

# Revmatoid artritt

Tore K. Kvien

Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

## DEFINISJON OG SYKDOMSMANIFESTASJONER

Revmatoid artritt er en kronisk forløpende, men svingende sykdom karakterisert ved inflammasjon i synovialhinnen<sup>1,2</sup>. Inflammasjonen fører til destruksjon av brusk og beinsubstans. Både destruksjon og inflammasjon vil bidra til utvikling av fysiske funksjonsproblemer<sup>3,4</sup>. Smerte er pasientenes hovedproblem hvor de særlig ønsker forbedring<sup>5</sup> og andre vanlige påvirkninger av livskvalitet er manglende energi og psykososiale problemer<sup>6</sup>. Totalt sett foreligger et betydelig tap av helse relatert livskvalitet<sup>7</sup>. Ekstraartikulære manifestasjoner er også vanlig<sup>8,9</sup>. Osteoporose forekommer med økt hyppighet<sup>10,11</sup> og skyldes inflammatorisk aktivitet kombinert med inaktivitet og bruk av kortikosteroider<sup>11</sup>. Inflammasjon er trolig også årsak til økt forekomst av arteriosklerotisk hjertekarsykdom<sup>12</sup>. Mål for behandlingen er å redusere inflammatorisk aktivitet og derved hindre utvikling av destruksjon og tap av livskvalitet<sup>13,14</sup>.

## KRITERIER

Det er utviklet klassifikasjonskriterier for revmatoid artritt<sup>15</sup>. Disse består av 7 kjennetegn hvorav 4 må være tilfredsstillt for at en pasient klassifiseres til å ha RA. Imidlertid inneholder kriteriesettet også krav om radiologiske forandringer, tilstedeværelse av revmatiske knuter og revmatoid faktor. Disse kjennetegnene, spesielt røntgenforandringer, er ikke tidlige forandringer ved RA. Målet i dag når det gjelder diagnostikk og behandling er tidlig sykdomserkjennelse og tidlig behandling med sykdomsmodifiserende legemidler<sup>14,16</sup>. Derfor er dette kriteriesettet under betydelig kritikk. Flere internasjonale arbeidsgrupper forsøker å utvikle nye kriteriesett hvor man særlig fokuserer på tidlig diagnostikk av uspesifikk artritt<sup>17,18</sup> med tanke på forebygging av utvikling av RA<sup>19</sup>.

## ÅRSÅK

Årsaken til RA er ukjent. Imidlertid vet man at mennesker med visse genetiske varianter har økt risiko for RA<sup>20-22</sup>. Videre er det vist at røking og andre miljøfaktorer øker risiko for RA<sup>23-25</sup> og at en interaksjon mellom gener og miljøfaktorer kan føre til antistoffdannelse mot citrullinerte peptider – noe som igjen kan være et attraktivt patogenetisk mekanisme for en undergruppe av RA<sup>26,27</sup>.

## PREVALENS

Flere undersøkelser har vist at prevalensen av revmatoid artritt er mellom 0,5 og 1%<sup>28</sup>. Prevalensen i Norge synes å være ca. 0,5%<sup>29,30</sup>. Norske undersøkelser har koblet prevalenstall til grad av alvorlighetsgrad av sykdom noe som har muliggjort bedre planlegging av helsetjenester for pasienter med revmatiske sykdommer i Norge<sup>29</sup>.

## INSIDENS

Insidensen av revmatoid artritt i Norge er ca. 25 per 100 000<sup>30,31</sup> og tilsvarende tall er funnet også i andre land<sup>32</sup>. Imidlertid vil insidensen påvirkes av oppfølgingstiden av pasienter med uspesifikke artritter. En engelsk undersøkelse viste at insidensen av RA initialt var 25 pr 100 000, men når man fulgte pasienter med uspesifisert artritt over tid, steg insidenstallene fordi mange av disse pasientene også utviklet RA<sup>33</sup>. Norske undersøkelser har også koblet insidens til sykdomsutfall over tid<sup>31,34</sup>. Slike data kan bidra til å planlegge dimensjonering av helsetjenestene i forhold til pasientenes behov.

