

## **Sammanställning av BARFOT-gruppens tidigare arbeten**

### **CV**

**2004 i september**

#### **Testperiod**

För att testa de många variablerna i BARFOT- protokollet i den kliniska verksamheten och bedöma hanterbarheten av dataprogrammet genomfördes från maj -92 till februari -93 en testperiod som redovisats i detalj i HSF- rapport 1 1993 (1).

#### **Homogenitet**

Homogeniteten i mätvärden på patienterna från de fem centra (Södersjukhuset - nu Karolinska/Huddinge- hade då ännu inte inlemmats i BARFOT- gruppen) undersöktes. Grad av sjukdomsaktivitet och funktionsbortfall befanns genomgående vara något lägre än genomsnittet vid ett centrum och genomgående något högre vid ett annat (1). Signifikanta skillnader från medelvärden noterades för reumatoidfaktor positivitet (olika laboratorier som utfört analyser med skiftande metoder, vilket justerats) och graden av synliga röntgendestruktioner vid inklusion.

Problemen med röntgenevalueringen har rättats till genom att utbilda några BARFOT-reumatologer i ledgranskning enligt Larsen och genom att överlåta bedömning av samtliga röntgenbilder till dessa personer, som också genomfört ett Interobservertest.

Sjukdomsaktivitetsmättet DAS korrelerade med Läkarebedömning av total sjukdoms-påverkan och i viss mån med ADL-mättet HAQ. Eftersom ledindexvärdena inverkar på DAS- värdena (2,3) utfördes ett test av variationer i ledindexvärden mellan bedömare från olika BARFOT-centra (interobservertest) vårterminen 1996. Större variation i mätvärden noterades när Ritchieindex och 44-ledersstatus användes för bedömning än då det kortare 28-ledersindexet utfördes. Dock var interobserver skillnaderna inte signifikanta.

#### **Representativitet**

BARFOT- patientmaterialets representativitet, i jämförelse med andra patientgrupper med nydebuterad RA som redovisats, undersöktes avseende inklusionsdata (1). En Tidig RA-grupp på 89 patienter från Lund (4) hade jämförbar medelålder och sjukdomsduration. Debutled, morgonstelhet, biokemiska aktivitetsmått och funktionsmåten HAQ och SOFI överensstämde väl. Subjektivt upplevd smärta, reumatoidfaktorpositivitet och bedömd röntgendestruktionsgrad var högre i Lundamaterialet. Denna skillnad gällde även i jämförelse med tidigare publicerade andra studier av dessa faktorer.

Den holländska forskargruppens Tidig-RA-patientgrupp (2) visade påfallande likheter med testperiodens BARFOT- patienter avseende samtliga variabler utom röntgenförändringar och reumatoidfaktorpositivitet, där metodologiska olikheter förklarar differensen.

Flertalet mått skilde sig endast marginellt i de tre Tidig- RA-materialen. Detta talar för att BARFOT- patientgruppen är representativ för Tidig RA (1).

#### **Svenska Reumatoid Artrit- registret**

BARFOT- protokollet inkl dataprogrammet har accepterats av Svensk Reumatologisk Förening och föreslogs 1994 (5) läggas till grund för ett nationellt program för systematisk uppföljning av tidig RA. Programmet, Ramona, används idag i Svenska RA-registret (6).

## **BARFOT - kohort 1: Läkemedelsstrategijämförelse**

I augusti -95 hade c:a 450 vuxna patienter med nydebuterad RA (mindre än ett års sjukdomsduration) inkluderats i den prospektiva 15-års observationsstudien. Denna kohort utgjorde basen för en delstudie avseende effekterna av två olika centerspecifika läkemedelsbehandlingsstrategier. Principen tidigt insatt specifik antireumatisk terapi (DMARD) tillämpades.

Patienterna i Strategi 1 behandlades med Methotrexate som första DMARD, såvida en månads behandling med Prednisolon 10 mg per dag inte givit tillräcklig dämpning av RA-aktiviteten. Patienterna i Strategi 2 behandlades omedelbart från inklusionen med Salazopyrin eller Auranofin, vid hög RA-aktivitet i kombination med Prednisolon i startdos 7,5 mg per dag - planerat att successivt seponeras under en tremånadersperiod. De patienter i kohort 1 som inte uppfyllde inklusionskriterierna eller som inte accepterade att delta i delstudien utgjorde Strategi 3-gruppen. Vid biverkningar eller utebliven effekt efter en adekvat behandlingsperiod på tre till sex månader valdes alternativt DMARD, i första hand Methotrexate för Strategi 2-patienterna.

