiv hudpsoriasis med minst en psoriasislesion på minst 2 cm i diameter.  Ålder 49.5 till 49.9 år. 53% till 54% kvinnor. Mtx vid baseline 50% till 54%. Bio-naiva 70% till 74%. Svullna leder 11.1 till 11.6.	I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=169. Bortfall 22/169 (13%) (ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)  I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=167. Bortfall 22/167 (13%)  K: placebo. N=169. Bortfall 23/169 (14%)	DAS<2,6 V16 I1: 17% (29/169) I2: 18% (30/167) K: 8% (13/169)	V16 LS mean change (SE). Från clinicaltrials.gov: I1: -0.131 (0.0337), n=163 I2: -0.192 (0.0339), n=160 K: -0.065 (0.0335), n=163  Från publikationen: V16 LS mean change (SD)  I1: -0.13 (0.45) I2: -0.20 (0.46) K: -0.07 (0.41)	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög risk för bias för HAQ och SF-36.	Behandlingssvikt på ≥3 preparat tidigare och svikt på >1 TNF-hämmare var exklusionskriterium.
Nash, 2018 [6]	RCT, fas 3, multicenter, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.  Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 10% vid vecka 16 gick in i "early escape", Data från dessa	Vuxna patienter med PsA enligt kriterier. Aktiv sjukdom i minst 3 mån. bDMARD-naiva. Behandlade med som mest 1 csDMARD tidigare. Ingen behandling med csDMARD under studietiden. Samtidig behandling med orala kortikosteroider, NSAID eller smärtstillande opioider var tillåten i stabila doser.	I: apremilast 30mg 2ggr/dag N=110 K: placebo N= 109	DAS-28 (CRP) medelskillnad från baslinjen V24 I: -1,26 K: -0,76 P=0,005	V24 medelskillnad från baslinjen I: -0,27 K: -0,17 P=0,168	Medelhögrisk för bias	Oklart vilket bortfallet var före "early escape". Ingår inte i metaanalysen eftersom inga spridningsmått presenteras.



Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	personer togs inte med i analysen vid 24 v.	Alder 48,0 till 50,7 år. 52,7 till 59,6 % kvinnor. 38,2 till 38,5 % från Nordamerika, 34,9 till 42,7 % från Europa. Resten från övriga världen.					

**Tabell 3: PASI75 och SF-36**

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Kavanaugh, 2014 [3]  PALACE 1	RCT, fas 3, internationell multicenter. N=504, 1:1:1. Placebokontrollerad, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.  Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i placebogruppen rerandomiserades då till någon av behandlingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom, dvs. $\geq 3$ svullna och $\geq 3$ ömma leder. Samtidig behandling med metotrexat, sulfasalazine och leflunomide var tillåten i stabila doser. Stabila doser av NSAID och orala steroider var också tillåtna.  Predefinierat att max 10% av inkluderade patienter fick vara TNF-nonresponders.  Ålder 48.7 till 51.4 år. 47.6% till 54.8% kvinnor. Mtx vid baseline 52.4% till 56.5%. Bio-naiva 71.4% till 76.8%. Svullna leder 12.5 till 12.8.	I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=168. Bortfall v 16: 10/168 (6%)(ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)  I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=168. Bortfall: 14/168 (8%)  K: placebo. N=168. Bortfall: 10/168 (6%)	I1: 16.9% (13/77) I2: 20.7% (17/82) K: 4.4% (3/68)  Bara analyserat hos dem med $\geq 3\%$ BSA pso vid baseline. Omräknat % till ITT utifrån vad som framgår i tabell 1 om antal individer per grupp med $\geq 3\%$ BSA.	V16 LS mean change (SE)  Data från clinicaltrials.gov:  I1: 3.50 (0.625), n=163 I2: 4.23 (0.625), n=159 K: 1.81 (0.621), n=163  Ej ITT analys, bara analyserat hos dem med tillgängliga data vid baseline samt minst ett tillfälle postbaseline.  Data från publikationen, fel antal individer i denominator??	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög risk för bias för HAQ och SF-36.	Oklarheter kring randomisering. Resultat presenteras ej genomgående som ITT-analyser.  Behandlingssvikt på $\geq 3$ preparat tidigare och svikt på $>1$ TNF-hämmare var exklusionskriterium.

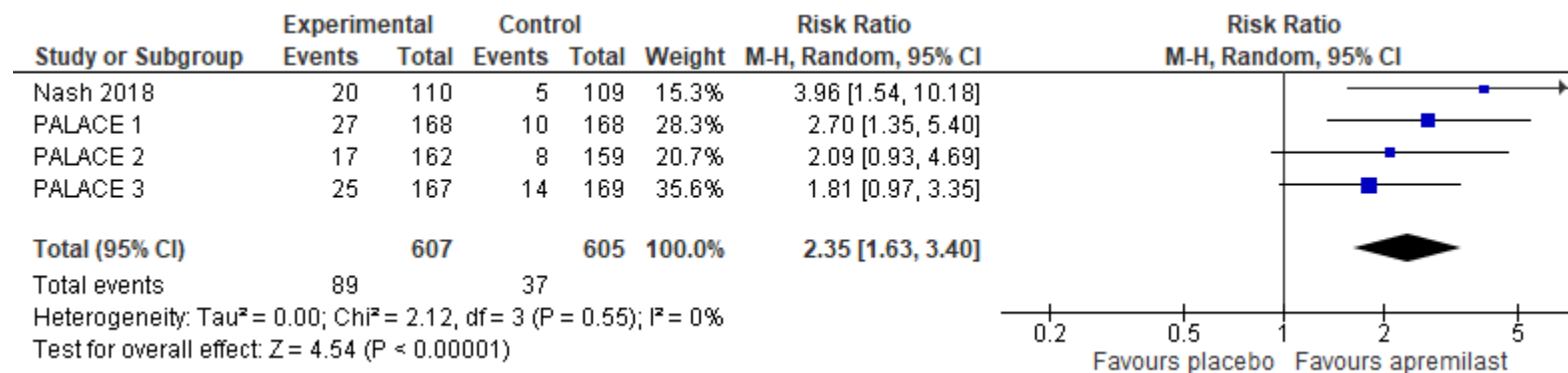
Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
					LS mean (SE) I1: 3.5 (0.68) I2: 5.1 (0.67) K: 1.5 (0.67)		
Cutolo, 2016 [1]  PALACE 2	RCT, fas 3, internationell multicenter. N=484, 1:1:1. Placebokontrollerad, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.  Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i placebogruppen rerandomiserades då till någon av behandlingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.	Vuxna patienter med PsA enligt CASPAR kriterierna. Aktiv sjukdom, dvs. $\geq 3$ svullna och $\geq 3$ ömma leder. Samtidig behandling med metotrexat, sulfasalazine och leflunomide var tillåten i stabila doser. Stabila doser av NSAID och orala steroider var också tillåtna.  Predefinierat att max 10% av inkluderade patienter fick vara TNF-nonresponders.  Ålder 50.5 till 51.2 år. 53.5% till 58.6% kvinnor. Mtx vid baseline 56.2% till 59.1%. Bio-naiva 82.7% till 84.9%. Svullna leder 9.2 till 10.4.	I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=163. Bortfall 20/163 (12%) (ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)  I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=162. Bortfall 20/162 (12%).  K: placebo. N=159. Bortfall 16/159 (10%)	I1: 18.8% (15/80) I2: 22.1% (17/77) K: 2.7% (2/74)  Bara analyserat hos dem med $\geq 3\%$ BSA pso vid baseline.	V16 LS mean change (SE). Data från clinicaltrials.gov  I1: 2.17(0.664), n=159 I2: 2.91 (0.671), n=153 K: 0.81 (0.678), n=153  Ej ITT analys, bara analyserat hos dem med tillgängliga data vid baseline samt minst ett tillfälle postbaseline.  V16 data från publikation – fel antal individer i denominator?? LS mean (SD) I1: 2.5 (7.9) I2: 3.5 (8.5) K: 1.1 (9.1)	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög risk för bias för HAQ och SF-36.	Behandlingssvikt på $\geq 3$ preparat tidigare och svikt på $>1$ TNF-hämmare var exklusionskriterium.
Edwards, 2016 [2]  PALACE 3	RCT, fas 3, internationell, multicenter. N=505, 1:1:1. Placebokontrollerad, dubbelblindad	Samma inklusionskriterier som PALACE 1 och 2 samt krav om aktiv hudpsoriasis med minst en pso-lesion på minst 2 cm i diameter.	I1: apremilast 20 mg 1x2 p.o. N=169. Bortfall 22/169 (13%) (ej godkänd dos i Sverige, ingår ej i metaanalysen)	I1: 20% (18/91) I2: 21% (19/90) K: 8% (7/89)	V16 LS mean change (SE)	Medelhög risk för bias för ACR50, DAS28 remission och PASI75. Hög	Behandlingssvikt på $\geq 3$ preparat tidigare och svikt på $>1$ TNF-hämmare var exklusionskriterium.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	<p>belblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.</p> <p>Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 20% vid vecka 16 gick in i "early escape", dvs. non-responders i placebogruppen rerandomiserades då till någon av behandlingsarmarna. Patienter i behandlingsarmarna som var non-responders i vecka 16 fortsatte med studieläkemedlet i samma dos. Patienter som gick in i "early escape" är imputerade som non-responders vid efficacy analyser i vecka 24.</p>	<p>Ålder 49.5 till 49.9 år. 53% till 54% kvinnor. Mtx vid baseline 50% till 54%. Bio-naiva 70% till 74%. Svullna leder 11.1 till 11.6.</p>	<p>I2: apremilast 30 mg 1x2 p.o. N=167. Bortfall 22/167 (13%)</p> <p>K: placebo. N=169. Bortfall 23/169 (14%)</p>		<p>Data från clinicaltrials.gov</p> <p>I1: 2.29 (0.592), n=162 I2: 3.47 (0.594), n=160 K: 1.14 (0.589), n=162</p> <p>Ej ITT analys, bara analyserat hos dem med tillgängliga data vid baseline samt minst ett tillfälle postbaseline.</p> <p>Rapporteras ej i publikationen.</p>	<p>risk för bias för HAQ och SF-36.</p>	
Nash, 2018 [6]	<p>RCT, fas 3, multicenter, dubbelblindad i 24 veckor, primär endpoint (ACR20) analyseras i vecka 16.</p> <p>Patienter vars ledstatus inte hade förbättrats med minst 10 % vid vecka 16 gick in i "early escape". Data från dessa personer togs inte med i analysen vid 24 v.</p>	<p>Vuxna patienter med PsA enligt kriterier. Aktiv sjukdom i minst 3 mån. bDMARD-naiva. Behandlade med som mest 1 csDMARD tidigare. Ingen behandling med csDMARD under studietiden. Samtidig behandling med orala kortikosteroider, NSAID eller smärtstillande opioider var tillåten i stabila doser.</p> <p>Ålder 48,0 till 50,7 år. 52,7 till 59,6 % kvinnor. 38,2 till 38,5 % från Nordamerika, 34,9 till 42,7 % från Europa. Resten från övriga världen.</p>	<p>I: apremilast 30mg 2ggr/dag N=110 K: placebo N= 109</p>	Ej rapporterat	<p>V24 SF-36v2 PCS LS mean change I: 5,00 K: 1,60 P=0,004</p>	<p>Medelhögrisk för bias</p>	<p>Oklart vilket bortfallet var före "early escape". Ingår inte i metaanalysen eftersom inga spridningsmått presenteras.</p>