## SYKDOMSFORLØP OG MORTALITET

RA er i prinsippet en kronisk sykdom hvor sykdommen er progredierende med hensyn til røntgenforandringer og tap av livskvalitet og fysisk funksjon<sup>3,4,35</sup>. Flere undersøkelser har identifisert prediktorer for alvorlig sykdomsutvikling. Slike prediktorer omfatter genetiske faktorer (shared epitope og PTPN 22<sup>20</sup>, anti-CCP, revmatoid faktor og akutfasereaktanter<sup>36,37</sup>). Flere undersøkelser har vist at leddgiktspasienter har en livsforkortning på mellom 5 og 10 år<sup>38-41</sup>. Særlig foreligger en økt mortalitet på grunn av kardiovaskulær sykdom<sup>40</sup>. Denne kan sannsynligvis påvirkes ved hjelp av aktiv anti-inflammatorisk og sykdomsmodifiserende behandling<sup>42</sup>. Ved leddgikt kan det også foreligge andre typer av ekstraartikulære manifestasjoner slik som pleuritt, perikarditt, sekundær amyloidose med nyresvikt<sup>43</sup> og nevropatier<sup>8,9</sup>. Det ser ut til at pasienter med revmatoid artritt i dag har en generelt mindre alvorlig sykdom enn for 1-2 årtier tilbake<sup>44</sup>. Dette har sannsynligvis sammenheng med fremskritt i behandlingen, både med hensyn til aggressive behandlingsstrategier og tilgjengelighet av nye og mer effektive legemidler. Noen undersøkelser fra utlandet kan også

tyde på at det er en svakt fallende insidens av revmatoid artritt, særlig hos kvinner<sup>32</sup>, og at det også er et skift i retning av sykdomsdebut hos noe eldre mennesker enn tidligere<sup>45</sup>. Årsaken til disse endringene er ukjent, men noen har foreslått at endringene skyldes økt bruk av østrogener hos kvinner.

## UTFALLSVARIABLER

Sykdomsforløpet og effekt av behandling vurderes ved hjelp av definerte utfallsvariabler som faller i tre hovedkategorier: Variabler som reflekterer inflammatorisk aktivitet, helserelatert livskvalitet og skade på bein og brus. Inflammasjon står sentralt siden den inflammatoriske aktiviteten leder til reduksjon i livskvalitet og skjelettskade.

Et kjernesett for vurdering av sykdomsaktivitet ble utviklet allerede i 1992<sup>46,47</sup>. I etterkant utviklet man kriterier (grenser) for bedring (respons)<sup>46,48-50</sup>. I Europa har man utviklet validerte indekser som brukes for å vurdere sykdomsaktivitet<sup>51,52</sup>, og i de utviklede responskriteriene etterstrebtes både en forbedring og oppnåelse av et sykdomsnivå som er akseptabelt<sup>53-55</sup>. Det mest ambisiøse mål er remisjon, men det er fortsatt internasjonal uenighet om hva man mener med remisjon<sup>56-58</sup>.

Spørreskjemaer har bred anvendelse for å vurdere helserelatert livskvalitet<sup>59,60</sup>, og har vist seg å være sensitive for endring<sup>61,62</sup>, og selvrappert tap av fysisk funksjon predikerer mortalitet<sup>63</sup>. Selvrapporing av helse kan foregå ved hjelp av elektroniske hjelpe-

midler<sup>64,65</sup> og det er utviklet grenser for hva som er viktig bedring<sup>66</sup> og grenser for hva pasientene synes er et akseptabelt nivå på plagene<sup>67</sup>.

Konvensjonelle røntgenbilder er fortsatt standardmetoden for å vurdere tilstedeværelse og endring i skjelettskade, og van der Heijdes modifisering av Sharp<sup>3</sup> score synes i dag å være mer brukt enn skåringssystemet som ble utviklet av Arvi Larsen og Knut Dale<sup>68</sup>. Det forventes at både ultralyd og spesielt MRI vil få en økende anvendelse fordi man kan bedømme inflammasjon, og erosjoner påvises tidligere<sup>69-71</sup>. Ved ultralyd kan man også diagnostisere canalis carpi syndrom<sup>72</sup>.

