

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

BENJAMIN BRULC

**DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE**

Ljubljana, 2008

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BENJAMIN BRULC

**VALIDACIJA MODELA IZBIRE BOLNIKOV ZA ZDRAVLJENJE
REVMATOIDNEGA ARTRITISA Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI V SLOVENIJI**

**VALIDATION OF MODEL FOR CHOOSING LEGITIMATE PATIENTS FOR
TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH BIOLOGICAL DRUGS IN
SLOVENIA**

Diplomska naloga

Ljubljana, 2008

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za Farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Mitje Kosa, mag. farm. V diplomski nalogi sem uporabil podatke, ki jih je za potrebe modela izbire bolnikov za zdravljenje revmatoidnega artritisa z biološkimi zdravili in komisije, ki je model razvila, urejal in zbiral prof. dr. Matija Tomšič, dr. med., ki je predstojnik Kliničnega oddelka za revmatologijo kliničnega centra v Ljubljani.

Zahvala

Ob razmišljanju, komu sem najbolj hvaležen za doprinos k svoji diplomski nalogi in posledično h končanju študentske življenjske poti, sem najprej pomislil na svojo družino, h kateri štejem svojo boljšo polovičko, očeta in mamo ter seveda brata. Zahvaliti se jim moram za podporo, pametne in pomirjujoče nasvete pa tudi za prenašanje mojih občasnih izpadov. Svojim prijateljem in sodelavcem se zahvaljujem za potrpežljivost in besede vzpodbude. Za strokovne nasvete in podporo ter veliko potrpežljivosti pa se zahvaljujem mentorju in somentorju, pa tudi prof. dr. Matiju Tomšiču, dr. med.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo izdelal samostojno pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Ljubljana, april 2008

Predsednik diplomske komisije:	prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.
Mentor in član diplomske komisije:	prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.
Somentor in član diplomske komisije:	asist. dr. Mitja Kos, mag. farm.
Član diplomske komisije:	prof. dr. Matija Tomšič, dr. med.

VSEBINA

1. POVZETEK	6
2. SEZNAM OKRAJŠAV	8
3. REVMATOIDNI ARTRITIS (RA)	9
3.1. Definicija	9
3.2. Epidemiologija	9
3.3. Etiologija	10
3.4. Patologija	11
3.5. Klinična slika (3)	12
3.6. Diagnoza (3)	14
3.7. Prognoza RA	15
3.8. Laboratorijske preiskave in rentgenski izsledki	15
3.8.1. Osnovne hematološke in biokemične preiskave:	15
3.8.2. Avtoprotitelesa:	16
3.8.3. Revmatoidni faktor (RF):	16
3.8.4. Protitelesa proti cikličnemu citruliranemu peptidu (anti-CCP):	17
3.8.5. Sinovijska tekočina:	17
3.8.6. Slikovne preiskave:	17
3.9. Zdravljenje	18
3.9.1. Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila oz. NSAID:	18
3.9.2. Glukokortikoidi (GK):	21
3.9.3. Imunomodulirajoča zdravila:	22
4. BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE RA	27
4.1. Razdelitev bioloških zdravil (24)	27
4.2. Biotehnoška zdravila (BTZ) za zdravljenje RA	27
4.2.1. Zaviralci interleukinov za zdravljenje RA	28
4.2.2. Terapevtska monoklonska protitelesa za zdravljenje RA	32
4.3. Glavne značilnosti BTZ za zdravljenje RA	34
5. SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE RA (5)	37
6. MODEL IZBORA BOLNIKOV Z RA ZA ZDRAVLJENJE Z BTZ	39
6.1. Stanje v slovenskem zdravstvenem prostoru	39
6.2. Opis prvega izbora bolnikov za zdravljenje RA z BTZ (komisija v Ljubljani)	40
6.3. Obrazec za predlaganje bolnika	41
6.4. Vrednotenje podatkov	42
6.5. Izbrano biološko zdravilo	43
6.6. Nadgradnja osnovnega RA_BTZ_V1 modela izbora bolnikov(1)	43
6.7. Nov model izbora bolnikov z RA za zdravljenje z BTZ	44
6.8. Avstralski model izbora bolnika z RA za zdravljenje z BTZ (38)	45
6.9. Britanski model izbora bolnika z RA za zdravljenje z BTZ (21)	46
6.10. Finski model izbora bolnika z RA za zdravljenje z BTZ (12)	47

6.11.	<i>Francoski model izbora bolnika z RA za zdravljenje z BTZ (44)</i>	48
7.	NAMEN NALOGE	50
8.	METODE	51
8.1.	<i>Preverjanje veljavnosti modela RA_BTZ_V1</i>	51
8.1.1.	Opis populacije predlaganih bolnikov za zdravljenje RA	52
8.1.2.	Sovpadanje odobrenosti s kazalci aktivnosti RA	53
8.1.3.	Primerjava populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov	53
8.1.4.	Primerjava modela RA_BTZ_V1 s podobnimi modeli	54
8.2.	<i>Preverjanje zanesljivosti modela RA_BTZ_V1</i>	56
8.2.1.	Identifikacija potencialnih in dejanskih napak pri delovanju tega modela	56
8.2.2.	Časovna konsistentnost	56
8.2.3.	Interna konsistentnost	57
9.	REZULTATI	58
9.1.	<i>Opis populacije predlaganih bolnikov</i>	58
9.1.1.	Demografija	59
9.1.2.	Farmakoterapija	62
9.1.3.	Diagnoza RA in kontraindikacije za terapijo z BTZ	68
9.1.4.	Kazalci aktivnosti RA	69
9.2.	<i>Opis analize delovanja selekcije na podlagi modela RA_BTZ_V1</i>	72
9.2.1.	Delež odobrenih bolnikov	72
9.2.2.	Točkovna meja za odobritev zdravljenja RA z BTZ	72
9.2.3.	Doseženo število točk	73
9.2.4.	Točkovne razlike med odobrenimi in neodobrenimi bolniki	73
9.2.5.	Doprinos točk starosti k skupnemu številu doseženih točk	75
9.2.6.	Doprinos točk zaradi monoterapije k skupnemu številu doseženih točk	76
9.2.7.	Doprinos točk zaradi kombinacije zdravil k skupnemu številu doseženih točk	76
9.2.8.	Vpliv revmatologov na določene kazalce RA	77
9.2.9.	Korelacija doseženega števila točk s kazalci aktivnosti RA	77
9.3.	<i>Opis populacije odobrenih bolnikov</i>	78
9.3.1.	Demografija	78
9.3.2.	Farmakoterapija	80
9.3.3.	Kazalci aktivnosti RA	81
9.4.	<i>Opis populacije neodobrenih bolnikov</i>	83
9.4.1.	Demografija	83
9.4.2.	Farmakoterapija	84
9.4.3.	Kazalci aktivnosti RA	85
9.5.	<i>Primerjava populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov</i>	87
9.5.1.	Demografija	87
9.5.2.	Farmakoterapija	88
9.5.3.	Kazalci aktivnosti RA	88
9.6.	<i>Ujemanje selekcije bolnikov za zdravljenje z BTZ modela RA_BTZ_V1 s selekcijami ostalih modelov</i>	89
9.6.1.	Ujemanje z avstralskim modelom	89
9.6.2.	Ujemanje z britanskim modelom	89
9.6.3.	Ujemanje s finskim modelom	90
9.6.4.	Ujemanje s francoskim modelom	91
9.6.5.	Ujemanje z modelom RA_BTZ_V2	91
9.6.6.	Ujemanje z modelom RA_BTZ_V3	92
9.7.	<i>Napake pri izračunu točk modela RA_BTZ_V1</i>	92
9.7.1.	Obkljukana napačna starostna skupina	93
9.7.2.	Napaka pri obkljukanju že uporabljene terapije DMARD	93

9.7.3.	Teža napak.....	93
10.	RAZPRAVA:.....	94
10.1.	<i>Preverjanje veljavnosti modela RA_BTZ_V1.....</i>	<i>94</i>
10.1.1.	Primerjava populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov ter opis populacije predlaganih bolnikov za zdravljenje RA.....	94
10.1.2.	Sovpadanje odobrenosti s kazalci aktivnosti RA.....	97
10.1.3.	Primerjava modela RA_BTZ_V1 s podobnimi modeli.....	99
10.2.	<i>Zanesljivost modela.....</i>	<i>103</i>
10.2.1.	Napake v izračunu točk modela RA_BTZ_V1.....	103
10.2.2.	Indikacije in KI.....	104
10.2.3.	Časovna konsistentnost - razlike med leti oz. med odločaji komisije.....	105
10.2.4.	Interna konsistentnost.....	106
11.	SKLEP:.....	109
12.	LITERATURA:.....	112
13.	PRILOGA:.....	116

1. POVZETEK

Visoki stroški zdravljenja revmatoidnega artritisa z biološkimi zdravili so razlog, da lahko v Sloveniji odobrita zdravljenje s temi zdravili le dve komisiji: komisija revmatologov v Ljubljani in komisija revmatologov v Mariboru, in sicer za bolnike, ki imajo težji potek bolezni ali se ne odzivajo na klasično terapijo. V Ljubljani je komisija revmatologov razvila model, ki smo ga poimenovali RA_BTZ_V1, s katerim izbirajo bolnike, ki jim odobrijo zdravljenje z biološkim zdravilom. Namen modela RA_BTZ_V1 je bil selekcionirati bolnike, ki so bolj potrebni zdravljenja RA z BTZ in so torej posredno do njega bolj upravičeni. Nas pa je zanimalo ali je bil model RA_BTZ_V1 pri tem uspešen oziroma ali je deloval ustrezno s pričakovanji in postavljenim ciljem. Tako smo določali veljavnost, in sicer vsebinsko, konstruktno in kriterijsko, ter zanesljivost modela RA_BTZ_V1.

Na podlagi pridobljenih podatkov smo z deskriptivno statistiko opisali populacijo predlaganih bolnikov, ki imajo težje vodljivo bolezen, ter s sklepno statistiko ovrednotili razlike med bolniki, ki jih je model izbral za zdravljenje z biološkimi zdravili (odobreni) in bolniki, ki jih model ni izbral (neodobreni). Izkazalo se je, da se odobreni niso razlikovali od neodobrenih v kazalcih aktivnosti revmatoidnega artritisa. Razlikovali so se le v povprečni starosti ter številu že uporabljenih monoterapij in kombinacij imunomodulirajočih zdravil, torej le v tistih parametrih, na podlagi katerih so bili ločeni. Na podlagi teh rezultatov bi lahko sklepali, da model ni bil uspešen v razdelitvi bolnikov, ki so imeli višjo trenutno aktivnost bolezni od tistih, ki so imeli malo nižjo trenutno aktivnost bolezni. Tako je primerjava populacije odobrenih in neodobrenih bolnikov nakazala, da vsebinska in kriterijska veljavnost nista ustrezni.

Konstruktno veljavnost smo preverjali z opredelitvijo populacije predlaganih bolnikov, kdo od njih dobi BTZ ter primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov določenih z modelom RA_BTZ_V1. Tako smo potrdili konstruktno veljavnost, saj je model RA_BTZ_V1 uspešno selekcioniral predlagane bolnike, ki so tudi prejeli BTZ.