Detaljrapporterat i HSF- rapport 2, 1995 (7) noterades signifikanta förbättringar i flertalet variabler i såväl Strategi 1 som 2 vid 1-årskontrollen (75 patienter). Den positiva behandlingseffekten skilde sig endast marginellt grupperna emellan. Förbättringarna gällde inte enbart patienternas självskattade variabler, såsom morgonstelhet, smärta, allmänt välbefinnande och ADL-funktion utan också ledindex, inflammatoriska biokemiska variabler och SOFI.

Resultaten vid 2-årskontroll av strategi- grupperna (61 patienter) redovisades sommaren 1996 (8). Med responskriterier enligt ACR noterades förbättring hos c:a 50% i vardera strategi-gruppen. Med responskriterier som utnyttjar sjukdomsaktivitetsvärdet DAS för bedömning, rekommenderat av EULAR, var 60% av patienterna i båda grupperna förbättrade efter ett års och 70% efter två års behandling (8).

Enligt rapport vid Svenska Läkaresällskapets Riksstämma hösten 1996 (9), då 2- års resultaten efter behandling av 81 strategipatienter fanns att tillgå, hade 75% av patienterna i både Strategi 1 och 2 förbättrats enligt EULARs responskriterier. Strategi 1-patienterna hade i betydligt högre utsträckning behållit sitt första DMARD/LARM, medan preparatbyte blivit nödvändigt hos hälften av Strategi 2-patienterna (9). Analogt resultat erhöles i Strategi 1 och 2-grupperna för 90 patienter som bedömdes efter två års behandling vårterminen 1997 (10).

Patientmaterialet har därefter utvidgats till 221 patienter med syftet var att jämföra outcome (respons, remission, utveckling av rtförändringar och ADL- funktion) av de två ovannämnda terapistrategierna. Resultaten visar allmänt en mycket god klinisk förbättring medan röntgen visar progress. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna kunde påvisas men signifikant fler patienter i salazopyringruppen kunde inte fullfölja sin behandling utan fick byta till framförallt methotrexat vilket kan förklara avsaknad av gruppskillnad. Den grupp av patienter som kunde fullfölja sin ursprungliga behandlingsregim hade bättre respons och var oftare i remission efter två år än den grupp som tvingades avbryta (11).

### **Respons och remission**

Behandlingsstrategierna för BARFOT- patienter som har nydebuterad RA syftar till att åstadkomma remission, d v s komplett inflammationskontroll med frånvaro av subjektiva sjukdomssymtom och funktionsinskränkningar. De remissionskriterier som rekommenderats 1981 av American Rheumatism Association (nuvarande ACR) karakteriserar remission som avsaknad av artritssymtom och objektiva artritstigmata utan pågående läkemedelsbehandling och med ett års observationstid. Denna definition kan uppfattas som ett för trubbigt bedömningsinstrument och har inte accepterats till fullt internationellt.

Under 1996 har alternativa kriterier för respons och remission föreslagits. Dessa har fördelen att vara baserade på en kontinuerlig variabel, Disease Activity Score (DAS), vilken redan 1990 valdes som sjukdomsaktivitetsmått i BARFOT- projektet. Ett DAS- värde på under 1,6 visar sig motsvara remission jämfört med 1981 års ARA-kriterier.

Remissionskriterier enligt DAS (DAS rem) kräver dock ytterligare validering i större material av prospektivt följda patienter med tidig RA. Det fanns därför anledning att omgående applicera DAS rem inom ramen för BARFOT- studien.

Vid 2-årskontrollen av läkemedelsbehandlingsstudien Strategi 1 och 2 redovisad 1997 (10) bedömdes 30% av patienterna vara i remission bedömt enligt modell DAS. Som framgår ur sammanställning i artikel i Rheumatology 2000 (12) har dessa kriterier för individuell respons och remission testats på 90 strategipatienter. 36% av patienterna var i remission efter 2 år. 75% i båda strategigrupperna klassificerades som responders efter 2 år. Emellertid hade 28% av responders DAS > 2,4 indikerande hög till måttlig sjukdomsaktivitet. Förutom mer smärta och sämre funktion hade dessa patienter också fler röntgenförändringar. För att karakterisera någon som responder bör därför krävas inte bara en signifikant sänkning av DAS utan även en högsta nivå < 2,4. Signifikant fler patienter i behandlingsgruppen med Salazopyrin än i Metotrexatgruppen blev tvungna att byta preparat under studietiden.