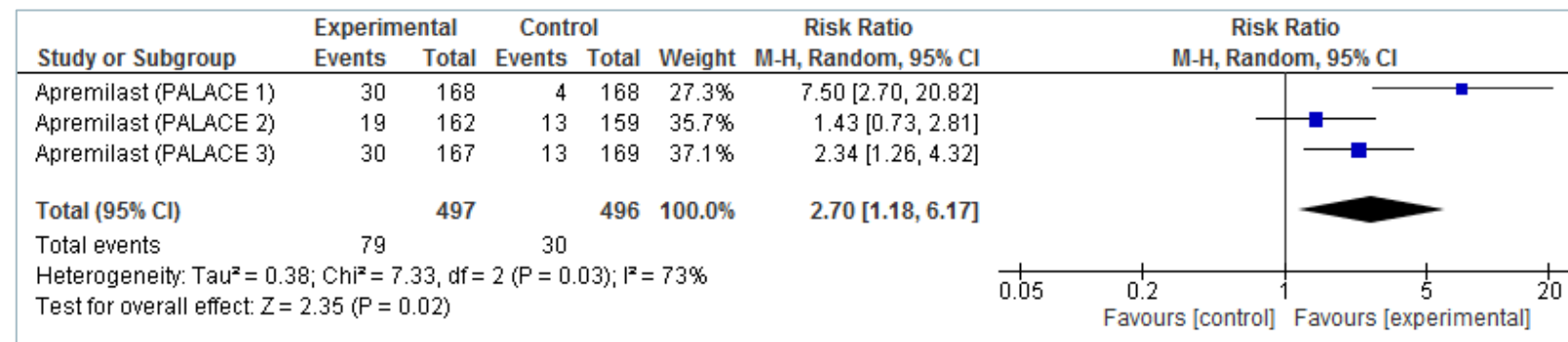
### Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR50 respons (%)	993 (4), [1-3, 6]	5% till 8%	8 procentenheter KI 5 till 12 procentenheter	RR 2.35 KI 1.63 till 3.40	Låg tillförlitlighet. ⊕⊕○○	Bristande precision (-1). Summan av smärre brister (-1)	
Remission, DAS28<2.6 (%)	993 (3), [1-3]	2.4% till 8.2%	10 procentenheter KI 3 till 17 procentenheter	RR 2.70 KI 1.18 till 6.17	Låg tillförlitlighet. ⊕⊕○○	Bristande precision (-1). Summan av smärre brister (-1)	
HAQ-DI. Ordinal skala från 0.00 till 3.00 där högre värden indikerar större aktivitetsbegränsning, dvs. minskning = förbättring	954 (3), [1-3]	-0.07 till -0.09	MD -0,14 KI -0.20 till -0.08		Mycket låg tillförlitlighet. ⊕○○○	Studiekvalitet (-2). Summan av smärre brister (-1)	
PASI75 respons (%)	480 (3), [1-3]	2.7% till 8.0%	16 procentenheter KI 11 till 22 procentenheter	RR 3.80 KI 2.07 till 6.99	Låg tillförlitlighet. ⊕⊕⊕○	Summan av smärre brister (-1)	
Livskvalitet SF-36 PCS (fysisk komponent) Ökning är förbättring.	950 (3), [1-3]	0.81 till 1.81	MD 2.29 KI 1.29 till 3.30		Mycket låg tillförlitlighet. ⊕○○○	Studiekvalitet (-2). Summan av smärre brister (-1)	

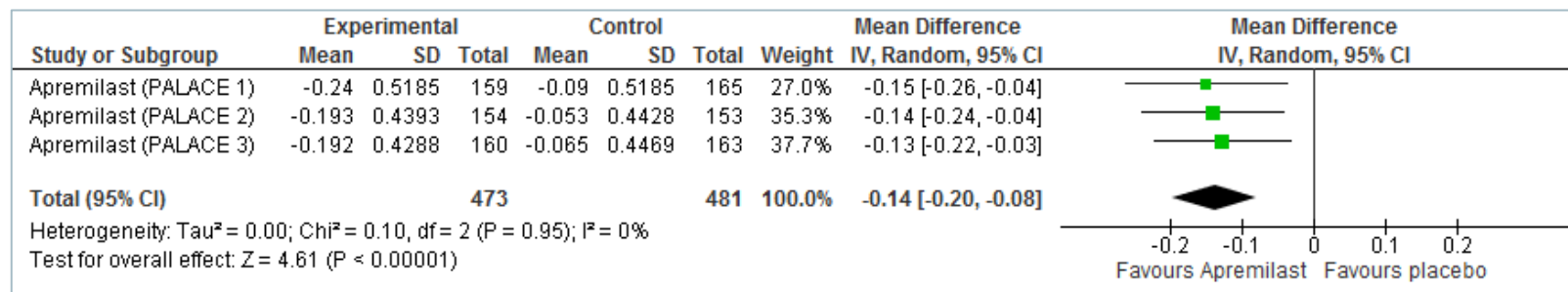
### Metaanalyser Apremilast jämfört med Placebo



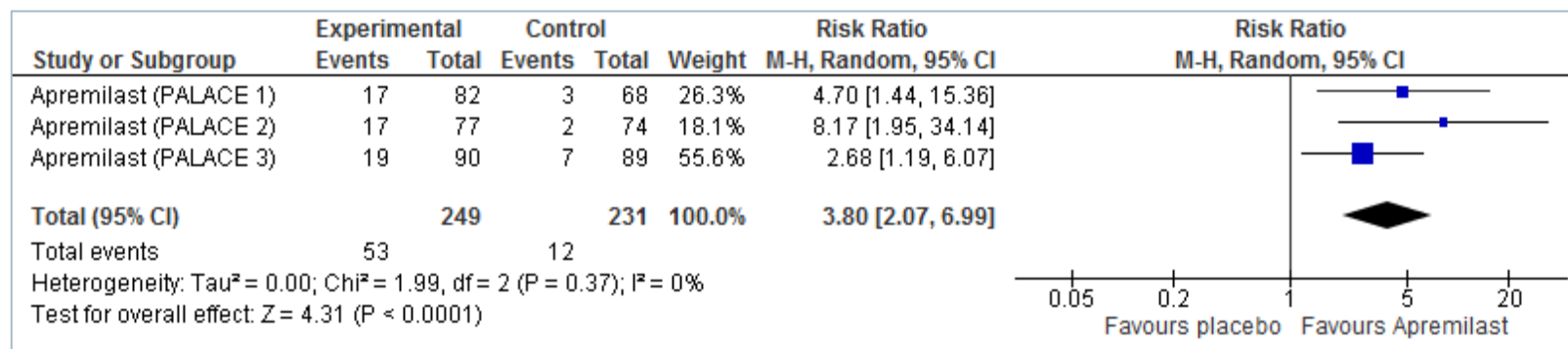
Figur 1 ACR50 respons v 16



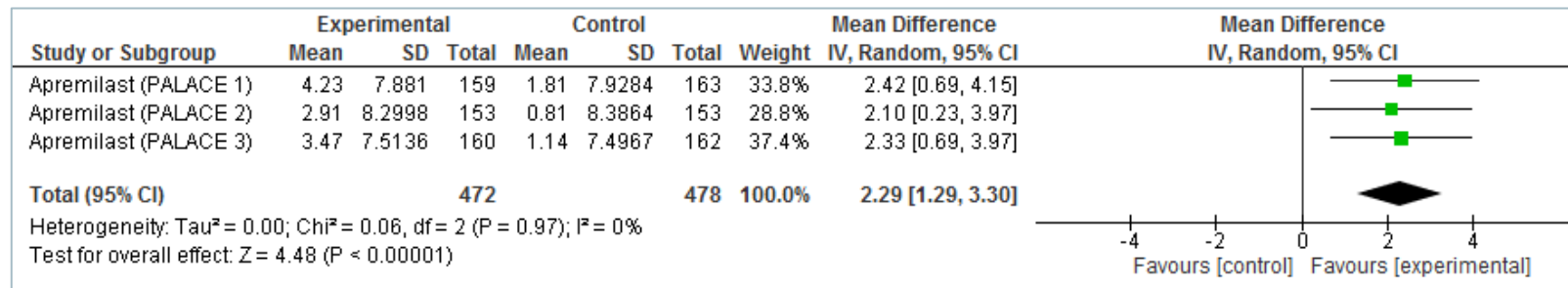
Figur 2. DAS28 remission. Rapporteras för v24 i PALACE1, övriga v16.



Figur 3. HAQ, medelskillnad från baslinjen v 16. Ej ITT analys. Bara analyserat hos individer med tillgängliga data.



Figur 4. PASI75 v 16.



Figur 5. SF-36, medelskillnad från baslinjen i vecka 16. Ej ITT analyser. Bara analyserat hos individer med tillgängliga data.

## Referenser

1. Cutolo, M, Myerson, GE, Fleischmann, RM, Lioté, F, Díaz-González, F, Van den Bosch, F, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *The Journal of rheumatology*. 2016; 43(9):1724-34.
2. Edwards, CJ, Blanco, FJ, Crowley, J, Birbara, CA, Jaworski, J, Aelion, J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(6):1065-73.
3. Kavanaugh, A, Mease, PJ, Gomez-Reino, JJ, Adebajo, AO, Wollenhaupt, J, Gladman, DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(6):1020-6.
4. Kawalec, P, Holko, P, Moćko, P, Pilc, A. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology international*. 2018; 38(2):189-201.
5. Schett, G, Wollenhaupt, J, Papp, K, Joos, R, Rodrigues, JF, Vessey, AR, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2012; 64(10):3156-67.
6. Nash, P, Ohson, K, Walsh, J, Delev, N, Nguyen, D, Teng, L, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naive patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(5):690-8.