Izvedli smo tudi korelacijo doseženega števila točk s kazalci aktivnosti revmatoidnega artritisa, pri čemer smo pričakovali, da bodo opazovani parametri korelirali. Izkazalo pa se je, da doseženo število točk, ki je bilo izračunano po modelu, ne korelira z nobenim od naslednjih parametrov oz. kazalcev aktivnosti revmatoidnega artritisa: ESR, CRP, VAS, DAS 28, število oteklih sklepov, število bolečih sklepov in anti-CCP vrednost. To potrjuje

predpostavko, da model znotraj skupine predlaganih bolnikov ni uspel ločiti tistih, ki imajo navzlic zdravljenju še višjo trenutno aktivnost revmatoidnega artritisa. Dejstvo, da doseženo število točk po modelu RA_BTZ_V1 ne korelira s kazalci aktivnosti RA, nakazuje neustreznost vsebinske in kriterijske veljavnosti.

Kriterijsko veljavnost smo preverjali tudi s sovpadanjem odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1 in bolnikov, ki bi bili odobreni z ostalimi podobnimi modeli, torej z ujemanjem selekcij različnih modelov. Selekcija modela RA_BTZ_V1 se sicer ni razlikovala statistično značilno od britanskega modela, a so bile razlike v selekciji z avstralskim, finskim in francoskim modelom zaradi različnih pogojev odobritve zdravljenja z BTZ, prevelike. Britanski model ima precej ohlapne kriterije, tako da je bila večina bolnikov odobrenih po modelu RA_BTZ_V1 odobrenih tudi po britanskem modelu. Povezava med modeloma pa je bila šibka, saj bi bilo po britanskem modelu odobrenih bistveno več bolnikov. Neujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 z ostalimi modeli nakazuje neustreznost kriterijske veljavnosti.

Glede na nakazane neustreznosti vsebinske in kriterijske veljavnosti nismo potrdili veljavnosti modela RA_BTZ_V1, kljub potrjeni konstruktni veljavnosti.

S podrobnim pregledom izračunov števila točk v modelu RA_BTZ_V1 smo identificirali napake, ki so se pojavile pri izračunu točk in predlagali uvedbo SOP-ja ter drugih modifikacij vnosne sheme: sistematično preverjanje avtomatsko izračunane starosti in trajanja RA, sistematično primerjanje starostne skupine in dejanske starosti, avtomatsko vpisovanje podatkov glede terapije in anti-CCP testa v okenca iz logično povezanih podatkov ter samodejno preverjanje, če so vpisani vsi podatki. Zaradi ugotovljenih napak pri vnosih in slabše časovne ter interne konsistence nismo potrdili zanesljivosti modela RA_BTZ_V1.

2. SEZNAM OKRAJŠAV

ACR - Ameriško združenje za revmatologijo
AK - aminokislina
Anti-CCP - protitelesa proti cikličnemu citruliniranemu peptidu
AP-1 - aktivacijski protein 1
AS - aritmetična sredina
BTZ - biotehnološko zdravilo
BZ - biološko zdravilo
CRP - C-reaktivni protein
CHO celice - ovarijske celice kitajskega hrčka
DAS 28 - indeks aktivnosti obolenja (Disease Activity Score)
DMARD - imunomodulirajoča zdravila (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs)
ESR - hitrost sedimentacije eritrocitov (mm/h)
Fc - fragment imunoglobulina, ki nastane po cepljenju s papainom in nima vezišča za antigen
GIT - gastrointestinalni trakt
GK - glukokortikoidi
GM-CSF - granulocite-makrofage-stimulirajoči dejavnik
HAMA - človeški odziv na mišja protitelesa (Human Anti Mouse Antibody Response)
Hb - hemoglobin
IFN - interferon
IA - intraartikularno
IFN-2 - interferon 2
Ig - imunoglobulin, protitelo
IL - interleukin
IM - intramuskularno
KI - kontraindikacije
Maks. - maksimalno
M-CSF - makrofage-stimulirajoči dejavnik
Min. - minimalno
MKF - metakarpofalangealni sklepi
MRI - magnetna resonanca ali (Magnetic Resonance Imaging)
MTF - metatarzofalangealni sklepi
MTX - metotreksat
N = število bolnikov z zadevnim podatkom
Neodobreni - bolniki, ki po modelu niso zbrali zadostno število točk in niso dobili biološko zdravilo
NF- κ B - jedrski dejavnik kapa beta
NICE - nacionalni inštitut za zdravje v Veliki Britaniji (National Institute for Health and Clinical Excellence)
NSAID - nesteroidna protivnetna zdravila
NSAR - nesteroidni antirevmatiki
NYHA - Združenje za srce New York (New York Heart Association)
odobreni - bolniki, ki so po modelu zbrali zadostno število točk in so dobili biološko zdravilo
PAF - trombocite aktivirajoči dejavnik (Platelet-activating factor)
PBS - avstralski sistem s podobno funkcijo kot ZZZS v Sloveniji (The Pharmaceutical Benefits Scheme)
PIF - proksimalni interfalangealni sklepi
Povp. - povprečno
RA - revmatoidni artritis
RF - revmatoidni faktor
SCID - huda kombinirana imunska pomankljivost (severe combined immunodeficiency)
SD - standardna deviacija
SOP - standardni operativni postopek
Št. - število
TNF - dejavnik tumorske nekroze oz. tumor nekrozirajoči dejavnik
VAS - bolnikova samoocena bolečin na lestvici bolečine VAS (angl. visual analogue scale)

3. REVMATOIDNI ARTRITIS (RA)

3.1. Definicija

Revmatoidni artritis (RA) je kronična, sistemska vnetna bolezen avtoimunske narave, ki prizadene prvenstveno sklepe (1). Posledica vnetja je simetrični sinovitis, ki ga spremlja bolečina, oteklina, okorelost sklepov ter posledično propadanje sklepnih struktur in deformacije (2). Če RA ne zdravimo, nastanejo nepopravljive okvare sklepov in invalidnost, posredno pa se zveča tudi umrljivost (3). Pričakovana življenska doba bolnika z RA se namreč skrajša od 3 do 10 let, odvisno od stopnje napredovanosti bolezni in starosti pri kateri je bolezen nastopila (4). Bolezen sicer ni omejena le na sklepe, saj lahko prizadene skoraj vse organske sisteme. Posebnost RA je njegova vezanost na človeško vrsto, saj doslej pri živalih še ni bil opisan. Prvič je bil jasno opisan šele v začetku 18. stoletja, zaradi česar tudi domnevamo, da je bolezen povezana s patogenimi povzročitelji ali alergeni novejšega sveta.(3)

3.2. Epidemiologija

Revmatoidni artritis je razširjen po vsem svetu in prizadene ljudi vseh ras in etničnih skupin (1,3), a z različno razširjenostjo (4). Razširjenost bolezni je približno 1 % (5), a nedavne raziskave kažejo, da je le-ta nižja v Južni Evropi, kjer je ocenjena med 0,3 % in 0,7 % (4). V Severni Evropi in Severni Ameriki je razširjenost višja, in sicer med 0,5 % in 1,1 %, v državah v razvoju pa je ocenjena med 0,1 % in 0,5 % (4). Pojavnost RA v Severni Evropi in Ameriki se spreminja in znaša med 20 in 50 novih primerov RA na 100.000 prebivalcev (4), v Veliki Britaniji pa naj bi bila 50 novih bolnikov z RA na 100.000 prebivalcev (6). Pojavi se lahko v vsaki starosti, pogostost pa z leti narašča in doseže vrh med 30. in 55. letom (3,7). Ženske zbolevalo dva do trikrat pogosteje kot moški (4,8).

Glede na podatke razširjenosti v Južni in Severni Evropi, je v Sloveniji približno od 6000 do 22000 bolnikov z RA, pojavnost v Sloveniji pa je glede na pojavnost v Severni Evropi do 1000 novih primerov RA letno.

3.3. *Etiologija*

Natančen vzrok nastanka bolezni ni znan, najverjetneje pa je vzročnih dejavnikov več (1,3). Glavni rizični dejavniki za razvoj bolezni so: genetska predispozicija, starost, spol in hormonski dejavniki, kajenje, infekcijski dejavniki, socioekonomski, prehranski, in etnični dejavniki (4).

Revmatoidni artritis se pojavlja pri dedno predisponiranih osebah. Genetski dejavniki namreč prispevajo od 53 do 65 % k tveganju za nastanek bolezni. RA je prvenstveno povezan s prisotnostjo gena HLA-DR4, pri nekaterih bolnikih z RA tudi s HLA-DR1, najbolj pa sta za pojav bolezni odgovorna alela DRB1*0401 in DRB1*0404 (3). Sočasno prisotnost teh dve alelov so povezali s prisotnostjo rentgensko vidnih erozivnih sprememb sklepov (9). Tako prisotnost teh in še določenih alelov ne pomeni le povečanega tveganja za nastanek bolezni, ampak tudi pogojuje resnejši potek in izzid bolezni s hujšimi rentgenskimi vidnimi spremembami sklepov (3,4,9).

Pogostnost RA je odvisna tudi od spola, saj je od dva do trikrat pogostejši pri ženskah (4), kar je verjetno posledica vpliva spolnih hormonov na imunost (3). Estrogeni stimulirajo imuski sistem (4), s tem da zavirajo delovanje limfocitov T celic zaviralk, podpirajo pa delovanje limfocitov T celic pomagalk (3). Na pomembno vlogo spolnih hormonov, predvsem v rodnem obdobju, kažejo tudi ugotovitve, da se RA med nosečnostjo običajno izboljša, kar je posledica vpliva razlike med materinimi in plodovimi HLA-antigeni. Večja kot je razlika, večja je verjetnost, da bo bolezen potekala v blažji obliki, saj zaradi te razlike nastanejo protitelesa, ki blokirajo aktivacijo limfocitov T. Dodatno težo vlogi spolnih hormonov pri RA pa daje tudi večje tveganje za razvoj RA pri ženskah, ki niso rodile ter pri ženskah, ki so v prvem trimesečju po porodu (3).

Kajenje najverjetneje poveča tveganja tako za nastanek bolezni, kot tudi za resnejši potek in izzid bolezni s hujšimi rentgenskimi vidnimi spremembami sklepov (4). Raziskave so pokazale, da je povečanje tveganja odvisno od količine kajenja, saj je povezava kajenja in RA najbolj izrazita pri kadilcih, ki kadijo veliko (4).

Pomembni dejavniki za razvoj RA so tudi dejavniki okolja. V zadnjih desetletjih so raziskovanja usmerjena tudi v iskanje bakterij, virusov ali drugih mikroorganizmov kot zunanjih etioloških dejavnikov za nastanek RA (3). Kot možni infekcijski dejavniki, ki sprožijo razvoj RA pri genetsko dovzetnih posameznikih navajajo: parvoviruse, virus rdečk, Epstein–Barrov virus, borrelia burgdorferi in druge (4).

Socioekonomski dejavniki bolj vplivajo na sam potek in izid bolezni, na pa toliko na tveganje za razvoj RA. Dosegljivi podatki kažejo, da obstaja povezava med slabšim socioekonomskim položajem in slabšo prognozo RA (4).