### **Parvovirus B-19 infektion och RA.**

Förekomsten av antikroppar mot Parvovirus B19 har bestämts hos ett antal BARFOT- patienter i samband med inklusionen. Något samband mellan parvovirus- infektion och utvecklingen av RA har inte kunnat påvisas (13).

### **Socio-ekonomiska aspekter och livskvalitet**

En speciell socio- ekonomisk studie genomfördes 1998-99 på 344 BARFOT- patienter som följts i observationsstudien under två år. Omfattningen av sjukskrivningstid, riskfaktorer för sjukskrivning, ekonomiska konsekvenser av sjukskrivning och av RA-sjukdomen i sig registrerades. Vikten av tidig och adekvat rehabilitering och behovet av samarbete med andra rehabiliterande instanser än dem som sjukvården redan idag har tillgång till har tidigare poängterats och genom denna nya kunskap har förutsättningar att bättre anpassas till aktuella svenska förhållanden uppnåtts. 344 patienter i arbetsför ålder < 63 år har inkluderats. Patienterna har följts i 24 månader. Vid inklusion var 52 % helt eller delvis arbetsförmögna, efter 2 år hade arbetsförmågan minskat signifikant (med 31%). Man såg att hög ålder, hög sjukdomsaktivitet samt fysiskt tungt arbete innebar större risk för förlust av arbetsfunktionen. Resultaten presenterades som poster och manuskriptbearbetning pågår (14,15).

En högre responsiffra efter 2 års behandling av Strategi 1 och 2-patienter som man fann vid analysen vårterminen 1996 (8) överensstämde med graden av förbättrad livskvalitet enligt SIP-RA-64 som noterades (16). Resultaten indikerar att SIP-RA-64 ger viktig adderande information vid RA-studier (16). Trots att kortversionen av SIP använts har det visat sig svårt att få acceptans för utnyttjandet av detta instrument för bedömning av totalt hälsotillstånd i BARFOT- studien.

### **Röntgen och MR vid tidig RA**

Vikten av tidig diagnos och tidigt insatt adekvat farmakoterapi betonas allmänt i dagens reumatologi. På en del av strategipatienterna i Helsingborg har det gjorts undersökning av utvalda leder med magnetresonans (MR) teknik, varvid man i knäled har kunnat påvisa synovit på mycket tidigt stadium (inom ett år från sjukdomsdebuten) i frånvaro av röntgenologiska destruktions och ibland även av kliniska symtom (17).

I en uppföljningsstudie av samma patientmaterial med MR- undersökningar ett och tre år efter den första visar det sig bl.a. att graden av synovit påvisad med MR vid baseline predikterar förekomst av erosioner efter ett och tre år. Vidare visade MR både fler erosioner totalt och fler patienter med erosioner än konventionell röntgen (18).

Andra författare har visat att ovanstående även gäller små leder som hand/handled, men enligt våra studier av erosioner i fotens femte metatarsophalangealled tycks MR och röntgen ha likartad känslighet. Dessa resultat har redovisats vid ACRs kongress i San Fransisco och vid Svenska Läkarsällskapets Riksstämman 2001 (19,20) och i Scand. J Rheumatol (21).

MR-studierna har sammanfattats i Kristina Forslinds avhandling dec. 2003 (22).

### **Genetiska faktorerens betydelse för uppkomst och sjukdomssvårighet**

Att genetiska faktorer har betydelse för uppkomsten av aggressivitets-/destruktionsgraden vid RA har tidigare rapporterats. Jämfört med i c:a 40% hos friska individer så har patienter med RA i 80 - 90% en likartad sekvens aminosyror i position DRB1:70 - 74, s k shared epitopes, på betakedjorna av HLA-DR4-molekylen. Fyra DR4-subtyper (DRB1\*0401; \*0404; \*0405; och \*0408) är associerade till ökad morbiditet och sämre prognos vid RA. Vid jämförelse mellan responders och icke- responders i BARFOTs läkemedelsstrategigrupper (9,10) kunde inga signifikanta skillnader påvisas när det gällde DR4-subtypningen. Vid testningstillfället var dock inte alla strategipatienterna typade.