Rad: P3:6

Tillstånd: Psoriasisartrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av eller intolerans mot standardbehandling

Åtgärd: JAK-hämmare

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad, och åtgärden har en stor effekt. Det finns dock en längre klinisk erfarenhet av behandling med TNF-hämmare.											
Kommentar: Standardbehandling kan inkludera behandling med TNF-hämmare.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom associerad med hudpsoriasis. Sjukdomen orsakar värk och stelhet och kan ge bestående skador på leder, vilket sammantaget riskerar att medföra en betydande funktionsnedsättning. Standardbehandling är cox-hämmare och lokala kortisoninjektioner, oftast i kombination med konventionella syntetiska antireumatiska läkemedel (csDMARD:s), till exempel metotrexat.

Vid otillräcklig effekt av sådan standardbehandling används biologiska läkemedel och målinriktade syntetiska DMARD:s. Hämning av janus-kinas-enzymerna influerar cytokinuttryck via modulering av intracellulära signalvägar, vilket leder till hämning av inflammation vid psoriasisartrit. Åtgärden avser behandling med JAK-hämmaren tofacitinib med eller utan pågående standardbehandling.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av standardbehandling, ger 3 månaders behandling med tofacitinib jämfört med placebo

- en större andel patienter med minskad sjukdomsaktivitet enligt ACR50, 19 procentenheter fler, riskkvot (RR) 2,57, 95% konfidensintervall (KI) 1,45 till 4,57 (hög tillförlitlighet)
- ingen eller en liten skillnad avseende andel patienter i remission enligt Minimal Disease Activity (MDA), 14 procentenheter fler, riskkvot (RR) 2,33, KI 0,91 till 5,96 (hög tillförlitlighet)

- troligen en större förbättring av aktivitetsförmåga enligt HAQ, medelvärdeskillnad (MD) -0,21 enheter, 95% KI -0,30 till -0,13 (måttlig tillförlitlighet)
- en större andel patienter med förbättrad hudpsoriasis enligt PASI75, 23 procentenheter fler, RR 2,63, 95% KI 1,77 till 3,91 (hög tillförlitlighet)
- troligen en större förbättring av livskvalitet enligt SF-36 fysisk komponent, MD 2,95, 95% KI 1,65 till 4,26 (måttlig tillförlitlighet).

Vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling, ger 12 veckors behandling med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare (adalimumab)

- möjligen ingen skillnad i andel patienter med minskad sjukdomsaktivitet enligt ACR50, 1 procentenhet fler, RR 1,03, 95% KI 0,74 till 1,44 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen skillnad i andel patienter i remission enligt MDA, 1 procentenhet fler, RR 1,02, 95% KI 0,69 till 1,52 (låg tillförlitlighet)
- möjligen ingen skillnad i andel patienter med förbättrad hudpsoriasis enligt PASI75, 4 procentenhet fler, RR 1,11, 95% KI 0,80 till 1,56 (låg tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om behandling med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare förbättrar aktivitetsförmåga enligt HAQ eller ger förbättring av livskvalitet enligt SF-36.

#### Kommentar

Behandling med tofacitinib ger kliniskt relevanta effekter på effektmåttet ACR50 i jämförelse med placebo. ACR50 är ett kompositmått, för att uppnå ACR50 krävs förutom 50% förbättring utav antal svullna och ömma leder även en 50%-ig förbättring av minst 3 av 5 ingående parametrar, där viktiga patientrelaterade utfall som funktion, smärta och patientens globala bedömning ingår.

I bägge studierna med placebojämförelsen uppnår patienterna som fått interventionen i genomsnitt en förbättring av HAQ vid 12 veckor på minst 0,35 enheter vilket har definierats som en kliniskt relevant skillnad i funktionsnivå. En genomsnittlig förbättring av HAQ som är högre än 0,35 ses inte i någon av placebogrupperna. Effekten på förbättring av aktivitetsförmågan har, i förhållande till placebo, oklar klinisk relevans.

Effekten på PASI75 av tofacitinib i den för psoriasisartrit godkända dosen 5 mg 1x2 bedöms kliniskt relevant då en betydande större andel av patienterna i interventionsgruppen uppnår PASI75, att uppnå PASI75 motsvarar en stor patientnytta. I studien som hade en aktiv kontrollarm med TNF-hämmaren adalimumab var effekten av tofacitinib på PASI75 jämförbar med effekten av adalimumab, studien var dock inte ”powered” att påvisa en eventuell skillnad mellan dessa preparat.

#### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

I studierna var den vanligaste allvarliga biverkningen av tofacitinib svåra infektioner. De vanligaste allvarliga infektionerna som rapporterades med tofacitinib var pneumoni, cellulit, herpes zoster, urinvägsinfektion, divertikulit

och blindtarmsinflammation. I de kontrollerade kliniska studier där läkemedlet studerats vid reumatoid artrit, på 6 respektive 24 månader var frekvensen allvarliga infektioner i gruppen som fick tofacitinib som monoterapi i dosen 5 mg två gånger dagligen 1,7 patienter med händelser per 100 patientår, medan den i placebogruppen var 0 händelser per 100 patientår och i metotrexatgruppen 1,9 patienter per 100 patientår. I en pågående studie av tofacitinib vid reumatoid artrit har man funnit en riskökning för pulmonär embolism när dosen 10 mg 1x2 användes. I nuläget avråds därför förskrivning av dosen 10 mg 1x2 till patienter med ökad risk för blodpropp. Vid psoriasisartrit är den rekommenderade dosen tofacitinib 5 mg 1x2 och med den dosen har ingen ökad risk för blodpropp noterats i studier.

De oftast rapporterade biverkningarna under de första 3 månaderna i kontrollerade kliniska prövningar var huvudvärk, övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, diarré, illamående och hypertoni.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar under de första 3 månaderna av de dubbelblinda, placebo- eller metotrexatkontrollerade studierna var 3,8 % för patienter som tog tofacitinib. De infektioner som oftast ledde till behandlingsavbrott var herpes zoster och pneumoni.

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår 2 randomiserade placebokontrollerade studier, OPAL-Broaden [1] och OPAL-Beyond [2]. I OPAL-Broaden var det inklusionskriterium att aldrig tidigare ha behandlats med TNF-hämmare och i den studien randomiserades patienterna till tofacitinib 5 mg 1x2, tofacitinib 10 mg 1x2, TNF-hämmaren adalimumab i standarddoseringen 40 mg var 14:e dag eller till placebo. I OPAL-Beyond hade alla inkluderade patienter tidigare behandlats med TNF-hämmare med otillfredsställande resultat. I OPAL-Beyond randomiserades deltagarna till tofacitinib 5 mg 1x2, tofacitinib 10 mg 1x2 eller placebo. Slutsatserna för jämförelsen mot placebo baseras på 711 personer för ACR50, 669 personer för HAQ, 481 personer för PASI75 och 668 personer för SF-36.

Det pågår studier av JAK-hämmarna upadacitinib (NCT03104374 och NCT03104400) och för JAK-hämmaren filgotinib har resultat från en fas-2 studie publicerats [3] och en förlängningsstudie pågår (NCT03320876) vid indikationen psoriasisartrit pågår. De bägge JAK-hämmarna är inte godkända i Sverige.

### *Saknas någon information i studierna?*

Utfallsmått för DAS28-remission saknas. Patientrelaterade utfallsmått är inte utförligt redovisade i studierna men finns väl beskrivna i separata publikationer [4, 5]. I både OPAL-Broaden och OPAL-Beyond hade alla inkluderade patienter pågående behandling med konventionellt DMARD-preparat, även om det enbart omnämns som ett uttalat inklusionskriterium i OPAL-Broaden. De flesta inkluderade patienter hade bakgrundsbehandling med metotrexat och således saknas information om läkemedlets effekt hos den subgrupp av patienter som är metotrexat-intoleranta. Studier saknas där interventionen jämförs med behandling med kombinationsbehandling med konventionella

DMARD:s, även om ett fåtal patienter i placebogrupperna visserligen hade sådan pågående bakgrundsbehandling.

#### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

Resultat från litteratursökning utförd 13 maj, 2019.

Beskrivning	Antal
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	19
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	4
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	2

### Tabellering av inkluderade studier

Tabell 1. ACR50 respons.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2017, [1]  OPAL Broaden	Dubbelblind RCT med både placeboarmar och aktiv kontrollarm (adalimumab). Internationell multicenter studie. N=422. 2:2:2:1:1. Utvärdering av primär endpoint vid 3 månader.	Patienter med psoriasisartritdiagnos enligt CASPAR kriterier, sjukdomsduration minst 6 månader. Ofyllräckligt behandlingssvar på standardbehandling. Aktiv sjukdom med minst 3 svullna och ömma leder samt aktuell plaque psoriasis krävdes för inklusion. Tidigare behandling med TNF-hämmare var exklusionskriterium, dvs. helt TNF-naiv population. Stabila doser av minst ett csDMARD var tillåtna och krävdes för inklusion.	I1: tofacitinib 5 mg 1x2. N=107. Bortfall 11/107 (10%). I2: tofacitinib 10 mg 1x2. N=104. Bortfall 8/104 (8%). I3: adalimumab 40 mg q2w. N=106. Bortfall 12/106 (11%). K: placebo. N=105. Bortfall 18/105 (17%)	<b>I1: 28% (30/107)</b> <b>I2: 40% (42/104)</b> <b>I3: 33% (35/106)</b>  <b>K: 10% (10/105)</b>	Låg.	5 mg 1x2 är den godkända/rekommenderade dosen.
Gladman, 2017, [2]	Dubbelblind RCT. Internationell multicenter studie. N=394. 2:2:1:1. Utvärdering av primär endpoint vid 3 månader.	Patienter med psoriasisartritdiagnos enligt CASPAR kriterier, sjukdomsduration minst 6 månader som tidigare haft behandlingssvikt på eller varit intoleranta för TNF-hämmare. Aktiv	I1: tofacitinib 5 mg 1x2. N=131. Bortfall 9/131 (7%) I2: tofacitinib 10 mg 1x2. N=132. Bortfall 21/132 (16%)	I1: 30% (39/131) I2: 28% (37/132) K: 15% (19/131)	Låg.	5 mg 1x2 är den godkända/rekommenderade dosen.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
OPAL Beyond		sjukdom med minst 3 svullna och ömma leder samt aktiv plaque psoriasis krävdes för inklusion.	K: placebo. N=131. Bortfall 19/131 (14%)			