Tudi prehranski dejavniki vplivajo na razvoj RA, saj kar nekaj epidemioloških študij kaže na morebitni zaščitni vpliv dolgotrajnega prehranjevanja z ribami, olivnim oljem in kuhano zelenjavo. To potrjuje tudi nižja razširjenost RA v Južni Evropi, kar pripisujejo mediteranski kuhinji. (4)

3.4. Patologija

Osrednje bolezensko dogajanje pri RA poteka v sinoviji, kjer nastopijo eksudacija, celična infiltracija in bohotenje granulacijskega tkiva. Povečana prekrvljenost in edem sta najizrazitejša na notranji površini sinovije, posebno na meji s sklepnim hrustancem (3). Sinovijske, epiteljske urejene celice nabreknejo, sinovija se zadebeli, tvori se granulacijsko tkivo (panus), ki se vrašča v sklepni hrustanec in kost ter ju razgrajuje. Vnetni infiltrati v sinoviji so pretežno sestavljeni iz limfocitov T, predvsem celic pomagalk, prisotni pa so še ostali limfociti, plazmatke, mastociti in občasno večjedrne velikanke (3).

Prepoznavna celic, ki sestavljajo vnetne infiltrate, ter poznavanje imunskih mediatorjev, ki jih te celice izločajo, so omogočili sestavo modela imunskega odgovora pri RA. Ta zajema tako celično imunost, ki poteka v sinovijski ovojnici, kot tudi humoralno, ki poteka v sklepnem prostoru (1,3).

Čeprav etiologija RA ni še povsem pojasnjena, je znano, da antigen, ki je eksogeni ali endogeni, sproži nenavaden imunski odziv pri genetsko predisponiranih osebah (10). Antigen, ki sproži bolezensko dogajanje, verjetno pride v sinovijsko ovojnico, kjer ga predelajo antigene predstavljajoče celice (sinoviociti A, dendritične celice ali makrofagi), ki vsi izražajo antigene HLA-DR na svojih celičnih ovojnicah (3). Aktivirane antigene predstavljajoče celice izločajo tumorje nekrotizirajoči dejavnik alfa (TNF-alfa), interleukin 1 (IL-1), IL-6, IL-15, IL-18 in ostale provnetne citokine (11). Te stimulirajo proizvodnjo dodatnih vnetnih mediatorjev, proteaz in rastnih faktorjev, ter aktivirajo nevtrofilce, limfocite B in endotelne celice (7,11). Najpomembnejša citokina bolezenskega dogajanja pri RA sta IL-1 in TNF-alfa, ki sta pri bolnikih z aktivnim RA prisotna v serumu in sinovialni tekočini v visokih koncentracijah (7). Sta provnetna mediatorja, ki vplivata na

razvoj splošnih bolezenskih znakov pri RA, kot so zvišana telesna temperatura, izguba apetita in hujšanje (1,3).

Med limfokini, ki jih izločajo aktivirane celice T pomagalke, sta pri revmatoidnem artritisu pomembna interleukin 2 (IL-2) in interferon gama (INF- γ). IL-2 spodbuja diferenciacijo in rast limfocitov B in T, po mehanizmu pozitivne povratne zveze pa tudi aktivira celice T pomagalke. Tako torej peščica aktiviranih limfocitov izzove aktivacijo velikega števila novih (1,3).

Pod vplivom provnetnih citokinov sinovijske celice proliferirajo in izločajo prostaglandin E2 in proteolitične encime. Podobne produkte izločajo tudi hondrociti in fibroblasti (1,3).

Za razliko od opisanega kroničnega vnetnega dogajanja v sinovijskem tkivu pa potekajo v sklepnem prostoru reakcije, ki so značilne za akutno vnetje. V teh procesih je namreč udeleženo veliko nevtrofilnih granulocitov, različni citokini pa vzporedno spodbujajo tudi proliferacijo limfocitov B ter tvorbo protiteles. Protitelesa tvorijo z antigenom imunske komplekse, ki se sproščajo v sklep, vežejo komplement, nato pa jih fagocitirajo polimorfonuklearni levkociti. Med fagocitozo se sproščajo kisikovi prosti radikali, prostaglandini in različne proteaze, ki povzročajo tkivno okvaro. To dogajanje bi se moralo ustaviti, ko se antigen odstrani, a se pri RA to ne zgodi. To je lahko posledica vztrajanja antigena ali njegovih komponent v sklepu, ki procese še vzdržujejo, ali pa gre za neposreden vpliv revmatoidnih faktorjev (RF), ki jih tvorijo plazmatke v vnetno spremenjeni sinovijski ovojnici. RF so protitelesa, usmerjena proti lastnim tkivom, epitopom Fc-delov imunoglobulina G – IgG (3).

3.5. Klinična slika (3)

Občasno je začetek RA nenaden z izrazitim sočasnim vnetjem številnih sklepov, a je navadno začetek bolezni počasen, s spremljajočimi splošnimi znaki, kot so blago povišana temperatura, utrujenost, slabotnost, znojenje, izguba teka, hujšanje, nespečnost. Značilno je simetrično vnetje zapestij, malih sklepov prstov na rokah in nogah, dlani, stopal, komolcev in gležnjev (3,8). Čeprav so lahko prizadeti vsi periferni sklepi, tudi mali sinovijski sklepi vratne hrbtenice, se bolezen prične le izjemoma s prizadetostjo velikih sklepov. Prizadeti sklepi so boleči in ponavadi otrdeli, predvsem takoj po spanju ali trajnem mirovanju, v akutni fazi pa so tudi toplejši od okolice in včasih pordeli. Bolečina v sklepih je stalna, hujša je v zgodnjih jutranjih urah. Jutranja okorelost, ki traja od pol do več ur, je posledica tako bolečnosti kot otekline, se pa okorelost pogosto ujema z aktivnostjo bolezni (3,8). Pri

napredovanju bolezni nastopijo deformacije sklepov, najpogosteje ulnarna deviacija in deformacije prstov rok v obliki labodjega vratu ter flektorne kontrakture komolcev in kolen. Deformacije sklepov pogosto spremlja atrofija mišic rok pa tudi večjih mišic na zgornjih in spodnjih okončinah (1).

Prizadetost drugih organov običajno opažamo pri bolnikih s hujšo obliko RA. Domnevajo, da se razvijejo zaradi vpliva imunskih kompleksov, ki sprožijo vaskulitis in zaradi vpliva rastnih faktorjev.

Najpogostejše oblike izvensklepne prizadetosti so:

- **revmatoidni vozlički:** pri 20 do 25 % bolnikov z RA, najpogosteje pri serološko pozitivnih. Nahajajo se podkožno, na mehanično izpostavljenih mestih: iztezni strani komolcev, podlakti, na malih sklepih rok, nad kolenoma, redkeje tudi v notranjih organih.
- **kožni vaskulitis:** pikčaste krvavitve, tipna purpura, drobni infarkti ob nohtih, kožne razjede, gangrena. Pojavlja se pri hujši obliki serološko pozitivnega RA, enako pogosto pri obeh spolih.
- **vaskulitis notranjih organov:** na srcu, pljučih, črevesju, ledvicah, jetrih, trebušni slinavki, bezgavkah, modih.
- **revmatična pljuča:** difuzni fibrozirajoči alveolitis, plevritis, kronična pljučnica z revmatoidnimi vozlički. Navadno se razvijejo pri dalj časa trajajočem RA, lahko celo kot prvi in izolirani pojav bolezni.
- **spremembe na srcu:** perikarditis, redko endokarditis, revmatoidni vozlički, miokarditis, koronaritis. Perikarditis je najpogostejši, saj nastane pri 1 do 10 % bolnikov. Pojavi se lahko v vsakem obdobju RA, običajno pa v zgodnejšem, ko je bolezen še zelo aktivna, in pri serološko pozitivnih bolnikih.
- **spremembe na očeh:** episkleritis, skleritis, prizadetost veznice in roženice v sklopu sindroma suhih oči. Kot posledica zdravljenja revmatoidnega artritisa se lahko pojavijo depoziti zlata v roženici, spremembe mrežnice po jemanju antimalarikov in siva mrena po zdravljenju s kortikosteroidi.
- **nevrolška prizadetost:** utesnitveni sindromi, difuzna senzorična nevropatija, multipli mononevritis, vratna mielopatija.
- **amiloidoza:** pri 5–15 % bolnikov, posebno v ledvicah, redkeje na srcu, jetrih, vranici ali prebavilih.

3.6. Diagnoza (3)

Klinična slika je najpomembnejše merilo za postavitve diagnoze RA, pri čemer so v pomoč anamnestični podatki in tudi nekateri laboratorijski kazalci, ki pa so manj specifični. Potrebno se je zavedati, da je ocena sklepnega statusa subjektivna ocena preiskovalca in da večina tipičnih kliničnih sprememb nastane šele pozneje v poteku bolezni (3). Izjemno pomembna je zgodnja prepoznavna RA in tudi ustrezno zdravljenje. Zgodnje zdravljenje ima namreč pozitiven vpliv tako na potek bolezni kot izhod zdravljenja, zato različne smernice priporočajo agresivno zdravljenje, ki se mora pričeti čim bolj zgodaj po postavljeni diagnozi (9,5,12). Podlaga temu sta dejstva, da so zdravila za zdravljenje RA učinkovitejša v zgodnejši fazi bolezni in da nepopravljive okvare sklepov nastanejo že zelo zgodaj (3). Zaradi zgoraj navedenih dejstev diagnozo postavimo na podlagi meril Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR), ki so prikazani v Preglednica I (13).

Preglednica I (13): Merila Ameriškega združenja za revmatologijo za postavitve diagnoze RA (ACR 1987)

KRITERIJ	DEFINICIJA
1. jutranja okorelost	Jutranja okorelost v sklepih in okoli njih, ki traja vsaj eno uro.
2. artritis treh ali več skupin sklepov	Oteklina mehkega tkiva ali tekočina, sočasno prisotna pri treh ali več skupinah sklepov, ki jo ugotovi zdravnik. Obstaja 14 sklepnih skupin (7 levo in 7 desno): proksimalni interfalangealni sklepi (PIF), metakarpofalangealni sklepi (MKF), zapestje, komolec, koleno, gleženj in metatarzofalangealni sklepi (MTF).
3. artritis sklepov rok	Oteklina najmanj ene skupine sklepov, in to zapestij, MKF ali PIF.
4. simetrični artritis	Sočasna prizadetost iste skupine sklepov na levi in desni strani (obojestranska prizadetost PIF, MKF in MTF ni absolutno nujno).
5. revmatoidni vozlički	Podkožni vozlički nad kostnimi izboklinami ali na izteznih straneh ali v ob sklepnih predelih, ki jih ugotovi zdravnik.
6. prisotnost revmatoidnega faktorja	Nenormalna količina revmatoidnega faktorja (RF), ugotovljena s katerokoli metodo, s katero je bilo pozitivnih < 5 % normalnih testnih oseb.
7. rentgensko ugotovljene spremembe	Rentgensko ugotovljene značilne spremembe za RA na rokah in zapestjih – erozije in/ali obsejalna osteoporoza prizadetih sklepov.

* Prvi štiri kriteriji morajo biti prisotni vsaj 6 tednov. Diagnoza je potrjena, če so izpolnjeni vsaj 4 kriteriji.

Merila so dokaj specifična za postavitve diagnoze (77–87 %), vendar za zgodnjo diagnozo premalo občutljiva, ker večina tipičnih kliničnih sprememb nastane šele pozneje v poteku bolezni.

Znaki z veliko napovedno vrednostjo za razvoj RA so prikazani v Preglednica II. Kadar je prisoten vsaj eden od naštetih znakov, je priporočljiva specialistična obravnava bolnika pri revmatologu.