När patienterna i de två olika läkemedelsstrategigrupperna har jämförts (Prednisolon/Methotrexate kontra Salazopyrin/Ridaura + ev Prednisolon) fann vi att 64% hade RA- assoc. DRB1\*04-subtyper. Inga signifikanta skillnader förelåg vid debuten mellan denna grupp och de som saknade RA- assoc DR4-alleler. Av de patienter i Salazopyringruppen som måst byta preparat (framför allt p g a biverkningar) hade flertalet RA- assoc. DR4-alleler. I hela det testade patientmaterialet (n=90) noterades en större ökning av antalet ledererosioner vid 2-årskontrollen hos patienter med RA-associerade DR4-alleler (49%) än hos dem utan denna markör (30%) (23).

### **Prognostiska markörer för sjukdomssvårighet**

På 112 BARFOT- patienter ur kohort 1 har utförts bestämning av *antifilaggrinantikroppar*. Rapporten är publicerad i Scandinavian Journal of Rheumatology (24). Sammanfattningsvis visade denna studie att antifilaggrinantikroppar kunde påvisas hos c:a 1/3 av patienter med nydebuterad RA och kunde således ha ett värde för tidig diagnos. De kan också ha ett värde som prognostisk markör för sjukdomsseveritet. I en annan rapport avseende 111 patienter fann man att förekomst av antifilaggrinantikroppar kunde ha ett prediktivt värde för utveckling av radiografisk destruktions (15).

Höga nivåer av *antikroppar mot anti IL-1 alfa* har i vissa studier visat sig vid tidig RA vara förknippat med färre destruktions, reducerad reumatoidfaktorpositivitet och bättre prognos. Ur BARFOT kohorten har dessa antikroppar undersökts hos 164 patienter. Sammanfattningsvis kan resultat från denna studie ej bekräfta att anti-IL-1 är en markör för mindre allvarlig RA-sjukdom (26).

I fortsatta studier studeras sambanden mellan antikroppar mot *cykliska citrullinerade peptider (anti-CCP)* och leddestruktion. I en första studie har anti-CCP bestämts vid baseline (inom ett år från debuten) på de 379 av 453 konsekutivt inkluderade patienter på vilka sera fanns tillgängligt för analys. Dessutom har röntgenbilder på händer och framfötter på dessa patienter lästs enligt Larsens metod vid tidpunkterna 0 och 2 år. Vi finner då att närvaro av anti-CCP

inom ett år efter RA debuten (baseline) är associerad med signifikant högre Larsen score både vid debut och efter två års observation (endpoint). Vid en multipel logistisk regressionsanalys visar sig anti-CCP vara en signifikant oberoende prediktor för röntgenprogress, överträffad endast av Larsen score vid baseline (27).

En första studie av *serum-COMP* som en eventuell prediktor av leddestruktion har utförts på 393 patienter. Resultaten visar att ett positivt värde för serum-COMP vid sjukdomsdebuten predikterar strukturella förändringar som leddestruktion mätt med Larsens metod och ledfunktion mätt med SOFI. Däremot ses intet samband mellan serum-COMP och sjukdomsaktivitet eller HAQ (28,29).

I en univariat analys av möjliga prediktorer i den ovan redovisade studien hade förekomst av *DRB1\*04 SE* ingen påvisbar prediktiv förmåga (27 ny). I vårt tidigare samarbete med en forskargrupp i Toulouse (24,25) fann vi ett samband mellan AKA, AFA och *DRB1\*04 SE*. Vi har nu deltagit i ett arbete från denna forskargrupp i syfte att kartlägga mekanismerna för produktion av anti-CP. Man finner då i ett större material att *DRB1\*04 SE* också är associerade med närvaro av antikroppar mot citrullinerat fibrin (som tros vara antigenkällan i synoviten). Dessa RA- associerade HLA- molekyler binder fibrinpeptider bättre än icke RA- associerade. Vidare kunde man visa att endast T-celler från RA patienter stimuleras av sådana peptider (30).

### **Tidig RA hos kvinnor respektive män**

I tidigare rapporter har faktorer som högre ålder, stort antal angripna leder, hög SR vid sjukdomsdebut korrelerat med högre grad av funktionsnedsättning. Tidigt positivt fynd av reumatoid faktor och synliga röntgendestruktioner resulterade också i mer markant funktionsbortfall. Några signifikanta skillnader avseende faktorerna ålder, kön eller reumatoid faktor positivitet vid inklusion kunde emellertid inte påvisas mellan responders och icke- responders vid 2-årskontrollerna av BARFOTs läkemedelsstrategipatienter (8-10).