**Tabell 2. Remission, HAQ.**

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Minimal Disease Activity (MDA)	Aktivitetsbegrän- ning HAQ	Risk för syste- matiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2017, [1]  OPAL Bro- aden	Dubbelblind RCT med både placeboarmar och aktiv kontrollarm (adalimumab). Internationell multicenter studie. N=422. 2:2:2:1:1. Utvärdering av primär endpoint vid 3 månader (v24).	Patienter med psoriasisartritdiagnos enligt CASPAR kriterier, sjukdomsdu- ration minst 6 månader. Otillräckligt behandlingssvar på minst ett kon- ventionellt DMARD. Tidigare be- handling med TNF-hämmare var exklusionskriterium, dvs. helt TNF- naiv population.	I1: tofacitinib 5 mg 1x2. N=107. Bortfall 11/107 (10%). I2: tofacitinib 10 mg 1x2. N=104. Bortfall 8/104 (8%). I3: adalimumab 40 mg q2w. N=106. Bortfall 12/106 (11%). K: placebo. N=105. Bort- fall 18/105 (17%)	MDA I1: 26% (28/107) I2: 26% (27/104) I3: 25% (27/106) K: 7% (7/105)	LSM (SE) I1: -0.35 (0.05). N=103. 0.5074 I2: -0.40 (0.05). N=103. 0.5074 I3: -0.38 (0.05). N=101. K: -0.18 (0.05). N=102.  Analyserat hos patienter med till- gängliga data.	Låg för MDA. Medelhög för HAQ.	HAQ – ej ITT analys, bara analyserat hos dem som är kvar i studien och har till- gängliga data.
Glad- man, 2018, [2]  OPAL Beyond	Dubbelblind RCT. Internation- ell multicenter studie. N=394. 2:2:1:1. Utvärdering av primär endpoint vid 3 månader.	Patienter med psoriasisartritdiagnos enligt CASPAR kriterier, sjukdomsdu- ration minst 6 månader som tidi- gare haft behandlingssvikt på eller varit intoleranta för TNF-hämmare. Aktiv sjukdom med minst 3 svullna och ömma leder samt aktiv plaque psoriasis krävdes för inklusion.	I1: tofacitinib 5 mg 1x2. N=131. I2: tofacitinib 10 mg 1x2. N=132. K: placebo. N=131.	I1: 22.9% (30/131) I2: 21.2% (28/132) K: 14.5% (19/131)	LSM (SE) I1: -0.39 (0.05). N=124. I2: -0.35 (0.05). N=120. K: -0.14 (0.05). N=117.  Analyserat hos in- dividier med till- gängliga data.	Låg för MDA. Medelhög för HAQ.	HAQ – ej ITT analys, bara analyserat hos dem som är kvar i studien och har till- gängliga data.

**Tabell 3. PASI-75 och SF-36**

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2017, [1]  OPAL Bro-aden	Dubbelblind RCT med både placeboarmar och aktiv kontrollarm (adalimumab). Internationell multicenter studie. N=422. 2:2:2:1:1. Utvärdering av primär endpoint vid 3 månader (v24).	Patienter med psoriasisartritdiagnos enligt CASPAR kriterier, sjukdomsduration minst 6 månader. Otillräckligt behandlingssvar på minst ett konventionellt DMARD. Tidigare behandling med TNF-hämmare var exklusionskriterium, dvs. helt TNF-naiv population.	I1: tofacitinib 5 mg 1x2. N=107. Bortfall 11/107 (10%). I2: tofacitinib 10 mg 1x2. N=104. Bortfall 8/104 (8%). I3: adalimumab 40 mg q2w. N=106. Bortfall 12/106 (11%). K: placebo. N=105. Bortfall 18/105 (17%)	I1: 43% (35/82) I2: 44% (31/70) I3: 39% (30/77) K: 15% (12/82)  Analyserat hos dem med ≥3% BSA pso vid baseline.	LSM (SE) I1: 5.2 (0.8). N=102. 8.0796 I2: 5.2 (0.8). N=103. 8.1191 I3: 5.2 (0.9). N=101. 9.0449 K: 2.1 (0.9). N=102. 9.0896  Analyserat hos patienter med tillgängliga data.	Låg för PASI75. Medelhög för SF-36.	För SF-36 oklarheter kring statistisk hantering av bortfall, verkar ej vara ITT-analys utan enbart analyserat hos dem som är kvar i studien och har tillgängliga data.
Gladman, 2018, [2]  OPAL Beyond	Dubbelblind RCT. Internationell multicenter studie. N=394. 2:2:1:1. Utvärdering av primär endpoint vid 3 månader.	Patienter med psoriasisartritdiagnos enligt CASPAR kriterier, sjukdomsduration minst 6 månader som tidigare haft behandlingssvikt på eller varit intoleranta för TNF-hämmare. Aktiv sjukdom med minst 3 svullna och ömma leder samt aktiv plaque psoriasis krävdes för inklusion.	I1: tofacitinib 5 mg 1x2. N=131. I2: tofacitinib 10 mg 1x2. N=132. K: placebo. N=131.	I1: 21% (17/80) I2: 43% (35/81) K: 14% (12/86)  Analyserat hos dem med ≥3% BSA pso vid baseline.	LSM (SE) I1: 5.0 (0.7). N=124. 7.7949 I2: 4.1 (0.7). N=120. 7.6681 K: 1.7 (0.7). N=117. 7.5717  Analyserat hos individer med tillgängliga data.	Låg för PASI75. Medelhög för SF-36.	För SF-36 oklarheter kring statistisk hantering av bortfall, verkar ej vara ITT-analys utan enbart analyserat hos dem som är kvar i studien och har tillgängliga data.

### Summering av effekt och evidensstyrka, tofacitinib jämfört med placebo

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR50	710 (2) [1, 2]	10-15%	Riskskillnad: 19 procentenheter KI 9 till 29 procentenheter	RR 2.57 KI 1.45 till 4.57	Hög tillförlitlighet. ⊕⊕⊕⊕		
MDA	710 (2) [1, 2]	7-14.5%	Riskskillnad: 14 procentenheter KI 2 till 25 procentenheter	RR 2.33 KI 0.91 till 5.96	Hög tillförlitlighet. ⊕⊕⊕⊕		
HAQ-DI	669 (2) [1, 2]	-0.14 till -0.18	MD -0.21 KI -0.30 till -0.13		Måttlig tillförlitlighet. ⊕⊕⊕	Studiernas tillförlitlighet (-1)	Ej ITT-analys, bara analyserat hos dem med tillgängliga data.
PASI75	481 (2) [1, 2]	14-15%	Riskskillnad: 23 procentenheter KI 13 till 34 procentenheter	RR 2.63 KI 1.77 till 3.91	Hög tillförlitlighet. ⊕⊕⊕⊕		
SF-36	668 (2) [1, 2]	1.7 till 2.1	MD 2.95 KI 1.65 till 4.26		Måttlig tillförlitlighet. ⊕⊕⊕	Studiernas tillförlitlighet (-1)	Ej ITT-analys, bara analyserat hos dem med tillgängliga data.

### Summering av effekt och evidensstyrka, tofacitinib jämfört med adalimumab

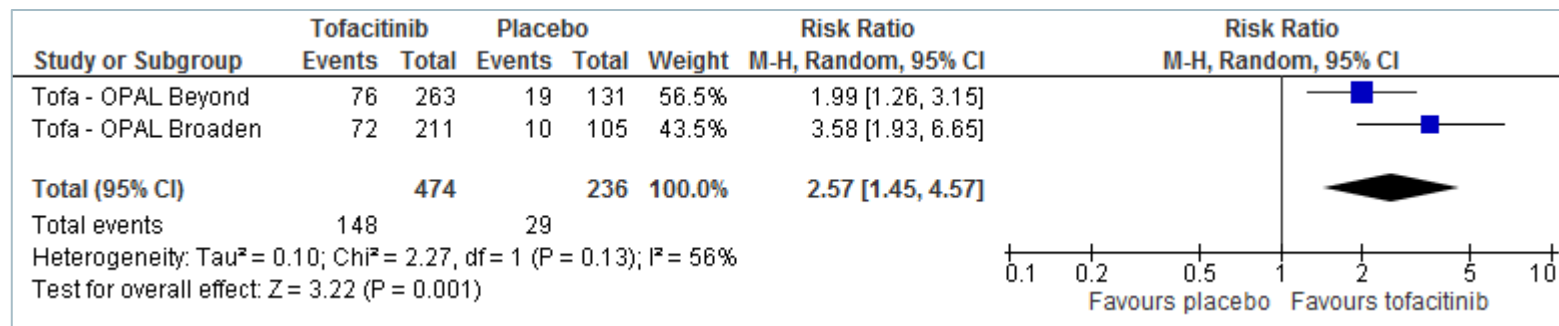
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR50	317 (1) [1]	33% i adalimumab-gruppen	Riskskillnad: 1 procentenheter KI -10 till 12 procentenheter	RR 1.03 KI 0.74 till 1.44	Låg tillförlitlighet. ⊕⊕	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Bara en studie.
MDA	317 (1) [1]	25% i adalimumab-gruppen	Riskskillnad: 1 procentenheter KI -10 till 11 procentenheter	RR 1.02 KI 0.69 till 1.52	Låg tillförlitlighet. ⊕⊕	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Bara en studie.
HAQ-DI	307 (1) [1]	-0.38 i adalimumabgruppen	MD 0.01 KI -0.12 till 0.13		Mycket låg tillförlitlighet. ⊕	Studiens tillförlitlighet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Bara en studie. Ej ITT-analys.