Preglednica II: Znaki, ki z veliko verjetnostjo napovedujejo razvoj RA

Znaki, ki z veliko verjetnostjo napovedujejo razvoj RA
• artritis, ki traja več kot 12 tednov
• oteklost več kot treh sklepov
• prizadetost MKF in MTF sklepov
• jutranja okorelost, ki traja pol ure ali več

3.7. Prognoza RA

Slabšo prognozo napovedujejo zgodnji nastop bolezni, visok titer RF, oteklost več kot 20 sklepov, povišana sedimentacija eritrocitov (ESR) in koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) ter pozitiven anti-CCP test (5,9). Prav tako prisotnost revmatoidnih vozličev ter prisotnost kostnih erozij ter prizadetost notranjih organov že v zgodnjem stadiju bolezni poslabšajo prognozo (1,9).

Življenjska doba bolnikov z RA je krajša kot pri drugih ljudeh. Najpogostejši vzrok smrti so okužbe dihal in bolezni zgornjega dela prebavil, zlasti krvavitve, ki so navadno posledica zdravljenja, zlasti z nesteroidnimi antirevmatiki. Bolezen zmanjša delovno sposobnost in pri približno 11 % bolnikov povzroča invalidnost, ki pa se razvije hitreje v prvih dveh letih in počasneje v poznejših. (1)

3.8. Laboratorijske preiskave in rentgenski izsledki

3.8.1. Osnovne hematološke in biokemične preiskave:

Pri RA je sedimentacija eritrocitov navadno pospešena in v sorazmerju z aktivnostjo bolezni, a pri nekaterih bolnikih je le-ta stalno pospešena ne glede na aktivnost bolezni. Občasno je tudi pri klinično aktivnem RA normalna (v 5 %). (3)

Koncentracija C-reaktivnega proteina v serumu je zvišana pri 90 % primerov in je običajno zvišana vzporedno s sedimentacijo eritrocitov (3,8). Test je uporaben za vrednotenje aktivnosti bolezni in učinkovitosti zdravljenja, posebno pri bolnikih, ki dobivajo nesteroidne antirevmatike, glukokortikoide in temeljna zdravila (3).

Približno v 80 % primerov se pri RA pojavlja normokromna ali hipokromna normocitna anemija (3,8). Koncentracija hemoglobina (Hb) je običajno > 100 g/l, a se v redkih primerih spusti tudi do 80 g/l (8). Poleg je običajno znižana še koncentracija serumskega železa, zvečan volumen plazme, pomanjkanje eritropoetina in skrite krvavitve, ki so nastale predvsem zaradi zdravil (1). Pri bolnikih z aktivno boleznijo je običajno zvišano število trombocitov (3).

Spremembe serumskih proteinov pri RA so nespecifične, saj so lahko povišani globulini α_2 in fibrinogen, kar je odraz akutnega vnetja. Povišana koncentracija globulinov γ je odraz imunskega odziva organizma na kronično antigensko stimulacijo, prav tako pa pri RA v serumu odkrijemo znižano koncentracijo albuminov. (3)

3.8.2. *Avtoprotitelesa:*

Določanje avtoprotiteles je za RA izjemnega pomena. Najpomembnejši so revmatoidni faktor, anticitrulinska protitelesa, protitelesa proti jedrnim in citoplazemskim antigenom in fosfolipidom ter beljakovinskim kofaktorjem. Protitelesa proti jedrnim antigenom so prisotna pri 60 % bolnikov, pogosteje pri tistih, ki imajo poleg RA še Sjögrenov sindrom. Aktivnost serumskega komplementa je navadno normalna ali zvišana, znižana je le v primeru, če RA spremlja vaskulitis. (3)

3.8.3. *Revmatoidni faktor (RF):*

Pri 80 % bolnikov se v krvi pojavlja revmatoidni faktor (RF), takrat govorimo o serološko pozitivnem RA (3). RF so protitelesa proti antigenom na Fc fragmentu človeškega imunoglobulina G. Temeljni metodi za določanje RF sta lateksna aglutinacija in Waaler-Rosejev test. Z aglutinacijo dokazujemo le protitelesa razreda IgM. Z encimsko imunskim testom (ELISA-RF) pa kvantitativno določamo vse tri razrede anti-IgG: IgG, IgM in IgA (14). RF je eno od diagnostičnih meril za revmatoidni artritis, a pozitivni RF brez ustrezne klinične slike nimajo diagnostične vrednosti, negativni testi pa ne morejo izključiti RA, posebno v prvih dveh letih bolezni (3). Višji titri RF pri RA napovedujejo agresivnejši potek bolezni, pogosto pa so povezani s prisotnostjo revmatoidnih vozličev, kožnega vaskulitisa in revmatičnih pljuč (3,14). Pogosto ponavljanje tega testa ni smiselno. V nizkih titrih najdemo RF tudi pri 5 % zdravih ljudi in pri številnih drugih boleznih kot so: sistemske vezivnotkivne bolezni, pljučne bolezni, infekcijski endokarditis, sifilis, tuberkuloza, jetrne bolezni, lepra, shistosomioza in prehodno tudi pri osebah po cepljenju

proti nalezljivim boleznim (3). Pogostnost RF pri zdravih narašča s starostjo (15 % starejših od 70 let) (3,14).

3.8.4. *Protitelesa proti cikličnemu citruliranemu peptidu (anti-CCP):*

Anti-CCP so za RA značilna protitelesa, saj je diagnostična specifičnost 99 %, diagnostična občutljivost pa 59 % (3,14). Zaradi visoke specifičnosti za RA se pojavljajo težnje, da jih je potrebno vključiti v nova diagnostična merila za to bolezen (3). Antifilagrinska protitelesa, včasih imenovana tudi antiperinuklearni dejavnik, prepoznavajo deiminirane (citrulirane) dele proteinov. Za določanje protiteles anti-CCP laboratorij za imunologijo revmatizma iz Ljubljane uporablja že pripravljen analizni komplet ELISA s sintetičnim peptidom (ciklični citrulirani peptid CCP) (1,14). Mejna vrednost analiznega kompleta je trenutno 25 E/ml (1).

Anti-CCP se lahko pojavljajo že pri začetnem RA ne glede na prisotnost RF. Poleg diagnostične vrednosti, ki jo imajo, so tudi zelo dober prognostični dejavnik, saj sočasna prisotnost anti-CCP in IgM proti RF kaže na bolj neugoden potek bolezni z zelo zgodnjim pojavom erozij (3). Anti-CCP najdemo pri 50 - 70 % bolnikov z RA, od tega tudi pri 15 - 30 % bolnikov z negativnim RF (14).

3.8.5. *Sinovijska tekočina:*

Pregled sinovijske tekočine je nepogrešljiv diagnostični postopek pri večini bolnikov z vnetno sklepno boleznijo, tudi pri diagnozi RA. Tudi pri bolnikih z jasno revmatološko diagnozo lahko pregled sinovijske tekočine odkrije dodatno ali pridruženo bolezen, npr. sklepno okužbo ali bolezen, sproženo z odlaganjem kristalov. Med temeljne preiskave sinovijske tekočine sodijo: količina, videz (barva in prozornost), viskoznost, mucinski strdek in koncentracija celic. (1,3)

Posebne preiskave sinovijske tekočine so: biokemične preiskave (beljakovine, glukoza, laktat), ugotavljanje kristalov (uratni, pirofosfatni, holesterolni, kortikosteroidni), različna barvanja razmazov in mikrobiološka izolacija povzročiteljev sklepnega vnetja oziroma okužbe. (3)

3.8.6. *Slikovne preiskave:*

Slikovne radiološke preiskovalne metode imajo pri RA velik pomen v zgodnji in diferencialni diagnozi, za oceno aktivnosti in napredovanja bolezni ter oceno učinkovitosti

zdravljenja (3). Pomembno je, da prizadete sklepe slikamo simetrično. V zgodnji fazi bolezni so rentgenski znaki vnetja posredni. Ugotavljamo lahko simetrično vretenasto oteklino mehkih delov ob prizadetih malih sklepih rok in nog ter obsklepno osteoporozo (1). Pri RA pride običajno do razvoja nepovratnih rentgensko vidnih destruktivnih sprememb šele po treh mesecih od začetka bolezni, izjemoma prej. Pri večini bolnikov so jasni rentgenski znaki vidni šele pol leta po začetku bolezni. Zgoden znak bolezni je tudi sklepni izliv, ki ga najbolj vidimo z UZ ali MRI. (3)

Vse bolj pridobiva na pomenu ultrazvočna preiskava sklepov, s katero se lahko pregleduje tako sklepe kot obsklepne mehkoaktivne strukture. (3)

3.9. Zdravljenje

Zdravljenje RA je nespecifično, saj natančna etiopatogeneza bolezni še ni povsem znana (3). Današnje zdravljenje je usmerjeno proti iztirjenemu imunskemu odgovoru, pri čemer so cilji zdravljenja: nadzorovati bolečino in vnetje, zmanjšati tako napredovanje bolezni kot invalidnost ter vzdrževati in izboljševati fizično aktivnost in kakovost življenja (3,17). Postavitev diagnoze v zgodnjih obdobjih bolezni je zelo pomembno, saj je takrat zdravljenje učinkovitejše od tistega pri napredovali bolezni (1,3,5,9,12). Predpogoj za uspešno zdravljenje pa je izobraževanje bolnika. (1,3,5)

Farmakološko zdravljenje RA je ponavadi sestavljeno iz kombinacij nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), imunomodulirajočih zdravil (DMARD) in/ali glukokortikoidov (5).

3.9.1. Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila oz. NSAID:

Kot že samo ime nakazuje, so to zdravila, ki blažijo simptome bolezni s protibolečinskim, protivnetnim in protivročinskim delovanjem, vendar pa ne vplivajo na potek bolezni in okvaro sklepov (5). Zaradi svojega delovanja se uporabljajo kot začetna terapija RA, a se ne smejo uporabljati kot samostojna terapija RA (5). Njihova prednost je enostavno jemanje, saj so v večini to peroralne farmacevtske učinkovine.

V slovensko strokovno terminologijo je uveden tudi izraz nesteroidni antirevmatiki oz. (NSAR), ki je pogosto uporabljan med zdravniki. NSAID delujejo protivnetno tako, da zavirajo encim ciklooksigenazo (COX), s čimer zavirajo sproščanje prostaglandinov (7). Encim COX pa obstaja v dveh izooblikah: COX-1 in COX-2 (7). Na voljo imamo klasične NSAID (ibuprofen, naproksen, diklofenak, ketoprofen, piroksikam, indometacin...), ki

neselektivno zavirajo COX-1 in COX-2, ter novejšje COX-2 selektivne antirevmatike (celekoksib, etorekoksib, ...), ki zavirajo le COX-2 in ne okrnejo homeostatske funkcije COX-1 (3,7). Selektivni COX-2 antirevmatiki so bili razviti z namenom izogniti se nekaterim gastrointestinalnim neželenim učinkom neselektivnih antirevmatikov in ohraniti njihovo protivnetno in protibolečinsko delovanje (3,7). Pokazalo se je, da imajo selektivni COX-2 antirevmatiki manjše tveganje za razvoj GIT neželenih učinkov, a niso nič bolj učinkoviti kot neselektivni antirevmatiki, vendar je njihova uporaba na tržišču pokazala povečano tveganje za pojav srčno-žilnih zapletov pri nekaterih zdravljenih s temi zdravili (5,7). Zaradi tega razloga je bil rofekoksib septembra leta 2004 umaknjen iz tržišča po vsem svetu (1). Aprila 2005 pa je bil zaradi hudih kožnih reakcij iz tržišča po vsem svetu umaknjen valdekoksib (15).