I BARFOT- studien är c:a 1/3 av patienterna män. Det är således dubbelt så många kvinnor som män som insjuknar i RA. Det är det föga känt om sjukdomen hos kvinnor och män skiljer sig åt avseende insjuknandemönster, vilka leder som angrips, grad av inflammatorisk aktivitet samt utveckling av funktionshandikapp och broskförstörelse. Man vet inte heller om den ärftliga benägenheten att få sjukdomen skiljer sig åt. Däremot finns rapporter att vissa vävnadstyper, tillhörande HLA-DR-4 subtyperna tycks ha samband med uppkomsten av och aggressivitetstendensen vid RA.

I en första undersökning av 577 patienter varav 65 % kvinnor fann vi att kvinnorna vid såväl debut som efter 2 år hade såväl högre inflammatorisk aktivitet som sämre funktion än männen, samt att äldre kvinnor var sämre än yngre avseende samma variabler (31,32).

844 konsekutiva patienter med nydebuterad RA har därefter följts under två år med avsikt att studera skillnader i sjukdomsdebut och förlopp mellan män och kvinnor. Ca 30 % av dessa var män. Vi fann skillnader i insjuknandeålder, medianålder för kvinnor 54 och för män 62 år, och i andel patienter som insjuknat i de olika åldersgrupperna. Kvinnor hade högre DAS28 och HAQ score än männen. Emellertid hade kvinnor under 50 år mildare sjukdom än äldre kvinnor och nära männens. Även vid 2-års uppföljningen hade kvinnorna högre DAS28 och HAQ score jämfört med männen, som hade högre remissionsfrekvens. Larsen score visade ingen könsskillnad vare sig vid sjukdomsdebuten eller efter 2 år. Påvisade skillnader i sjukdomsaktivitet och funktionshinder mellan könen och mellan äldre och yngre kvinnor talar för att hormonella faktorer är av betydelse för sjukdomens yttringar, medan däremot anamnestisk förekomst av RA bland släktingar, förekomst av RA-associerade HLA-DRB1-

genotyper och RF inte hade någon betydelse (33-35). Detta arbete har ingått i Birgitta Tengstrands avhandling maj 2003 (36).

### **Skelettet vid RA**

Det är sedan tidigare väl känt att patienter med RA har en ökad risk för osteoporos (37). Genesen är multifaktoriell, där inflammation, kortisonbehandling och fysisk inaktivitet har ansetts spela störst roll. Dessa studier har utförts på patienter med i regel mångårig sjukdom, medan det däremot saknats sådana vid tidig RA. Vi har därför utfört en studie avseende skelettet vid insjuknandet hos 225 patienter och funnit att på gruppnivå skilde sig dessa inte från kontrollpersoner men att en ökad frekvens hade reduced bone mass definierat som Z-score  $< 1$  SD (38,39). Bentätheten visade ingen korrelation till inflammatorisk aktivitet.

Dessa patienter har sedan följts under två år för att klarlägga om den relativt höga frekvens av reduced bone mass som vi fann vid sjukdomsdebuten var en prognostiskt ogynnsamt faktor för erosionsutveckling efter 2 år. Vi fann att bentätheten vid RA-debuten mätt med Z-score signifikant korrelerade med röntgenförändringar mätt med Larsen score både vid debuten och efter två år, men bara hos kvinnor. Detta fynd talar för att utveckling av reducerad benmassa och utveckling av usurer kan bero på en gemensam patofysiologisk mekanism. En sådan skulle kunna vara reglering av osteoklast-cellerna som påvisats inte bara i skelettet utan även i synovialhinnan (40,41).

### **Konklusion**

Det svenska BARFOT-programmet är unikt genom att hittills ha inkluderat nästan 3.000 patienter med nydebuterad RA som skall observeras under en period av 15 år. Dessutom har gruppen utvecklat ett datorbaserat protokoll som innehåller de faktorer för klinisk och funktionell bedömning och uppföljning som rekommenderas internationellt; och som testats och visat sig fungera i den kliniska vardagen. Viktiga patientcentrerade variabler analyseras kontinuerligt under studiens gång, bl a behandlingsinsatser och biverkningar, subjektiva sjukdomssymtom, socio-ekonomiska konsekvenser av sjukdomen och livskvalitet. BARFOT-programmet möjliggör vetenskapliga (del) studier. Resultat som erhållits och kommer att erhållas i BARFOT-studien inklusive dess delstudier kan läggas till grund för bla värdering av olika terapistrategier.