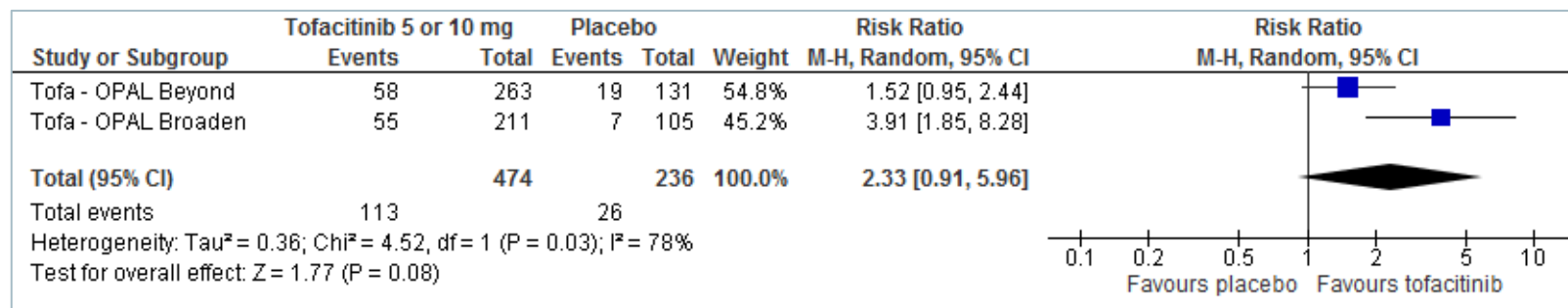
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (I-K)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
PASI75	229 (1) [1]	39% i adalimumabgruppen	Riskskillnad: 4 procentenheter KI -9 till 18 procentenheter	RR 1.11 KI 0.80 till 1.56	Låg tillförlitlighet. ⊕⊕	Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Bara en studie.
SF-36	306 (1) [1]	5.2 i adalimumabgruppen	MD 0.00 KI -2.09 till 2.09		Mycket låg tillförlitlighet. ⊕	Studiens tillförlitlighet (-1) Överförbarhet (-1) Precision (-1)	Bara en studie. Ej ITT-analys.

### Metaanalys – tofacitinib jämfört med placebo

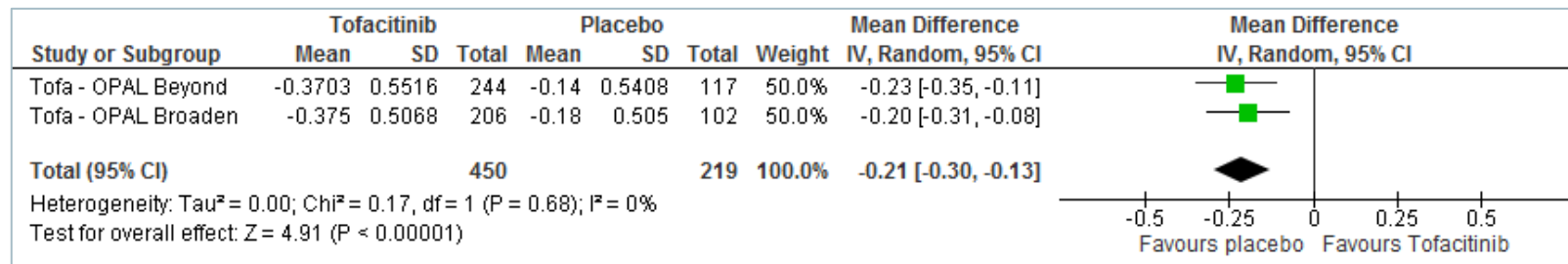
Figur 3 Metaanalys - ACR50. Tofacitinib 5 eller 10 mg vs placebo.



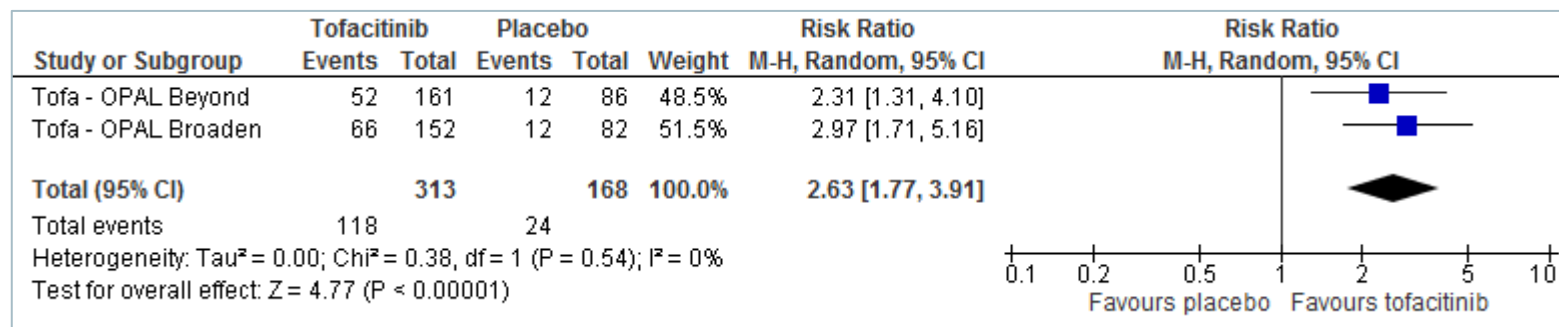
**Figur 4 Metaanalys – MDA. Tofacitinib 5 eller 10 mg vs placebo.**



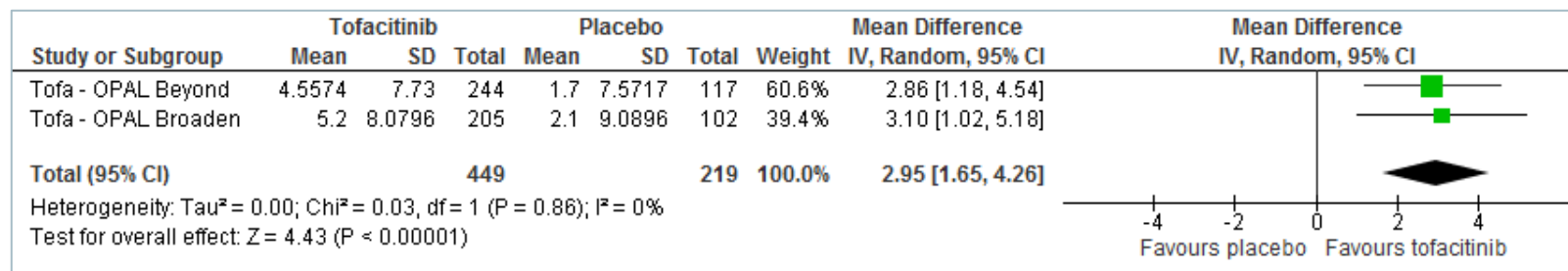
**Figur 5 Metaanalys – HAQ-DI, skillnad från baslinjen vid vecka 12. Minskat HAQ = bättre funktionsförmåga. Bara analyserat hos dem med tillgängliga data vid baseline samt vid uppföljning. Tofacitinib 5 eller 10 mg vs placebo.**



**Figur 6 Metaanalys - PASI75. Bara analyserat hos individer med >3% BSA vid baseline. Tofacitinib 5 eller 10 mg vs placebo.**