Preglednica III: Glavne značilnosti NSAID, ki se pri nas uporabljajo za zdravljenje RA (16)

ATC koda	Učinkovina	Lastniško ime	Imetnik dovoljenja za promet	Indikacija za RA	Razvrstitev zdravila po ZZS (33,34)	Cena pakiranja (33,34)	Začetni odmerek na dan [mg]	Vzdrževalni odmerek na dan [mg]	
M01AB01	indometacin	Indometacin 25 mg kapsule	Belupo d.o.o.	da	V	30 x 25mg 1,54 EUR	50 – 75	50 – 200	
M01AB05	diklofenak	Diclo Duo trde kapsule 75 mg	PharmaSwiss d.o.o.	da	P	20 x 75 mg 3,39 EUR	1 x 150	2 x 75	
		Naklofen duo 75 mg kapsule	KRKA, tovarna zdravil, d. d.	da	P	20 x 75 mg 1,81 EUR	1 x 150	2 x 75	
		Naklofen gastrorezistentne tablete 50 mg				20 x 50 mg 1,19 EUR	150	100	
		Naklofen SR 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem			PC	20 x 100 mg 2,29 EUR	100	100	
		Naklofen svečke 50 mg				10 x 50 mg 1,07 EUR	100 – 150	100	
		Olfen 100 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem	Mepha Lda.	da	PC	20 x 100 mg 2,29 EUR	100 – 150	75 – 100	
		Olfen Lactab 50 mg filmsko obložene tablete				20 x 50 mg 1,70 EUR	100 – 150	75 – 100	
		Olfen Rectocaps 100 mg rektalne kapsule				P	5 x 100 mg 1,87 EUR	100 – 150	75 – 100
		Voltaren forte obložene tablete 50 mg	Pliva Ljubljana d.o.o.	da	PC	20 x 50 mg 1,70 EUR	100 – 150	100 – 150	
		Voltaren reterd filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem 100 mg				20 x 100 mg 2,29 EUR	100 – 150	100 – 150	
		Voltaren svečke 12,5 mg				P	10 x 12,5 mg 1,51 EUR	100 – 150	100 – 150
		Voltaren svečke 25 mg					10 x 25 mg 1,51 EUR	100 – 150	100 – 150
		Voltaren svečke 50 mg				PC	10 x 50 mg 1,51 EUR	100 – 150	100 – 150
M01AB08	etodolak	Elderin 300 mg filmsko obložene tablete	Lek farmacevtska družba d.d.	da	V	20 x 300 mg 5,45 EUR	600 – 1200	600 – 1200	
		Elderin SR 600 mg filmsko obložene tablete				20 x 600 mg 10,58 EUR	600 – 1200	600 – 1200	
M01AC01	piroksikam	Erazon trde kapsule 20 mg	KRKA, tovarna zdravil, d. d.	da	N	20 x 20 mg 7,29 EUR	20 – 30 (2 dni 40)	10 – 20	
M01AC06	meloksikam	Celomix 15 mg tablete	Keri Pharma Generics Ltd.	da	V	30 x 15 mg 6,50 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15	

M01AC06	meloksikam	Lormed 7,5 mg tablete	PRO.MED.C S Praha a.s.	da	V	20 x 7,5 mg 2,30 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		Lormed 15 mg tablete				20 x 15 mg 4,37 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		Meloksikam Merck 7,5 mg tablete	Merck d.o.o.	da	VC	20 x 7,5 mg 2,27 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		Meloksikam Merck 15 mg tablete				20 x 15 mg 4,18 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		MELOKSSIA tablete 7,5 mg	Pliva Ljubljana d.o.o.	da	V	20 x 7,5 mg 2,46 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		MELOKSSIA tablete 15 mg			VC	20 x 15 mg 4,33 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		MELOXAN 7,5 mg	GALEX, proizvodnja in promet s farmacevtski mi in drugimi proizvodi, d.d.	da	VC	20 x 7,5 mg 2,51 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		MELOXAN 15 mg				20 x 15 mg 4,33 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		MOVALIS 7,5 mg tablete	Boehringer Ingelheim International GmbH	da	VC	20 x 7,5 mg 2,51 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		MOVALIS 15 mg tablete				20 x 15 mg 4,33 EUR	7,5 – 15	7,5 – 15
		MOVALIS 15 mg svečke				V	6 x 15 mg 4,73 EUR	7,5 – 15
		M01AE01	ibuprofen	Ibuprofen Belupo 400 mg filmsko obložene tablet	Belupo d.o.o.	da	P	30 x 400 mg 2,34 EUR
Ibuprofen Belupo 600 mg filmsko obložene tablete	30 x 600 mg 2,72 EUR			1200-3200				1200-3200
M01AE02	naproksen	Nalgesin forte 550 mg filmsko obložene tablete	KRKA, tovarna zdravil, d. d.	da	P	10 x 550 mg 1,67 EUR	825 - 1650	550 – 1100
		Naprosyn filmsko obložene tablete 375 mg				50 x 375 mg 7,45 EUR	500 – 1500	375 – 1000
		Naprosyn gastrorezistentne tablete 500 mg				20 x 500mg 4,55 EUR	500 – 1500	375 – 1000
		Naprosyn peroralna suspenzija 125 mg/5 ml				100ml 2,35 EUR	500 – 1500	375 – 1000
M01AE03	ketoprofen	Ketonal 100 mg svečke	LEK farmacevtska družba, d.d.	da	P	12 x 100 mg 1,75 EUR	100 – 300	100 – 200
		Ketonal 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem				20 x 150mg 6,84 EUR	150 – 300	150
		Ketonal 50 mg trde kapsule				25 x 50 mg 2,00 EUR	150 – 200	150
		Ketonal forte 100 mg filmsko obložene tablete				20 x 100 mg 3,10 EUR	150 – 300	150
M01AH01	celekoksib	Celebrex 100 mg trde kapsule	Pfizer Luxembourg SARL	da	N	30 x 100 mg 12,12 EUR	2 x 100	200 – 400
		Celebrex 200 mg trde kapsule			V*	20 x 200 mg 16,08 EUR	2 x 100	200 – 400
M01AH02	rofecoxibum	VIOXX 12,5 mg tablete	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.	da	U	/	12,5 – 25	12,5 – 25
		VIOXX 25 mg tablete				/	12,5 – 25	12,5 – 25
M01AH03	valdekoksisib	Bextra 10 mg filmsko obložene tablete	Pharmacia- Pfizer EEIG	da	U	/	10 – 20	10 – 20
M01AH05	etorikoksib	ARCOXIA 90 mg filmsko obložene tablete	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.	da	N	28 x 90 mg 33,60 mg	90	90
M01AX17	nimesulid	AULIN 100 mg tablete	CSC Pharma d.o.o.	ne	V	30 x 100 mg 5,37 EUR	200	200
N02BA01	acetilsalicilna kislina	Aspirin 500 mg tablete	Bayer Pharma d. o. o.	da	N	20 x 500 mg 2,20 EUR	500 – 4000	500 – 4000
						50 x 500 mg 4,71 EUR		
		Aspinin direkt				10 x 500 mg 2,10 EUR		

P pozitivna lista; P* omejitev predpisovanja zdravil s pozitivne liste v breme OZZ; V vmesna lista; V* omejitev predpisovanja zdravil z vmesne liste v breme OZZ; PC pozitivna lista s seznama medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo; PC* pozitivna lista z omejitvijo predpisovanja s seznama medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo; VC vmesna lista s seznama medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo; VC* vmesna lista z omejitvijo predpisovanja s seznama medsebojno zamenljivih zdravil z najvišjo priznano vrednostjo; N nerazvrščeno; U ukinjeno dovoljenje za promet

3.9.2. Glukokortikoidi (GK):

Glukokortikoidi so zanesljivi, hitri in učinkoviti v nadzorovanju vnetja v sklepih pri RA in so še vedno najbolj učinkovita protivnetna in imunosupresivna zdravila (7). Njihova slabost pa so neželeni in nesprijemljivi neželeni učinki pri dolgotrajni uporabi visokih odmerkov in izguba učinkovitosti pri nižjih odmerkih (7).

V zdravljenju se teoretično lahko uporabljajo vsi glukokortikoidi razen hidrokortizona. Za intravensko in peroralno uporabo se največkrat uporablja metilprednizolon, ker nima izražene mineralokortikoidne aktivnosti (1).

Nizki odmerki peroralnih glukokortikoidov (< 10 mg prednisona dnevno oz. ekvivalent) in injekcije glukokortikoidov lokalno so zelo učinkoviti za lajšanje simptomov pri bolnikih z aktivnim RA (5). Intraartikularna aplikacija (IA), torej vbrizgavanje GK v sklepe ob močnem vnetju posameznega sklepa, se uporablja le kot dopolnilno zdravljenje RA (1,3).

Preglednica IV: Glavne značilnosti glukokortikoidov, ki se pri nas uporabljajo za zdravljenje RA (16)

ATC koda	Učinkovina	Lastniško ime	Imetnik dovoljenja za promet	Indikacija za RA	Razvrstitev zdravila po ZZS (33,34)	Cena pakiranja (33,34)	Začetni /vzdrževalni* odmerek na dan
H02AB01	betametazon	Flosteron suspenzija za injiciranje	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	da	N	ampula 5 x 7 mg/1ml 14,75 EUR	1- 2 ml IM 0,25 – 2 ml IA
H02AB02	deksametazon	Dexamethason Krka tablete 0,5 mg	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	da	N	10 x 0,5 mg 0,67 EUR	0,5 - 9 mg/ 0,5 – 3 mg
		Dexamethason Krka raztopina za injiciranje 4 mg/1 ml				ampula 25 x 4 mg/1ml 15,92 EUR	0,5 - 9 mg IV/IM 0,4 - 4 mg IA
H02AB04	metilprednizolon	Medrol 4 mg tablete	Pfizer Luxembourg SARL	da	P	30 x 4 mg 4,32 EUR	4 – 48 mg/ 4 mg
		Medrol 16 mg tablete				50 x 16 mg 26,59 EUR	4 – 48 mg/ 4 mg
		Solu-Medrol® 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje			N	1 x dvodelna viala (40 mg in 1 ml topila) 1,67 EUR	1, 2, 3 ali 4 dni po 1 mg/dan IV., ali 6 mesecev po 1 mg/mesec, i.vh.,
		Solu-Medrol® 125 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje				1 x dvodelna viala (125 mg in 2 ml topila) 7,05 EUR	
		Solu-Medrol® 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje				Viala 1 x 500 mg in viala s topilom 18,39 EUR	
		Solu-Medrol® 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje				Viala 1 x 1000 mg in viala s topilom 25,62 EUR	
H02AB08	triamcinolon	Kenalog tablete 4 mg	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	da	N	50 x 4 mg 8,79 EUR	4 - 32 mg/4 mg
		Kenalog suspenzija za injiciranje 40 mg/1 ml				ampula 5 x 40 mg/1ml 13,99 EUR	40 – 80 mg IM 20 – 60 mg IA

P pozitivna lista; N nerazvrščeno

*kadar je navedena le ena vrednost, sta začetni in vzdrževalni odmerek enaka.