### **Referenser:**

1. Svensson B, Keller C, Teleman A, Theander J. Bättre antireumatisk farmakoterapi vid reumatoid artrit - BARFOT. Ett multicentriskt utvecklingsprojekt. Erfarenheter av en testperiod. 1993;HSF-rapport 1.
2. van der Heijde DMFM. Disease activity and outcome in rheumatoid arthritis. Thesis. Nijmegen 1991.
3. Prevoo MLL, van t Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Arthritis Rheum 1995;1:44-48.
4. Eberhardt K. Prospective 2-year study of early rheumatoid arthritis in southern Sweden. Assessment methods and outcome. Thesis. Lund 1989.
5. Engström-Laurent A och Svensk Reumatologisk Förenings arbetsgrupp STYRA.

- Systematisk uppföljning av tidig reumatoid artrit - förslag till ett nationellt program. Annual Meeting of the Swedish Medical Association Abstract.1994;34.
6. Socialstyrelsen. Nya nationella kvalitetsregister 1996/1997. Svenska Reumatoid Artrit-registret. Faktadatabasen MARS - Medical Access & Result System 1997;Nr 2;;2-3.
  7. För BARFOT-gruppen: Teleman A, Schaufelberger C, Theander J, Svensson B. Bättre antireumatisk farmakoterapi vid reumatoid artrit - BARFOT. Tidiga erfarenheter och resultat. 1995;HSF Rapport 2.
  8. Svensson B, Schaufelberger C, Ahlmén M, Teleman A, Theander J - för BARFOT-gruppen. Group changes and individual response to treatment in early RA. Scand J Rheumatol 1996;(Suppl 106): 24 (Abstract 41).
  9. Theander J, Svensson B - för BARFOT-gruppen. Individual response to drug therapy of early RA. Scand J Rheumatol 1997;26:139 (Abstract).
  10. Svensson B - för BARFOT-gruppen. Validity of criteria for individual response and remission: Experiences from a study of patients with early RA. XIX ILAR Congress of Rheumatology, Singapore 1997; p. 134 (Abstract).
  11. . Björn Svensson, Monica Ahlmén, Kristina Forslind, for the BARFOT study group. Treatment of early RA in clinical practice: a comparative study of two different DMARD/corticosteroid options. Clin Exp Rheumatol 2003;21:327-32.
  12. Svensson B, Schaufelberger C, Teleman A, Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. Rheumatology 2000;39:1031-6.
  13. Petersson I, Teleman A, Broliden K, Tolfvestam T, Svensson B for the BARFOT study group. Lack of association between serologic evidence of parvovirus B19-infection and early rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1997;suppl; p239, abstract.
  14. Lennart Bertilsson, Ingemar F Petersson, Björn Svensson samt BARFOT-gruppen. Sjukskrivningsfrekvens hos patienter med tidig reumatoid artrit i BARFOT-programmet. Sv Läk.sällsk handlingar Hygiea 108(3):309.
  15. Lennart Bertilsson, Ingemar F Petersson, Björn Svensson. Devreased work disability during the first two years of rheumatoid arthritis. ACR:s congress in Philadelphia, november 2000.
  16. Ahlmén M, Schaufelberger C. Livskvalitet - mätt med SIP-RA-64 - efter tidig behandling av reumatoid artrit. Svenskt Reumaforums 4:e Nationella Möte, Malmö. 1966; Abstract 8.
  17. Forslind K, Larsson EM, Johansson Å, Svensson B. Detection of joint pathology by magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1997;36:683 -8.
  18. K Forslind, EM Larsson, K Eberhardt, Å Johansson, and B Svensson. Magnetic Resonance Imaging of the knee: A tool for prediction of joint damage in early rheumatoid arthritis? Scand J Rheumatol 2004;33:154-61.
  19. Kristina Forslind, Elna-Maria Larsson and Björn Svensson. MRI is not superior to X-rays in detecting erosions of the MTP-5 joint in early rheumatoid arthritis (RA).ACR in San Fransisco 2001, Abstract.
  20. Kristina Forslind, Åke Johansson, Elna-Marie Larsson, Björn Svensson. MR är inte bättre

än röntgen när det gäller att påvisa usurer i MTF 5 hos patienter med tidig RA. Sv Läk.sällsk handlingar Hygiea 2001;110(2):314.