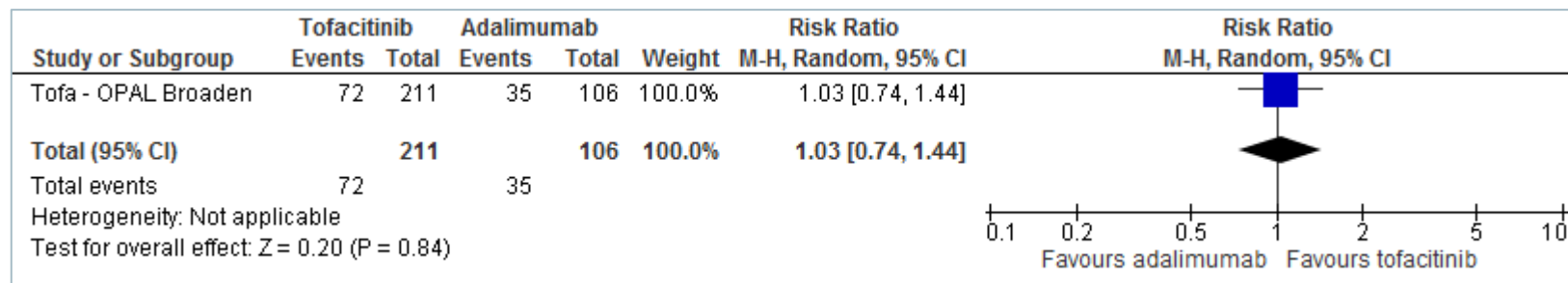


**Figur 7 Metaanalys - SF-36, fysisk komponent. Tofacitinib 5 eller 10 mg vs placebo.**

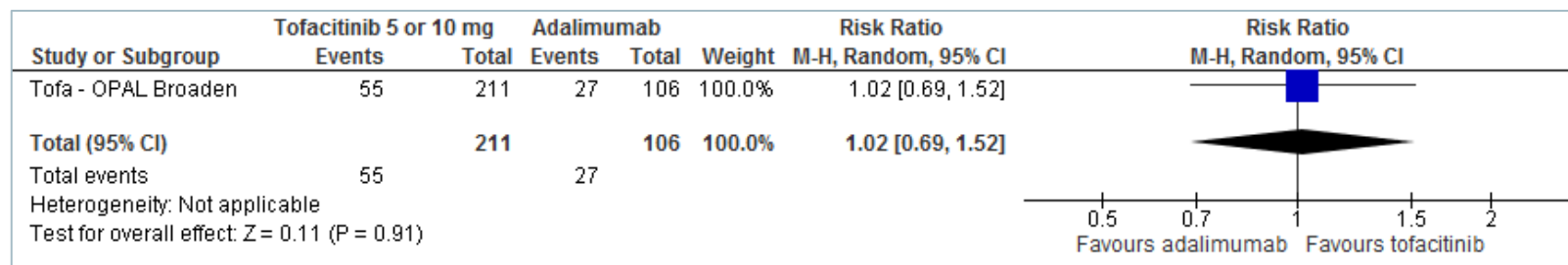


Metaanalyser – tofacitinib jämfört med adalimumab

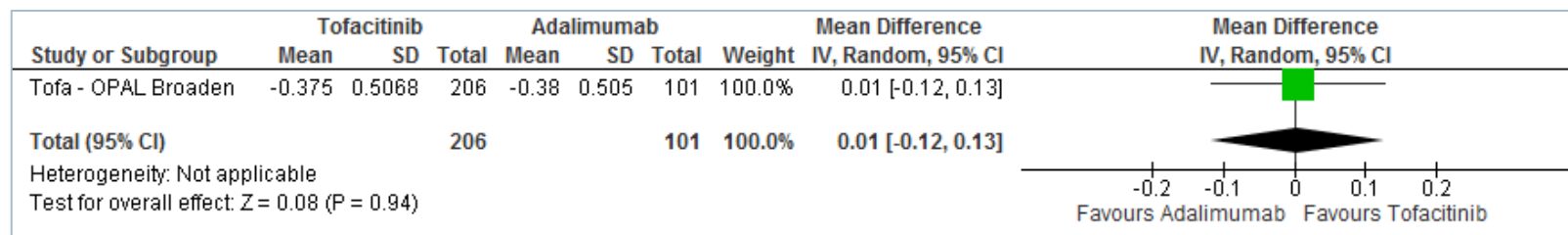
Figur 8 ACR50 Tofacitinib vs Adalimumab



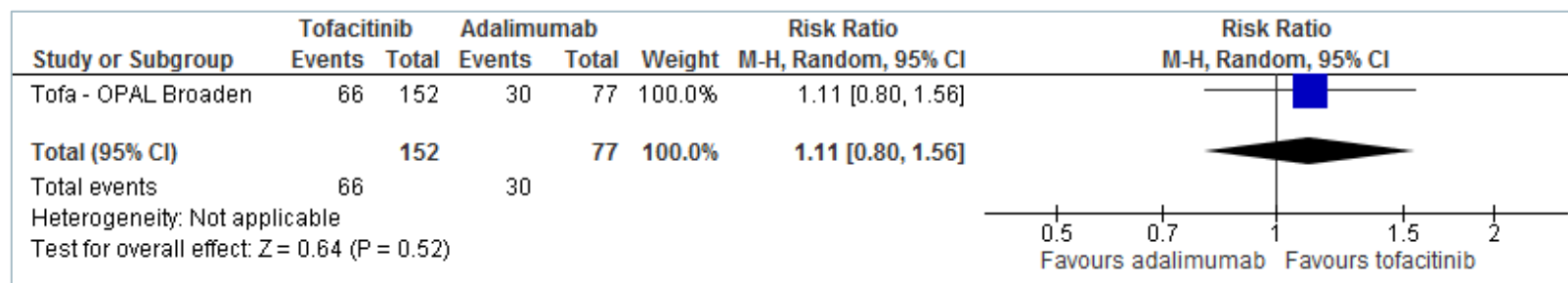
Figur 9 MDA - Tofacitinib 5 eller 10 mg vs adalimumab



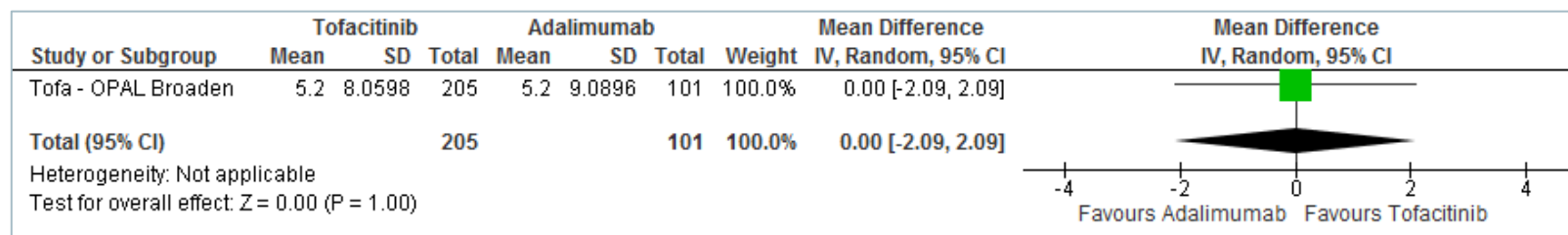
**Figur 10 HAQ-DI, Tofacitinib vs Adalimumab**



**Figur 11 PASI75, Tofacitinib vs adalimumab**



**Figur 12 SF-36 Tofacitinib 5 eller 10 mg vs adalimumab**



## Litteratursökning

**Databas:** PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2019-05-13

**Ämne:** Målinriktad (targeted), syntetisk DMARD (JAK-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab]	9438
2.	FT	tsDMARD*[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR tofacitinib [Supplementary Concept] OR tasocitinib[tiab]	1058
3.	FT	target*[tiab]	1366079
4.	Mesh/FT	"Janus Kinase Inhibitors"[Mesh] OR "Janus Kinases/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR sDMARD*[tiab] OR jak inhibitor*[tiab] OR janus kinase inhibitor*[tiab]	3194
5.	FT	synthetic*[tiab] OR non-biologic*[tiab] OR nonbiologic*[tiab]	268604
6.	MeSH/FT	Antirheumatic Agents[Mesh] OR anti-rheumatic*[tiab] OR antirheumatic*[tiab] OR DMARD*[tiab]	108181
7.		5 AND 6	2172
8.		4 OR 7	5243
9.		3 AND 8	1407
10.		2 OR 9	2249
11.		1 AND 10	90
12.		11 AND Filters activated: Systematic Reviews; Meta-Analysis.	<b>6</b>
13.	FT	11 AND (((systematic[tiab] AND review*[tiab]) OR meta-analysis[tiab] OR literature review[tiab]) NOT Medline[sb])	<b>7 (5)</b>
14.		11 AND Filters activated: Randomized Controlled Trial	<b>4</b>
15.	FT	11 AND (random*[tiab] NOT Medline[sb])	<b>6</b>

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2019-05-13

**Ämne:** Målinriktad (targeted), syntetisk DMARD (JAK-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees OR ("psoriatic arthr*" or "arthritic psoriasis" or "psoriasis arthr*"):ti,ab,kw	331
2.	FT	(tsDMARD* or tofacitinib or tasocitinib):ti,ab,kw	561
3.	FT	(target*):ti,ab,kw	73133
4.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Janus Kinase Inhibitors] explode all trees OR MeSH descriptor: [Janus Kinases] explode all trees and with qualifier(s): [antagonists & inhibitors - A] OR (sDMARD* or "jak inhibitor*" or "janus kinase inhibitor*"):ti,ab,kw	628
5.	FT	(synthetic* or "non-biologic*" or nonbiologic*):ti,ab,kw	8242

**Databas:** Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2019-05-13

**Ämne:** Målinriktad (targeted), syntetisk DMARD (JAK-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling

6.	MeSH/FT	MeSH descriptor: [Antirheumatic Agents] explode all trees OR ("anti-rheumatic*" or antirheumatic* or DMARD*);ti,ab,kw	12373
7.		5 AND 6	578
8.		4 OR 7	1110
9.		3 AND 8	179
10.		2 OR 9	686
11.		1 AND 10	<b>6 varav 0 CDSR och 6 Central</b>

## Referenser

1. Mease, P, Hall, S, FitzGerald, O, van der Heijde, D, Merola, JF, Avila-Zapata, F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2017; 377(16):1537-50.
2. Gladman, D, Rigby, W, Azevedo, VF, Behrens, F, Blanco, R, Kaszuba, A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2017; 377(16):1525-36.
3. Zhang, Z, Chi, H, Dalmo, RA. Trained Innate Immunity of Fish Is a Viable Approach in Larval Aquaculture. *Front Immunol*. 2019; 10:42.
4. Strand, V, de Vlam, K, Covarrubias-Cobos, JA, Mease, PJ, Gladman, DD, Graham, D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD open*. 2019; 5(1):e000806.
5. Strand, V, de Vlam, K, Covarrubias-Cobos, JA, Mease, PJ, Gladman, DD, Chen, L, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD open*. 2019; 5(1):e000808.

Rad: P3:8

Tillstånd: Psoriasisartrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av eller intolerans mot standardbehandling

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: CTLA-4

Prioritet										Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
Rangordning 1–10, där 1 har högst prioritet											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
Motivering											
Åtgärden har ingen eller liten effekt jämfört med placebo. Dessutom finns alternativa åtgärder med större effekt.											
Kommentar: Standardbehandling kan inkludera behandling med TNF-hämmare.											

### Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom associerad med hudpsoriasis. Sjukdomen orsakar värk och stelhet och kan ge bestående skador på leder, vilket sammantaget riskerar att medföra en betydande funktionsnedsättning. Standardbehandling är cox-hämmare och lokala kortisoninjektioner, oftast i kombination med konventionella syntetiska antireumatiska läkemedel (csDMARD:s), till exempel metotrexat.

Vid otillräcklig effekt av sådan standardbehandling används biologiska läkemedel och målinriktade syntetiska DMARD:s. Det biologiska läkemedlet abatacept är ett fusionsprotein bestående av den extracellulära delen av proteïnreceptorn CTLA-4 och fc-delen av en human IgG1 antikropp. Abatacept fungerar som en CTLA-4 agonist och binder till CD80/86 på antigenpresenterande cellers yta vilket hindrar kostimulering av T-celler.

Åtgärden avser behandling med CTLA-4 agonist med eller utan pågående standardbehandling. Utöver standardbehandling kan patienterna, i denna frågeställning, även ha behandlats med TNF-hämmare. De har dock inte pågående behandling med TNF-hämmare.

### Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

### Vilken effekt har åtgärden?

Vid psoriasisartrit med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling, ger 24 veckors behandling med abatacept ("CTLA-4") jämfört med placebo

- möjligen ingen påvisad skillnad i andel patienter med klinisk förbättring enligt ACR50, 7 procentenheter fler, RR 1,56, KI 0,99 till 2,46 (låg tillförlitlighet)



- troligen ingen påvisad skillnad i andel patienter med förbättrad hudpsoriasis enligt PASI75, 10 procentenheter fler, RR 1,77, 95% KI 0,99 till 3,15 (måttlig tillförlitlighet).

Det går inte att bedöma om abatacept ger en större förbättring av livskvalitet (mätt med SF-36) jämfört med placebo (mycket låg tillförlitlighet).

### *Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?*

Abatacept har studerats hos patienter med aktiv psoriasisartrit i två placebo-kontrollerade kliniska prövningar (341 patienter med abatacept, 253 patienter med placebo). Under den 24-veckors placebokontrollerade perioden i den större studien PsA-II var andelen patienter med biverkningar likartad hos abatacept- och placebobehandlingsgrupperna (15,5% respektive 11,4%). Det fanns inga biverkningar som inträffade hos  $\geq 2\%$  i någon behandlingsgrupp under den 24-veckors placebokontrollerade perioden. Den övergripande säkerhetsprofilen var jämförbar mellan studierna PsA-I och PsA-II och överensstämde med säkerhetsprofilen vid reumatoid artrit.