Tradicionalno se uporablja majhne odmerke od 4 do 6 mg metilprednizolona na dan kot kratkotrajno premostitveno zdravljenje v obdobju, ko temeljna zdravila še ne učinkujejo, in sicer pri bolnikih, pri katerih z NSAID nismo dosegli zadovoljivega protibolečinskega in protivnetnega učinka (1,7). Poleg kombinirane terapije z DMARD se lahko GK uporabljajo tudi kot monoterapija, a različne smernice za zdravljenje RA tega ne priporočajo (5,18). Nekateri dokazi pa kažejo, da nizki odmerki GK upočasnjujejo okvaro sklepov, zato bi jim lahko tudi pripisali imunomodulirajoče delovanje (7,19).

Pri dolgotrajnem zdravljenju z GK se lahko razvije osteoporoza, zato je potrebno dodatno zaščitno zdravljenje (1,3). Poleg tega so pri dolgotrajnem zdravljenju z GK opazili še pojav hipertenzije, pridobitve teže, zadrževanje tekočine, hiperglikemijo, katarakte, prerazporeditev maščobe, izguba kalija, pogostejše okužbe, katabolizem mišic in kosti, pospešen razvoj ateroskleroze, zastoj rasti v otroški dobi, motnje spanja, spremembe obanašanja, izgube spomina,... (1,5,7). Višje odmerke GK se uporablja pri sočasni prizadetosti notranjih organov ali pri vaskulitisu ob RA (1,3).

3.9.3. *Imunomodulirajoča zdravila:*

Vsi bolniki z RA so kandidati za terapijo z imunomodulirajočimi zdravili, saj se okvara sklepov, kljub zdravljenju z NSAID in GK, nadaljuje in celo napreduje (5). Imunomodulirajoča zdravila imajo potencial, da zmanjšujejo in preprečijo okvare sklepov, ohranjajo integriteto in funkcijo sklepov, in konec koncev tudi zmanjšajo stroške zdravljenja in ohranjajo ekonomsko produktivnost bolnika z RA (5). Zaradi vpliva na aktivnost in potek RA se za imunomodulirajoča zdravila v strokovnih krogih pogosto uporablja tudi angleška okrajšava DMARD (disease modifying antirheumatic drugs).

Sicer so to učinkovita zdravila, a ne vedno, in s časom se lahko njihova učinkovitost manjša (17). Dodatno uporabo počasi delujočih imunomodulirajočih zdravil omejujejo tudi neželeni učinki, ki pogosto vodijo k zmanjševanju še učinkovitih odmerkov zdravil ali pa je zaradi njih potrebno prekiniti zdravljenje s temi zdravili (1,3). Ocenjuje se, da imajo DMARD zdravila pri 70 % bolnikov ustrezen oziroma zadovoljiv odziv (12).

Skupna značilnost DMARD zdravil je, da učinkujejo počasi, učinek je običajno dosežen šele 1 do 3 mesece po začetku zdravljenja. Mehanizem delovanja teh zdravil ni povsem pojasnjen, delujejo pa na različnih ravneh, s čimer lahko razlagamo ugoden učinek zdravljenja s kombiniranjem le-teh.(1)

Med najpogosteje uporabljena imunomodulirajoča zdravila pri nas spadajo metotreksat, leflunomid, antimalariki (npr. hidroksiklorokin in klorokin) in sulfasalazin, med manj pogosto uporabljena pa azatioprin, soli zlata in ciklosporin A (5). Metotreksat in leflunomid, ki sta najbolj uporabljeni imunomodulirajoči zdravili, učinkujeta nekoliko hitreje, saj je učinek zdravljenja včasih možno zaznati že po 14 dneh (1). Ameriške smernice za zdravljenje RA med imunomodulirajoča zdravila uvrščajo tudi biološka zdravila (5), lahko pa jih zaradi specifičnih lastnosti uvrstimo v samostojno skupino.

Preglednica V: Glavne značilnosti DMARD zdravil, ki se pri nas uporabljajo za zdravljenje RA (16)

ATC koda	Učinkovina	Lastniško ime	Imetnik dovoljenja za promet	Indikacija za RA	Razvrstitev zdravila po ZZS (33,34)	Cena pakiranja (33,34)	Nastop vidnega učinka (5)	Začetni / vzdrževalni odmerek na dan
A07EC01	sulfasalazin	Sulfasalazin Krka gastrorezistentne tablete 500 mg	KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto	Da	P	50 x 500 mg 6,78 EUR	1 - 3 mesece	500 mg/ 2-3 g na dan
L01BA01	metotreksat	METOTREKSAT ² Lederle ² 2,5 mg tablete	Wyeth Lederle Pharma GmbH	Da	N	30 x 2,5 mg 6,72 EUR	1 - 2 meseca	7,5 mg na teden / 5-20 mg na teden
		Methotrexat Ebewe 2,5 mg tablete	Ebewe Arzneimittel		P	50 x 2,5mg 11,20 EUR		
L04AA01	ciklosporin	Sandimmun Neoral 25 mg kapsule	Novartis Pharma GmbH	Da	P	50 x 25 mg 51,71 EUR	2 - 4 mesece	3 mg na kg teže/ 3-5 mg na kg telesne teže
		Sandimmun Neoral 50 mg kapsule				50 x 50 mg 102,72 EUR		
		Sandimmun Neoral 100 mg kapsule				50 x 100 mg 189,88 EUR		
		Sandimmun Neoral peroralna raztopina				50 ml (100 mg/1 ml) 189,88EUR		
L04AA13	leflunomid	Arava 10 mg filmsko obložene tablete	Sanofi-aventis Deutschland GmbH	Da	P	30 x 10 mg 64,99 EUR	1 - 3 mesece	3 dni: 100 mg/ 10-20 mg
		Arava 20 mg filmsko obložene tablete				30 x 20 mg 68,84 EUR		
		Arava 100 mg filmsko obložene tablete				3 x 100 mg 36,88 EUR		
L04AX01	azatioprin	IMURAN	GSK d.o.o.	Da	P	100 x 50mg 25,17 EUR	2 - 3 mesece	1-3 mg na kg telesne teže
M01CB03	avranofin	Auropan filmsko obložene tablete 3 mg	KRKA, tovarna zdravil, d.d.	Da	N	30 x 3 mg 15,60 EUR	4 - 6 mesecev	6 mg/ 6 - 9 mg
P01BA01	klorokin	/	/	/	N	/	2 - 6 mesecev	3 mg na kg telesne teže
P01BA02	hidroksiklorokin	/	/	/	N	/	2 - 6 mesecev	2x 200 mg

P pozitivna lista; N nerazvrščeno;

Metotreksat

Metotreksat se je začel uporabljati v zdravljenju RA sredi 80. let prejšnjega stoletja, sedaj pa je zdravilo izbire za zdravljenje RA (5,7,18). Razvili so ga kot anitmetabolit za zdravljenje raka, saj zavira sintezo DNA. Je antagonist folne kisline, saj kompetitivno

zavira encim dihidrofolat reduktazo in tako zmanjšuje znotrajcelično koncentracijo folne kisline, ki je vpletena v sintezo purinskih in pirimidinskih baz ter aminokislin (1,7). Verjetno tudi zavira klonsko ekspanzijo perifernih in sinovijskih limfocitov T in B ter sintezo interleukina-1 beta (1).

Pri zdravljenju RA se metotreksat uporablja v relativno nizkih odmerkih, običajno med 7,5 in 25 mg, enkrat tedensko peroralno ali intramuskularno. Ponavadi traja od 6 do 8 tednov do nastopa učinka.(7) Ob zdravljenju z metotreksatom je nujen reden laboratorijski nadzor hemograma, trombocitov, DKS, kreatinina, AST-ja, ALT-ja ter albuminov enkrat na mesec prvih 6 mesecev nato na 1–2 meseca (1).

Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, neješčnost, stomatitis, alopecija, glavobol in tveganje za okužbe, ki jih ublažimo z dodatkom folne kisline v odmerku 5 do 10 mg enkrat na teden, dan po zaužitju metotreksata. Dodatek folne kisline popravi tudi megaloblastno anemijo, ki lahko napoveduje toksični učinek na kostni mozeg.(1) Pri hematoloških odklonih, kot so: levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, pa je potrebno takoj zmanjšati odmerek ali ukiniti zdravljenje. Najpomembnejši neželeni učinki so hepatotoksičnost, toksično delovanje na kostni mozeg ter pnevmonitis (18).

Pomembnejše interakcije z metotreksatom so opazili pri trimetoprim-sulfametoksazolu, kjer prihaja do aditivnega antifolatnega učinka, zato je ob zdravljenju z metotreksatom odsvetovano sočasno zdravljenje okužbe sečil z njim. Pri bolnikih s KOPB, ki prejemajo teofilin, je v primeru sočasnega zdravljenja z metotreksatom potrebno skrbneje spremljati raven teofilina, zaradi zmanjšane očistka teofilina. (1)

Leflunomid

Leflunomid se uporablja kot peroralna terapija za zdravljenje aktivnega RA že od leta 1988. Kemijsko je derivat izoksazola, sicer pa je predzdravilo aktivnega metabolita malononitrilamida.(7) Leflunomid zavira encim dihidroorotatno dehidrogenazo in s tem tudi sintezo pirimidina. To ima za posledico različne antiproliferativne in protivnetne učinke, s čimer zavira limfocitno proliferacijo.(1,7)

Zdravljenje z leflunomidom se začne s 100 mg peroralno na dan prve tri dni, vzdrževalni dnevni odmerek pa je 20 mg (1,7). Ponavadi traja od 6 do 8 tednov do nastopa učinka (7). Njegova značilnost je zelo dolga razpolovna doba 15 dni, zato moramo v primeru pomembnejših neželenih učinkov leflunomid aktivno izplavljati 4 dni z aktivnim ogljem 50 g na 6 ur, pred načrtovano nosečnostjo pa izplavljanje traja 11 dni s holestiraminom 8 g

trikrat na dan (1,7). Ob zdravljenju z leflunomidom je nujen reden laboratorijski nadzor hemograma, trombocitov, DKS, kreatinina, AST-ja, ALT-ja ter albuminov enkrat na mesec prvih 6 mesecev nato na 1–2 meseca (1).

Neželeni učinki pri zdravljenju z leflunomidom so večinoma blagi in reverzibilni: hujšanje, alopecija, kožne spremembe, visok krvni pritisk, slabost in diareja. Leflunomid je tudi hepatotoksičen in toksičen na kostni mozeg, povzroča pa lahko pancitopenijo, nevtropenijo in trombocitopenijo. (1,18)

Interakcije z leflunomidom so opazili pri rifampicinu, ki zveča koncentracijo aktivnega presnovka leflunomida do 40 %, zato je ob sočasnem jemanju potrebno prilagoditi odmerek leflunomida. Previdnost je potrebna tudi pri sočasnem zdravljenju z varfarinom (1).

Sulfasalazin

Sulfasalazin je prvo DMARD zdravilo specifično narejeno za zdravljenje RA, saj so ga leta 1938 sintetizirali iz antibiotika sulfapiridina in 5-aminosalicilne kisline, ki pa ima protivnetno delovanje. Tako so želeli združiti obe delovanji, za kateri so domnevali, da sta potrebni pri zdravljenju RA.(7) Protivnetno in imunomodulatorno delovanje sicer ni v celoti pojasnjeno, poteka pa preko inhibicije izločanja vnetnih citokinov in zavore aktivacije makrofagov ter spodbujanja apoptoze limfocitov T (1).