## FORSKNINGSAGENDA

Fremtidens forskningsagenda vil fokusere på risikofaktorer for utvikling av RA. Man kjenner i dag til samspillet mellom miljøfaktorer og gener<sup>27</sup>, og vet at antistoffer kan påvises før sykdommen bryter ut<sup>73</sup>. RA er neppe én sykdom, og fremtidig forskning vil lære oss mer om subtyper av persisterende artritt og mer om selvbegrensende artrittformer. Tidlig artritt klinikker (med fokus på uspesifikke artritter og tidlig RA) gir en mulighet for tidlig identifisering av risikofaktorer for persisterende og eventuelt erosiv artritt. Disse pasientene skal behandles tidlig og aggressivt. Håpet er derfor at man om noen år ikke bare skriver om behandlingsstrategier men at man kan fokusere på strategier for forebygging av RA.

## REFERANSER

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; **358** (9285): 903-911.
2. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; **344** (12): 907-916.
3. Ødegård S, Landewe R, van der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum* 2006; **54** (1): 68-75.
4. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; **44** (9): 2009-2017.
5. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis Rheum* 2002; **47** (4): 391-397.
6. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; **21** (5): 827-840.
7. Uhlig T, Loge JH, Kristiansen IS, Kvien TK. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol* 2007; **34** (6): 1241-1247.
8. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; **33** (2): 65-72.
9. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; **21** (5): 885-906.
10. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; **43** (3): 522-530.
11. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004; **164** (4): 420-425.

12. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; **32** (3): 435-442.
13. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; **350** (21): 2167-2179.
14. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; **350** (25): 2591-2602.
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; **31** (3): 315-324.
16. Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; **66** (1): 34-45.
17. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW, de Vries RR, Toes RE. Emerging patterns of risk factor make-up enable subclassification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; **56** (6): 1728-1735.
18. 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 Rheum* 2007; **56** (2): 433-440.
19. van Dongen H, van Aken J, Lard LR et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; **56** (5): 1424-1432.
20. Lie BA, Viken MK, Ødegård S et al. Associations between the PTPN22 1858C→T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: Results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2007; **66** (12): 1604-1609.
21. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2007; **39** (12): 1477-1482.
22. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis – a genome-wide study. *N Engl J Med* 2007; **357** (12): 1199-1209.
23. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; **26** (1): 47-54.
24. Stolt P, Kallberg H, Lundberg I, Sjogren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005; **64** (4): 582-586.
25. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; **62** (9): 835-841.
26. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007; **80** (5): 867-875.
27. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; **54** (1): 38-46.
28. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 2007; **58** (1): 15-25.
29. Kvien TK, Glennas A, Knudsdod OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Forre O. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol* 1997; **26** (6): 412-418.
30. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2000; **27** (6): 1386-1389.
31. Uhlig T, Kvien TK, Glennas A, Smedstad LM, Forre O. The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol* 1998; **25** (6): 1078-1084.
32. Uhlig T, Kvien TK. Is rheumatoid arthritis disappearing? *Ann Rheum Dis* 2005; **64** (1): 7-10.
33. Wiles N, Symmons DP, Harrison B et al. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum* 1999; **42** (7): 1339-1346.
34. Ødegård S, Kvien TK, Uhlig T. Incidence of clinically important 10-year health status and disease activity levels in population-based cohorts with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; **35** (1): 54-60.
35. Ødegård S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; **66** (9): 1195-1201.
36. Uhlig T, Smedstad LM, Vaglum P, Moum T, Gerard N, Kvien TK. The course of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up. *Rheumatology* 2000; **39** (7): 732-741.
37. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL et al. High anti-CCP levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008; **67** (2): 212-217.

38. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001; **20** (2): 123-127.
39. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol* 2000; **29** (1): 29-37.
40. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; **48** (1): 54-58.
41. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; **37** (4): 481-494.
42. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; **359** (9313): 1173-1177.
43. Husby G. Treatment of amyloidosis and the rheumatologist. State of the art and perspectives for the future. *Scand J Rheumatol* 1998; **27** (3): 161-165.
44. Heiberg T, Finset A, Uhlig T, Kvien TK. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; **64** (2): 191-195.
45. Kaipainen-Seppanen O, Aho K, Isomaki H, Laakso M. Shift in the incidence of rheumatoid arthritis toward elderly patients in Finland during 1975-1990. *Clin Exp Rheumatol* 1996; **14** (5): 537-542.
46. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; **36** (6): 729-740.
47. Boers M, Tugwell P, Felson DT et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl* 1994; **41**: 86-89.
48. Felson DT, Anderson JJ, Lange ML, Wells G, Lavalley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum* 1998; **41** (9): 1564-1570.
49. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Rheum* 2007; **57** (2): 193-202.
50. Siegel JN, Zhen BG. Use of the American College of Rheumatology N (ACR-N) index of improvement in rheumatoid arthritis: argument in favor. *Arthritis Rheum* 2005; **52** (6): 1637-1641.
51. Leeb BF, Andel I, Sautner J et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum* 2005; **53** (1): 56-60.
52. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; **23** (5 Suppl 39): S100-S108.
53. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 1999; **26** (3): 705-711.
54. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; **41** (10): 1845-1850.
55. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, Van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; **39** (1): 34-40.
56. Prevoo ML, van Gestel AM, van THM, Van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996; **35** (11): 1101-1105.
57. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; **52** (9): 2625-2636.
58. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007; **46** (6): 975-979.
59. Loge JH, Kaasa S, Hjermstad MJ, Kvien TK. Translation and performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. I. Data quality, scaling assumptions, reliability, and construct validity. *J Clin Epidemiol* 1998; **51** (11): 1069-1076.
60. Kvien TK, Kaasa S, Smedstad LM. Performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. II. A comparison of the SF-36 with disease-specific measures. *J Clin Epidemiol* 1998; **51** (11): 1077-1086.

61. Pincus T, Strand V, Koch G et al. An index of the three core data set patient questionnaire measures distinguishes efficacy of active treatment from that of placebo as effectively as the American College of Rheumatology 20% response criteria (ACR20) or the Disease Activity Score (DAS) in a rheumatoid arthritis clinical trial. *Arthritis Rheum* 2003; **48** (3): 625-630.
62. Wells GA, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality and activity limitation and quality of life following treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 (in press).
63. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; **48** (6): 1530-1542.
64. Heiberg T, Kvien TK, Dale O et al. Daily health status registration (patient diary) in patients with rheumatoid arthritis: a comparison between personal digital assistant and paper-pencil format. *Arthritis Rheum* 2007; **57** (3): 454-460.
65. Kvien TK, Mowinckel P, Heiberg T et al. Performance of health status measures with a pen based personal digital assistant. *Ann Rheum Dis* 2005; **64** (10): 1480-1484.
66. Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Determining the minimal clinically important differences in activity, fatigue, and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; **34** (2): 280-289.
67. Heiberg T, Kvien TK, Mowinckel P, Aletaha D, Smolen JS, Hagen KB. Identification of disease activity and health status cut points for the symptom state acceptable to rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2008 (in press).
68. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977; **18** (4): 481-491.
69. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Ejbjerg BJ et al. Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting. *Arthritis Rheum* 2005; **52** (12): 3860-3867.
70. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Kvien TK. Introduction of a novel magnetic resonance imaging tenosynovitis score for rheumatoid arthritis: reliability in a multireader longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2007; **66** (9): 1216-1220.
71. Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. MRI findings in 84 early rheumatoid arthritis patients: Bone marrow edema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008 (in press).
72. Hammer HB, Hovden IA, Haavardsholm EA, Kvien TK. Ultrasonography shows increased cross-sectional area of the median nerve in patients with arthritis and carpal tunnel syndrome. *Rheumatology* 2006; **45** (5): 584-588.
73. Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M et al. Cytokines, autoantibodies, and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis – Case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis* 2008 (in press).