Övre luftvägsinfektion är en mycket vanlig biverkning. Vanligt förekommande biverkningar är t.ex. nedre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, lunginflammation, influensa, huvudvärk, ostadighetskänsla, hypertoni, hosta, avvikande leverfunktionstest, utslag, trötthet och lokala reaktioner vid injektionsstället. Basalcancer och hudpapillom är mindre vanligt förekommande biverkningar. Sällsynta biverkningar såsom lymfom, malignt lungneoplasm och skivepitelcancer har också rapporterats.

För ytterligare information gällande biverkningar och deras frekvens se respektive substans produktresumé på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### *Vilka studier ingår i granskningen?*

I granskningen ingår två randomiserade placebokontrollerade studier på abatacept [1, 2]. Slutsatserna baseras på 424 personer för ACR50, 377 för PASI75 och 594 för SF-36 fysisk komponent. I studierna sågs icke-signifikanta effekter på ACR50 och PASI75. Inga pågående studier har identifierats.

### *Saknas någon information i studierna?*

Det finns endast ett fåtal publicerade studier på abatacept. Studier saknas där abatacept jämförs med singel- eller kombinationsbehandling med csD-MARD:s eller med TNF-hämmare. Utfallsmått för remission och patientrelaterade utfallsmått såsom aktivitetsbegränsning och livskvalitet (mental komponent) saknas. Dock ingår patientrelaterade utfallsmått i kompositmåttet ACR som i alla studier är det primära utfallsmåttet.

### *Hälsoekonomisk bedömning*

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning. Läkemedelskostnaden för ett års behandling med abatacept är cirka 130 000 kronor.

## Översikt av granskade studier

### Val av litteratur

SBU sökte efter systematiska översikter fram till och med februari 2018. Kompletterande sökning efter studier med abatacept har gjorts fram till 20 december (utan tidsbegränsning bakåt). Resultat från litteratursökning:

Beskrivning	Antal (sökning efter systematiska översikter)	Kompletterande sökning
Studier som identifierades vid litteratursökningen och granskades på abstractnivå utifrån de uppställda kriterierna för PICO	1269	365
Granskade abstract/s som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO och granskades på fulltextnivå	12	2
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget	0	2

### Tabellering av inkluderade studier

Tabell 1 – Abatacept, respons

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2017.[2]	RCT. Multicenterstudie. N=424. (1:1) Early escape till open-label aktiv beh. v 16 för patienter i placebogruppen OCH patienter i behandlingsgruppen med <20% förbättring svullna/ömma leder. EE definieras som non-responders vid v 24.	Vuxna patienter med PsA enligt klassifikationskriterier och aktiv sjukdom definierat som ≥3 svullna och ≥3 ömma leder samt minst ett pso-plaque ≥2 cm (target lesion) samt svikt eller intolerans för minst 1 cs-DMARD. Ålder 51.0/49.8 år. Kvinnor 56.8%/53.1%. Anti-ccp pos 10/2. Pågående mtx 60.6%/60.2%. Tidigare TNF 60.6%/61.6%. Stabilt användande av NSAID, kortison, csDMARDs var tillåtet samt lokalt lågdos kortison på huden för pso bortsett på target lesion.	I: abatacept 125 mg s.c. var 7:e dag. N=213. Bortfall 12/213 (6%) K: placebo s.c. var 7:e dag. N=211. Bortfall 24/211 (11%)  Uppföljning v 24.	<b>Hela populationen</b> I: 19.2% (41/213) K: 12.3% (26/211) Ej signifikant skillnad  <b>TNF-naiva</b> I: 25.0% (21/84) K: 14.8% (12/81)  <b>TNF-erfarna</b> I: 15.5% (20/129) K: 10.8% (14/130)	Låg för ACR50 och PASI75. Högt för SF-36.	Non-responder imputation för mer än en tredjedel av patienter i bägge armar pga early escape som tillämpats i både behandlings- och kontrollarm.  Vid analys av SF-36 har man begränsat populationen till non-early-escape patienter enbart.  Randomisering stratifierad globalt (ej site) utifrån mtx vid baslinjen, tidigare TNF, pso>3% kroppsyta ja/nej.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Respons ACR50	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
						DAPSA medelförbättring från baslinjen v24: I: -18.75 K: -13.00 Skillnad (95% CI): -5.75 (-10.01 till -1.49)
Mease 2011. [1]	RCT. Multicenterstudie, fas-2. N=170. (1:1:1:1)	Vuxna patienter med PsA och svikt på DMARD behandling (cs-DMARD eller TNF-hämmare). Aktiv sjukdom definierat som $\geq 3$ svullna och $\geq 3$ ömma leder samt minst ett pso-plaque $\geq 2$ cm (target lesion) samt svikt eller intolerans för minst 1 cs-DMARD. Ålder 50,3 till 51,5 år i interventionsgrupperna vs 52,6 i placebogruppen. 54/35/51% kvinnor i interventionsgrupperna vs 45% kvinnor i placebogruppen. 58/60/60% pågående mtx i interventionsgrupper vs 55% i placebogruppen. 69-85% pågående mtx. 51/33/36% TNF-IR i interventionsgrupper vs 29% i placebogruppen. Sjukdomsduration 7,8/10,6/7,2 år vs 7,4 år.	I1: 3 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter var 28:e dag. N=45. Bortfall 2/45 (4%). I2: 10 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter var 28:e dag. N=40. Bortfall 6/40 (15%) I3: 30 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter 10 mg/kg var 28:e dag. N=43. Bortfall 6/43 (14%). K: placebo. N=42. Bortfall 9/42 (21%).  Uppföljning dag 169 = v24	<b>ACR20</b> I1: 33.3% (15/45) I2: 47.5% (19/40) I3: 41.9% (18/43) K: 19.0% (8/42)  ACR50 ÄR EJ RAPPORTERAT NUMERISKT, BARA GRAFISKT, SER UT ATT LIGGA KRING 20% I SNITT. För I2 angivet i fritext att ACR50 uppnåddes av 25%.	Medelhög risk för bias för alla utfallsmått.	Intravenöst abatacept med laddningsdoser. 10 mg/kg innebär i praktiken att dosen avrundades till 500 mg, 750 mg eller 1000 mg per infusion, beroende på patientens vikt. Oklarheter kring randomisering samt risk för bortfallsbias.

**Tabell 2 – Abatacept, HAQ aktivitetsbegränsning, DAS28 remission**

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission DAS28<2,6	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2017.[2]	RCT. Multicenterstudie. N=424. (1:1) Early escape till open-label aktiv beh. v16 för patienter i placebogruppen OCH patienter i behandlings-	Vuxna patienter med PsA enligt klassifikationskriterier och aktiv sjukdom definierat som $\geq 3$ svullna och $\geq 3$ ömma leder samt minst ett pso-plaque $\geq 2$	I: abatacept 125 mg s.c. var 7:e dag. N=213. Bortfall 12/213 (6%) K: placebo s.c. var 7:e dag. N=211. Bortfall 24/211 (11%)	Ej rapporterat	Ej rapporterat	Låg för ACR50 och PASI75. Hög för SF-36	Non-responder imputation för mer än en tredjedel av patienter i bägge armar pga early escape som tillämpats i både behandlings- och kontrollarm.

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Remission DAS28<2,6	Aktivitetsbegränsning HAQ	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
	gruppen med <20% förbättring svullna/ömma leder. EE definieras som non-responders vid v 24.	cm (target lesion) samt svikt eller intolerans för minst 1 cs-DMARD. Ålder 51.0/49.8 år. Kvinnor 56.8%/53.1%. Anti-ccp pos 10/2. Pågående mtx 60.6%/60.2%. Tidigare TNF 60.6%/61.6%. Stabilt användande av NSAID, kortison, csDMARDs var tillåtet samt lokalt lågdos kortison på huden för pso bortsett på target lesion.	Uppföljning v 24.				Vid analys av SF-36 har man begränsat populationen till non-early-escape patienter enbart.  Randomisering stratifierad globalt (ej site) utifrån mtx vid baslinjen, tidigare TNF, pso>3% kroppsytta ja/nej. DAPSA medelförbättring från baslinjen v24: I: -18.75 K: -13.00 Skillnad (95% CI): -5.75 (-10.01 till -1.49)
Mease 2011. [1]	RCT. Multicenterstudie, fas-2. N=170. (1:1:1:1)	Vuxna patienter med PsA och svikt på DMARD behandling (cs-DMARD eller TNF-hämmare). Aktiv sjukdom definierat som ≥3 svullna och ≥3 ömma leder samt minst ett pso-plaque ≥2 cm (target lesion) samt svikt eller intolerans för minst 1 cs-DMARD. Ålder 50,3 till 51,5 år i interventionsgrupperna vs 52,6 i placebogrupperna. 54/35/51%% kvinnor i interventionsgrupperna vs 45% kvinnor i placebogrupperna. 58/60/60% pågående mtx i interventionsgrupper vs 55% i placebogrupperna. 69-85% pågående mtx. 51/33/36% TNF-IR i interventionsgrupper vs 29% i placebogrupperna. Sjukdomsduration 7,8/10,6/7,2 år vs 7,4 år.	I1: 3 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter var 28:e dag. N=45. Bortfall 2/45 (4%). I2: 10 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter var 28:e dag. N=40. Bortfall 6/40 (15%) I3: 30 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter 10 mg/kg var 28:e dag. N=43. Bortfall 6/43 (14%). K: placebo. N=42. Bortfall 9/42 (21%).  Uppföljning dag 169 = v24	Ej rapporterat	Ej rapporterat	Medelhög risk för bias för alla utfallsmått.	Intravenöst abatacept med laddningsdoser. 10 mg/kg innebär i praktiken att dosen avrundades till 500 mg, 750 mg eller 1000 mg per infusion, beroende på patientens vikt. Oklarheter kring randomisering samt risk för bortfallsbias.