21. Kristina Forslind, Åke Johanson, Elna-Marie Larsson, and Björn Svensson. Magnetic resonance imaging of the fifth metatarsophalangeal joint compared with conventional radiography in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:131-7.
22. Kristina Forslind. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis. A study of some imaging and laboratory variables. Thesis. Department of Rheumatology, Lunds University 2003.
23. Monica Ahlmén, Lennart Rydberg, i samarbete med BARFOT-gruppen.. HLA-DRB1-genotyp och prognos vid tidig RA Sv Läk.sällsk handlingar Hygiea 1998;107(1)339-40.
24. Forslind K, Vincent C, Serre G, Svensson B. Antifilaggrin autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol* 2000;29:320-2.
25. Forslind K, Vincent C, Serre G, Svensson B. Antifilaggrin autoantibodies in early rheumatoid arthritis may predict radiological progression. *Scand J. Rheumatol* 2001;30:221-4.
26. Kristina Forslind, Björn Svensson, Morten Svenson, Klaus Bendtzen, Anti- IL-1 autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 2001;30:167-8.
27. Kristina Forslind, Monica Ahlmén, Kerstin Eberhardt, Ingiäld Hafström, and Björn Svensson for the BARFOT study group. Prediction of radiological outcome in early RA in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). An extended report. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090-95.
28. Björn Svensson, Tore Saxne for the BARFOT study group. Serum-COMP (cartilage oligomeric matrix protein) - a predictor of joint damage and physical function in early rheumatoid arthritis. ACR-kongress 2004, accepted.
29. Björn Svensson, Tore Saxne for the BARFOT study group. Serum-COMP (cartilage oligomeric matrix protein) - a predictor of joint damage and physical function in early rheumatoid arthritis. Submitted to the *Ann Rheum Dis*.
30. Isabelle Auger, Mireille Sebag, Christian Vincent, Sandrine Guis, Leonor Nogueira, Björn Svensson, Alain Cantagrel, Guy Serre, Jean Roudier. Influence of HLA-DR genes on the production of rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrin. Submitted to *Nature medicine*.
31. Ingemar Pettersson, Björn Svensson samt BARFOT-gruppen. Uppföljning av tidig RA i BARFOT. Sv Läk.sällsk handlingar Hygiea 1999;108(3):312-13.
32. Petersson IF and Svensson B. Onset of rheumatoid arthritis: Frequent involvement of large joints. Abstract, XIV EULAR Congress, Glasgow, 1999.
33. Birgitta Tengstrand, Monica Ahlmén and Ingiäld Hafström for the BARFOT study group. The influence of gender on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. Abstract Sv Läk sällsk handlingar Hygiea 2002,
34. Tengstrand B, Ahlmén M, Hafström I. The influence of gender on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *ACR, Arthritis Rheum* 2003 suppl. Abstract.



35. Tengstrand B, Ahlmén M, Hafström I. The influence of gender on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol* 2004;31:214-22.
36. Birgitta Tengstrand. Rheumatoid arthritis in male patients; sex hormones, bone mineral density and clinical characteristics. Thesis. Stockholm 2003. ISBN: 91-7349-531-X.
37. Keller C, Svensson B - för BARFOT-gruppen (1995): Osteoporos vid RA - tankar inför framtiden. *Scand J Rheumatol* 24: 121 (Abstract).
38. Catharina Keller, Ingiäld Hafström, Björn Svensson. Bentäthet hos patienter med tidig RA. *Sv Läk.sällsk handlingar Hygiea* 2000;109(2):319.
39. Keller C, Hafström I, Svensson B for the BARFOT-study group. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):213-20.
40. K. Forslind, C Keller, B Svensson, I Hafström for the BARFOT study group. Reduced bone mineral density in women with recent onset rheumatoid arthritis is associated with radiological outcome after two years. *ACR in New Orleans, Arthritis Rheum* 2002, suppl,S522;abstract 1395.
41. K. Forslind, C Keller, B Svensson, I Hafström for the BARFOT study group. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological outcome after two years in women. *J Rheumatol* 2003;30:2590-6.