Začetni dnevni odmerek sulfasalazina je dvakrat 500 mg prvih 14 dni, nato pa je običajni dnevni odmerek 2000 do 3000 mg dvakrat na dan (1,7). Učinkovati začne v 2 do 3 mesecih (7).

Zaradi možnega toksičnega učinka sulfasalazina na kostni mozeg je ob zdravljenju z njim nujen reden laboratorijski nadzor hemograma, trombocitov in DKS-ja prve 3 mesece na 2 do 4 tedne, nato pa na 3 mesece (1).

Med pogostejše neželene učinke sulfasalazina sodijo slabost in bruhanje, diareja, hepatotoksičnost, bolečine v želodcu, zvišana telesna temperatura, kožni izpuščaji, fotosenzitivnost in glavobol (1,18).

Interakcije s sulfasalazinom so opazili pri sočasnem zdravljenju z azatioprinom, zato je le-to odsvetovano (1).

Antimalariki

Hidroksiklorokin in klorokin sta tisti dve učinkovini, ki se uporabljata tudi za zdravljenje RA (1,7). Hidroksiklorokin se uporablja bolj pogosto, saj ga bolniki bolje prenašajo, a je manj učinkovit kot klorokin (7). Natančen mehanizem njihovega delovanja na celični ravni ni znan. Vplivajo na delovanje lizosomov in na procesiranje antigena v imunsko kompetentnih celicah.(1)

Običajni dnevni odmerek klorokina je 250 mg in hidroksiklorokina 200 mg na dan. Učinek zdravljenja se pokaže v 2 do 4 mesecih. Pri tem laboratorijski nadzor ni potreben, vendar pa so zaradi možnega razvoja retinopatije nujni redni pregledi pri okulistu. (1)

Pogostejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo, so retinopatija, slabost, bruhanje, bolečine v želodcu, diareja, kožne spremembe in hiperpigmentacija, izguba apetita, glavobol, hematološki odkloni, periferna nevropatija (1,18).

Interakcije antimalarikov so opazili pri antacidih, ki zmanjšajo resorpcijo antimalarikov. Antimalariki pa nasprotujejo učinku antikonvulzivov ter amiodarona. Poleg tega tudi kajenje zmanjšuje učinkovitost antimalarika.(1)

Soli zlata, azatioprin in ciklosporin A

Soli zlata oz. avranofin so bila zlati standard za zdravljenje RA vse do pričetka zdravljenja z metotreksatom (7). Delujejo protivnetno in imunomodulatorno preko vplivanja na lizosomske encime, fagocitozo polimorfonuklearnih celic, monocitov in makrofagov (1).

Azatioprin deluje imunosupresivno in se redko uporablja za zdravljenje RA (1,5). Aktivna učinkovina je njegov presnovek 6-merkaptopurin, ki se namesto purinskih nukleotidov vgrajuje v DNK in RNK (1). Ciklosporin A pa svoje imunomodulatorno delovanje dosega preko inhibicije aktivacije limfocitov T (1). Njegova uporaba je omejena zaradi neželenih učinkov, zlasti hipertenzije in od odmerka odvisnega zmanjšanja ledvične funkcije (5).

4. BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE RA

4.1. *Razdelitev bioloških zdravil (24)*

Biološka zdravila razdelimo na tradicionalna biološka zdravila in sodobna biološka zdravila. Med tradicionalna uvrščamo zdravila pridobljena z izolacijo učinkovine, to so učinkovine iz rastlin, živali in človeške krvi, in zdravila pridobljene s klasično biotehnologijo, to so antibiotiki in steroidi. Sodobna biološka zdravila pa so pridobljena predvsem s pomočjo rekombinantne tehnologije DNA oz. s hibridomsko tehnologijo.

Biološka zdravila lahko razdelimo tudi na pet večjih razredov:

- Biološka zdravila, pridobljena z izolacijo (naravni človeški in živalski hormoni, učinkovine pridobljene iz rastlin in živali, krvni proizvodi in klasična cepiva)
- Biološka zdravila, pridobljena s sintezo (sintezni peptidi, ki jih uvrščamo med biološka zdravila zaradi same zgradbe učinkovine in zaradi področij zdravljenj)
- Genska zdravila (terapevtski geni, vnešeni z virusnim ali nevirusnim sistemom, učinkovine RNAi, ribozimi, protismiselne molekule DNA)
- Monoklonska protitelesa (mišja protitelesa, proizvedena s hibridomsko biotehnologijo, ki se prvenstveno uporabljajo v diagnostične namene)
- Rekombinanta biološka zdravila oz. biotehnološka zdravila (največja skupina sodobnih bioloških zdravil, kamor spadajo učinkovine kot npr.: rekombinantni eritropoetin, rekombinanti rastni hormon, rekombinantni inzulin, rekombinantni filgrastim, rekombinantna monoklonska protitelesa in rekombinanta cepiva.)

4.2. *Biotehnološka zdravila (BTZ) za zdravljenje RA*

To so najnovejša zdravila za zdravljenje RA, ki na različne načine blokirajo TNF-alfa ter zdravilo, ki blokira delovanje IL-1. Učinkujejo hitro, tudi že v nekaj dneh, pri tem pa učinkovito zmanjšajo znake bolezni, preprečujejo pa tudi napredovanje erozivnih sprememb (1). Neželeni učinki so navadno blagi, le izjemoma lahko pride tudi do hujših zapletov, npr. do anafilaktične reakcije (1). Možne so nekoliko pogostejše oportunistične okužbe, lahko pa pride tudi do aktivacije latentne tuberkuloze, ki se običajno pojavi po 3 mesecih od začetka zdravljenja (1,12). BTZ za zdravljenje RA so indicirana po trenutno

veljavnih merilih, v primeru nezadovoljivega zdravljenja z imunomodulirajočimi zdravili ali pri KI za njihovo uporabo. (1)

V času izvajanja modela izbire bolnikov za zdravljenje RA z BTZ v Sloveniji je bila pri nas na voljo tako imenovana "prva generacija" biotehnoloških zdravil za zdravljenje RA, kamor spadajo TNF-alfa-antagonisti (adalimumab, etanercept, infliksimab) in antagonist interlevkinskega IL-1 receptorja (anakinra) (9,20).

Od leta 2006 naprej pa se je pojavila "nova generacija" BTZ za zdravljenje RA, ki pa imajo ožjo indikacijo v primerjavi s "prvo generacijo". Indicirani so v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje zelo aktivnega RA pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom ali intoleranco na zdravljenje z drugimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, vključno z vsaj enim dejavnikom tumorske nekroze (TNF) (9). Sem spadajo abatacept, rituksimab in tocilizumab (20).

V Sloveniji ima trenutno dovoljenje za promet 6 BZ za zdravljenje RA, ki jih uvrščamo med rekombinantna oz. biotehnološka zdravila (9). Adalimumab, infliksimab in rituksimab so po svoji strukturi terapevtska monoklonska protitelesa, medtem ko abatacept, anakinra in etanercept spadajo med zaviralce interlevkinov (24). Na Japonskem je aprila 2006 Chugai/Roche vložil dokumentacijo za regulatorno odobritev za novo indikacijo biološkega zdravila Tocilizumab (Actemra®) za zdravljenje RA, v Evropi in ZDA pa naj bi to nameraval storiti v zadnjem četrtletju leta 2007 (6,9,20). Tocilizumab, ki je usmerjen proti IL-6 receptorju, spada tudi med terapevtska monoklonska protitelesa (6). Vsa ta zdravila po ATC klasifikaciji spadajo v anatomsko skupino L – Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, ter v terapevtsko-farmakološko-kemično podskupino z ATC oznako L04AA: Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti.

4.2.1. Zaviralci interlevkinov za zdravljenje RA

Interlevkini so vrsta polipeptidnih efektorskih celic, ki spadajo v širšo skupino citokinov. So hormonom podobne snovi, a delujejo izven klasičnega endokrinega sistema in so ključne za pravilno delovanje celic. (25) Abatacept je kostimulativni modulator limocitov T, ki posledično zmanjša izločanje citokinov TNF- α , IFN- α in IL-2, etanercept je zaviralec TNF, medtem ko je anakinra zaviralec IL-1 (24). TNF in IL-1 inducirata kljub njunim strukturnim razlikam in različnim receptorjem široko paleto prekrivajočih se bioloških učinkov. Spodbudita delovanje transkripcijskih dejavnikov NF- κ B in AP-1. Posledica je

večja sinteza ciklooksigenaze in kasneje prostaglandinov, ki so ključni za vnetje pri RA. (12)

Dejavnik tumorske nekroze (TNF) so leta 1975 odkrili in poimenovali Carswell in sodelavci, ko so s tem izoliranim citotoksinom selektivno povzročili nekrozo tumorskih celic in tumorskih celičnih linij in vitro. (25) Obstaja v dveh oblikah; TNF- α večinoma izdelujejo aktivirani makrofagi, medtem ko njegov sorodni citokin TNF- β , ki ga imenujemo tudi limfotoksin alfa oz. LT- α , izločajo aktivirani limfociti. Oba delujeta preko istih receptorjev in imata podobne učinke, toda pri tem sprožita različne učinke glede na vrsto celic, na katero delujeta. V celicah lahko izzove ta celično smrt. Vplivata na hematopoezo, saj na eritroidno celično vrsto delujeta zaviralno, medtem ko mieloidno vrsto celic pri deljenju spodbujata. TNF tudi ojača protitumorno in protibakterijsko delovanje monocitov in makrofagov, poveča izločanje trombocite aktivirajočega dejavnika (PAF) s stimulacijo perifernih makrofagov, dodatno inducira IL-1, IL-6, makrofage-stimulirajoči dejavnik (M-CSF) in granulocite-makrofage-stimulirajoči dejavnik (GM-CSF) ter lastno sintezo, stimulira pa tudi kemotaktično delovanje endotelijskih celic in makrofagov. Preko vpliva na makrofage ima tudi imunoojačevalne lastnosti. Je glavni posrednik akutnega vnetnega odziva na po Gramu negativne bakterije in drugih infektivnih mikrobov, pri višjih koncentracijah pa deluje kot endogeni pirogen in sproži nastajanje proteinov akutne faze vnetnega procesa v hepatocitih. Če je količina TNF zadostna dalj časa, povzroči metabolične spremembe, posledično se zmanjša občutek lakote, z zaviranjem sinteze lipoprotein-lipaze pa se tudi zmanjšuje telesna masa. Ta pojav imenujemo kaheksija, drugo ime za TNF pa je tako kahektin. TNF poleg ostalih citokinov sodeluje pri nastanku simptomov septičnega šoka, saj zavira kontraktilnost miokarda in zniža tonus gladkih mišic žil, tako da pade krvni tlak, poleg tega pa še pospešuje strjevanje krvi s spodbujanjem sinteze tkivnega dejavnika in zaviranjem tvorbe trombomodulina. (25) Interleukin 1 (IL-1) je pleiotropen citokin, ki ga tvorijo večinoma monociti. Zaradi njegovega delovanja so ga poimenovali tudi dejavnik aktivacije limfocitov (LAF), saj so monojedrski fagociti z njimi povzročili z mitogenom spodbujeno deljenje timocitov. Najprej so uspeli ločiti dve različni molekuli IL-1 in sicer IL-1 α in IL-1 β , pozneje pa so odkrili še IL-1ra, ki je antagonist receptorja za IL-1, saj se veže na receptor, a nima intrinzične aktivnosti. IL-1 α in IL-1 β v splošnem aktivirata celice in jih pripravita za drugi dražljaj. Na ta način pomaga IL-1 pri aktivaciji limfocitov T z antigenom in spodbudi deljenje hematopoetskih izvornih celic. V celicah izzove sintezo drugotnih dejavnikov

(GM-CSF, IL-2, IL-6, IL-8 in TNF- α), ki spodbudijo celice (endotelijske celice, fibroblaste, limfocite in makrofage/monocite) k deljenju ali diferenciaciji. IL-1 deluje tudi na izražanje adhezijskih molekul, pri hepatocitih vodi do sinteze proteinov akutne faze, v manjših koncentracijah spodbudi osteoblaste k deljenju in povečani tvorbi kolagena, v večjih koncentracijah pa povzroči resorpcijo kosti. (25)

Etanercept

Od februarja 2000 je etanercept pod lastniškim imenom Enbrel® registriran v EU (27). Ima ATC oznako L04AA11.