**Tabell 3 – Abatacept, Behandlingseffekt hud (PASI), livskvalitet**

Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
Mease, 2017.[2]	RCT. Multicenterstudie. N=424. (1:1) Early escape till open-label aktiv beh. v16 för patienter i placebogrupperna OCH patienter i behandlingsgruppen med <20% förbättring svullna/ömma leder. EE definieras som non-responders vid v 24.	Vuxna patienter med PsA enligt klassifikationskriterier och aktiv sjukdom definierat som ≥3 svullna och ≥3 ömma leder samt minst ett pso-plaque ≥2 cm (target lesion) samt svikt eller intolerans för minst 1 cs-DMARD. Ålder 51.0/49.8 år. Kvinnor 56.8%/53.1%. Anti-ccp pos 10/2. Pågående mtx 60.6%/60.2%. Tidigare TNF 60.6%/61.6%. Stabilt användande av NSAID, kortison, csDMARDs var tillåtet samt lokalt lågdos kortison på huden för pso bortsett på target lesion.	I: abatacept 125 mg s.c. var 7:e dag. N=213. Bortfall 12/213 (6%) K: placebo s.c. var 7:e dag. N=211. Bortfall 24/211 (11%)  Uppföljning v 24.	I: 16.4% (24/146) K: 10.1% (15/148) EJ signifikant!  Bara värderats hos dem som vid baslinjen hade ≥3% BSA	<b>SF-36 fysisk komponent</b> <b>Justerad medel-skillnad (95% KI)</b> I: 5.11 (3.86 till 6.36) K: 3.69 (2.30 till 5.08)  Bara analyserat på non early escape patienter! "measurements for early escape patients were set to missing" – suppl table 8	Låg för ACR50 och PASI75. Hög för SF-36	Non-responder imputation för mer än en tredjedel av patienter i bägge armar pga early escape som tillämpats i både behandlings- och kontrollarm.  Vid analys av SF-36 har man begränsat populationen till non-early-escape patienter enbart.  Randomisering stratifierad globalt (ej site) utifrån mtx vid baslinjen, tidigare TNF, pso>3% kroppsytta ja/nej.
Mease 2011. [1]	RCT. Multicenterstudie, fas-2. N=170. (1:1:1:1)	Vuxna patienter med PsA och svikt på DMARD behandling (cs-DMARD eller TNF-hämmare). Aktiv sjukdom definierat som ≥3 svullna och ≥3 ömma leder samt minst ett pso-plaque ≥2 cm (target lesion) samt svikt eller intolerans för minst 1 cs-DMARD. Ålder 50,3 till 51,5 år i interventionsgrupperna vs 52,6 i placebogrupperna. 54/35/51% kvinnor i interventionsgrupperna vs 45% kvinnor i placebogrupperna. 58/60/60% pågående mtx i interventionsgrupper vs 55% i placebogrupperna. 69-85% pågående mtx. 51/33/36% TNF-IR i interventionsgrupper vs 29% i	I1: 3 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter var 28:e dag. N=45. Bortfall 2/45 (4%). I2: 10 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter var 28:e dag. N=40. Bortfall 6/40 (15%) I3: 30 mg/kg i.v. v0, 2 och 4, därefter 10 mg/kg var 28:e dag. N=43. Bortfall 6/43 (14%). K: placebo. N=42. Bortfall 9/42 (21%).  Uppföljning dag 169 = v24	I1: 38% (8/21) I2: 14% (3/21) I3: 10% (2/20) K: 5% (1/21)	<b>SF-36 fysisk komponent</b> <b>Justerad medel-skillnad (SEM)</b> I1: 6.3 (1.8) I2: 9.3 (1.9) I3: 7.3 (1.9) K: 0.2 (1.9)	Medelhög risk för bias för alla utfallsmått.	Intravenöst abatacept med laddningsdoser. 10 mg/kg innebär i praktiken att dosen avrundades till 500 mg, 750 mg eller 1000 mg per infusion, beroende på patientens vikt. Oklarheter kring randomisering samt risk för bortfallsbias.

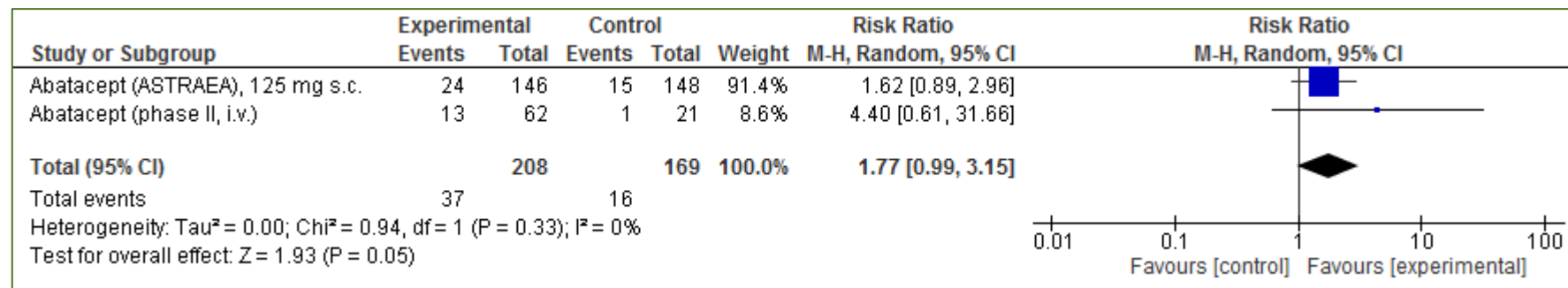
Författare, år, referens	Studiedesign	Population	Åtgärd i interventions- och kontrollgrupp	Beh. Effekt hud PASI75	Livskvalitet SF-36-PCS	Risk för systematiska fel (bias)	Kommentar
		placebogruppen. Sjukdomsduration 7,8/10,6/7,2 år vs 7,4 år.					

### Summering av effekt och evidensstyrka – abatacept jämfört med placebo

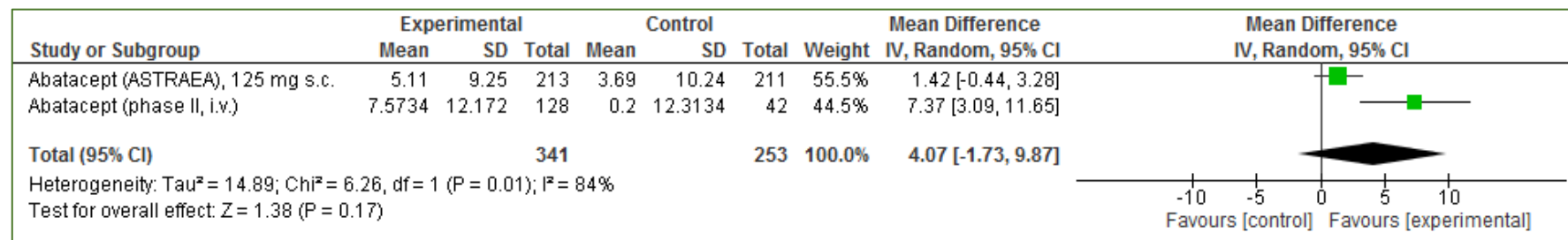
Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
ACR50	424 (1) [2]	12.3%	6.9% 95 % KI: 0.02% till 13.8%	RR: 1.56 95 % KI: 0.99 till 2.46	Låg tillförlitlighet ⊕⊕○○	Publikationsbias (-1) Överförbarhet (-1)	Avdrag på överförbarhet pga endast en studie
PASI75	377 (2) [1, 2]	5% till 10.1%	10% 95 % KI: 0% till 19%	RR: 1.77 95 % KI: 0.99 till 3.15	Måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○	Publikationsbias (-1)	
SF-36 fysisk komponent	594 (2) [1, 2]	0.2 till 3.69	MD 4.07 95 % KI: -1.73 till 9.87		Mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○	Publikationsbias (-1) Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)	

Metaanalyser abatacept jämfört med placebo

Figur 1 PASI75 Abatacept



Figur 2 SF-36 Abatacept



## Litteratursökning

<b>Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-12-20</b>			
<b>Ämne: Biologiskt läkemedel (CTLA-4, IL17A-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh/FT	Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR psoriatic arthr*[tiab] OR arthritic psoriasis[tiab] OR psoriasis arthr*[tiab]	9128
2.	Mesh/FT	CTLA-4 Antigen[Mesh] OR Interleukin-12/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-17/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-23/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Receptors, Interleukin-17/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-12 Subunit p40[Mesh]	7525
3.	FT	abatacept OR anti-IL12/23 OR anti-interleukin agents[tiab] OR CD152 Antigen*[tiab] OR CNTO-1275 OR CTLA-4 OR CTLA4[tiab] OR Cytotoxic T-Cell Lymphocyte Antigen-4[tiab] OR Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4[tiab] OR IL inhibitors[tiab] OR IL-12 inhibitor[tiab] OR IL-12/23 inhibitor[tiab] OR IL-23 inhibitor[tiab] OR interleukin blocker*[tiab] OR interleukin inhibitor*[tiab] OR ixekizumab OR secukinumab OR ustekinumab	13290
4.		2 OR 3	15483
5.		1 AND 4	543
6.		Filters activated: Systematic Reviews, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>27</b>
7.		Filters activated: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>36</b>
8.		5 AND random*[tiab] NOT Medline[sb] Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish.	<b>29</b>

<b>Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-20</b>			
<b>Ämne: Biologiskt läkemedel (CTLA-4, IL17A-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet</b>			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1.	Mesh	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	303
2.	FT/ti, ab, kw	(psoriatic NEXT arthr*) OR (arthritic NEXT psoriasis) OR (psoriasis NEXT arthr*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 209
3.		1 OR 2	1 244
4.	Mesh	CTLA-4 Antigen[Mesh] OR Interleukin-12/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-17/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-23/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Receptors, Interleukin-17/antagonists and inhibitors[Mesh] OR Interleukin-12 Subunit p40[Mesh]	98
5.	FT/ti, ab, kw	(abatacept OR anti-IL NEXT 12/23 OR anti-interleukin NEXT agent OR CD152 NEXT antigen OR CNTO-1275 OR CTLA-4 OR CTLA4 OR Cytotoxic NEXT T-Cell NEXT Lymphocyte NEXT Antigen-4 OR Cytotoxic NEXT T-Lymphocyte NEXT Antigen NEXT 4 OR IL NEXT inhibitor OR IL-12 NEXT inhibitor OR IL-12/23 NEXT inhibitor OR IL-23 NEXT inhibitor OR interleukin NEXT blocker OR	2 009



Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-12-20

Ämne: Biologiskt läkemedel (CTLA-4, IL17A-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi vid psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet

	interleukin NEXT inhibitor OR ixekizumab OR secukinumab OR ustekinumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
6.	4 OR 5	2 026
7.	3 AND 6	339: CDSR, Cochrane Reviews: <b>2</b> CENTRAL, Trials: <b>336</b>

### Referenser

1. Mease, P, Genovese, MC, Gladstein, G, Kivitz, AJ, Ritchlin, C, Tak, PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis and rheumatism*. 2011; 63(4):939-48.
2. Mease, PJ, Gottlieb, AB, van der Heijde, D, FitzGerald, O, Johnsen, A, Nys, M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(9):1550-8.