Etanercept je rekombinantni fuzijski protein receptorja za dejavnik tumorske nekroze in fragmenta Fc imunoglobulina, pridobljen z rekombinantno DNA tehnologijo na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. Kot celota je etanercept povsem človeški dimerni fuzijski protein, ustvarjen z genskim inženirstvom s spajanjem zunajceličnega vezalnega predela receptorja-2 za tumorje nekrotizirajoči dejavnik (TNFR2/p75) in Fc predela humanega imunoglobulina IgG1. (27) Zaradi svoje zgradbe posnema protitelo (25).

Etanercept spada v skupino antagonistov TNF, saj se veže na topna TNF- α in TNF- β in ju nevtralizira ter tako zmanjša njuno delovanje. Onemogoči jima, da bi se vezala na celične receptorje in izzvala učinek, saj ima do obeh TNF celo večjo afiniteto kot naravni receptorji, ki so monomerni. (25)

Indiciran je za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega RA pri odraslih v kombinaciji z MTX ali kot monoterapija pri hudo aktivnem RA. Poleg tega je še indiciran za poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in psoriarzo v plakih. Enbrel je na voljo v jakostih 25 in 50 mg. (27) Aplicira se podkožno z injekcijo, dvakrat tedensko 25 mg ali pa enkrat tedensko 50 mg, pri čemer hospitalizacija ni potrebna. (25)

Anakinra

Anakinra z lastniškim imenom Kineret® je v EU registrirana za zdravljenje RA od marca 2002. Njena ATC oznaka je L04AA14. (28)

Anakinra je rekombinantni antagonist receptorja za interlevkin 1, ki dobro posnema človeški protein. Pridobljena je s klasičnim gojenjem E. Coli, transformirane z genom za človeški IL-1ra. Ta ekspresijski sistem določa, da anakinra ni glikozilirana. Od nativnega človeškega proteina se razlikuje le po dodanem metioninu na N-koncu, kar je spontana

posledica sinteze v bakterijah, saj le-te pri sintezi proteinov dodajo končni metionin kot vodilno aminokislino. (25)

Deluje tako, da nevtralizira biološko aktivnost IL-1 α in IL-1 β s kompetitivno inhibicijo njune vezave na receptor za IL-1 tipa I (IL-1RI). IL-1 je ključni vnetje pospešujoči citokin, ki posreduje številne celične odzive, med drugimi tudi tiste, ki so pomembni pri sinovialnem vnetju. (25,28) IL-1 najdemo v plazmi in sinovialni tekočini bolnikov z revmatoidnim artritisom. Poročali so o korelaciji med koncentracijami IL-1 v plazmi in aktivnostjo bolezni. Anakinra zavira odzive, ki jih izzove IL-1 in vitro, med drugim indukcijo tvorbe dušikovega oksida in prostaglandina E2 in/ali kolagenaze v sinovialnih celicah, fibroblastih in hondrocitih. (25)

Indicirana je za zdravljenje znakov in simptomov RA v kombinaciji z metotreksatom pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat sam. Priporočeno jemanje je 100 mg enkrat na dan s subkutano injekcijo, vsak dan približno ob istem času (28).

Abatacept

Abatacept z lastniškim imenom Orenia® je od maja 2007 registriran za zdravljenje RA v EU (22,26). Pri tem je dobil ATC oznako L04AA24.

Je glikoziliran fuzijski protein citotoksičnega z limfociti T povezanega antigena 4 in fragmenta Ig G1, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (20,26).

Abatacept je prvi predstavnik novega razreda učinkovin za zdravljenje avtoimunskih obolenj, ki se imenujejo kostimulativni modulatorji limfocitov T. Pri svojem delovanju izkoriščajo kostimulativni mehanizem, ki je znan pri delovanju imunske sinapse kot sekundarni signal. Prvi signal nastane med povezavo antigena, ki je na antigen predstavitveni celici, in membranskim receptorjem limfocita T, s čimer se zagotovi specifičnost imunskega sistema. Sekundarni signal nastane med molekulo B7 na antigen predstavitveni celici in med molekulo CD-28 na limfocitu T. Brez sekundarnega signala ostanejo limfociti T neaktivni. Abatacept, ki ima 20-krat večjo afiniteto do liganda B7 kot molekula CD28, tako z zasedbo molekul B7 abatacept prepreči popolno aktivacijo limfocitov T, kar se pogosto dogaja pri bolnikih z RA. Aktivirane limfocite T namreč najdemo v sinovijski raztopini pri bolnikih z RA. Abatacept pa z zaviranjem polne aktivacije pri limfocitih T zmajša njihovo deljenje ter izločanje citokinov TNF- α , interferona α (IFN- α) in IL-2 (25).

Indiciran je za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega RA pri odraslih bolnikih v kombinaciji z metotreksatom (MTX) po neuspešnem zdravljenju z zaviralcem TNF (26). Zdravilo, 250 mg abatacepta, se nahaja v viali, aplicira pa se v obliki 30 minutne intravenske infuzije. Po začetni aplikaciji mora bolnik abatacept prejeti 2 in 4 tedne po prvem infundiranju, nato pa na vsake 4 tedne. Odmerjanje je prilagojeno masi bolnika; do 60 kg težek bolnik prejme 250-miligramski odmerek, 750-miligramski odmerek prejme od 60 kg do 100 kg težek bolnik, nad 100 kg težek bolnik pa prejme 1000-miligramski odmerek. (26)

4.2.2. *Terapevtska monoklonska protitelesa za zdravljenje RA*

Terapevtska monoklonska protitelesa predstavljajo najhitreje rastočo skupino novih bioloških zdravil z dovoljenjem za promet, pomemben delež pa imajo tudi med biološkimi zdravili, ki so še na stopnji razvoja. Za uporabo v terapevtske namene je ključna lastnost monoklonskih protiteles specifično prepoznavanje in vezava vezavnega mesta (epitopa) na antigen ali tarčni molekuli, kar omogoča ciljano zdravljenje. Poliklonski imunski odziv sicer zagotavlja uspešen odgovor organizma na vdor mikroorganizmov, vendar pa so za uporabo v diagnostične in terapevtske namene bolj primerna protitelesa, pridobljena iz enega samega klona limfocita B – monoklonska protitelesa. Njihova prednost je ravno specifičnost ter možnost pridobivanja v neomejenih količinah in vitro. (29)

Na biološko aktivnost terapevtskih monoklonskih protiteles vpliva izvor oziroma način priprave molekul (mišja, himerna, humanizirana in človeška protitelesa ter fragmenti), razred, podrazred, afiniteta, specifičnost za tarčni antigen in avidnost protitelesa ter odmerki in način vnosa terapevtika. Visoka afiniteta protiteles omogoča uporabo nižjih terapevtskih odmerkov, kar pa vpliva tudi na ceno zdravljenja. Izvor in tehnologija priprave monoklonskih protiteles vplivata tudi na imunogenost molekul. Stopnja imunogenosti, z izjemo mišjih protiteles, je pri ostalih skupinah terapevtskih protiteles tako med 5 in 10 %. (29)

Infliksimab in rituksimab sta po svoji strukturi himerni monoklonski protitelesi, tocilizumab je humanizirano, adalimumab pa humano oz. človeško monoklonsko protitelo (6, 30, 31, 32).

Infliksimumab

Infliksimumab z lastniškim imenom Remicade® je v EU registriran za zdravljenje RA od avgusta 1999. Njegova ATC oznaka je L04AA12. (30)

Infliksimumab je na voljo v viali, ki vsebuje 100 mg infliksimumaba, himernega mišje/humanega monoklonskega protitelesa IgG1, pridobljenega iz rekombinantne celične linije, gojene s kontinuirno perfuzijo (20,30). Pridobivajo ga s himerizacijo mišjih protiteles, pri čemer zamenjajo konstantna področja lahke in težke verige mišjega protitelesa z ustreznimi področji človeškega protitelesa. Pri njihovi pripravi uporabljajo konstantna področja različnih podrazredov človeških IgG. (27)

Deluje tako, da se veže na topno in membransko vezano TNF- α in tako nevtralizira njegovo biološko delovanje, ne deluje pa na limfotoksin TNF- β . (20,30)

Indiciran je za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega RA pri odraslih v kombinaciji z MTX ali kot monoterapija pri hudo aktivnem RA. Ostale indikacije za zdravljenje z infliksimumabom so še: kronova bolezen pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ulcerozni kolitis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis in psoriza. Odmerek 3 mg/kg infliksimumaba se daje v obliki intravenske infuzije v času 2 ur. To se ponovi po 2 in 6 tednih po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov.(30)

Rituksimumab

Od leta 2006 je v Evropi za zdravljenje RA registriran tudi rituksimumab z lastniškim imenom Mabthera® in ATC oznako L01XC02 (32).

Po zgradbi je himerno mišje/humano monoklonsko protitelo Ig G1, ki je usmerjeno proti CD20 (32). Specifično se veže na CD20, membranski protein lokaliziran na limfocitih B in povzroči celično smrt z apoptozo (27).

Indiciran je v kombinaciji z metotreksatom za zdravljenje odraslih bolnikov z zelo aktivnim RA, ki pa niso zadostno odgovorili na zdravljenje z zaviralcem TNF. Poleg tega je indiciran še za zdravljenje ne-Hodgkinov limfoma. Cikel zdravljenja z rituksimumabom je sestavljen iz dveh 1000-mg intravenskih infuzij in sicer je priporočeni odmerek 1000 mg z intravensko infuzijo, čemur sledi druga intravenska infuzija 1000 mg dva tedna pozneje. (32)

Adalimumab

Adalimumab z lastniškim imenom Humira® je od septembra 2003 registriran za zdravljenje RA v EU. Njegova ATC oznaka je L04AA17. (31)

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo Ig G1, ki se specifično veže na topno in membransko TNF in nevtralizira njeno biološko delovanje, ker zavre njeno interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic. Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov. (27,31)

Adalimumab je prvo človeško protitelo, pridobljeno s tehnologijo fagnega prikaza, ki so ga pridobili z načrtovano selekcijo z uporabo mišjega monoklonskega protitelesa (27). Indiciran je za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega RA pri odraslih v kombinaciji z MTX ali kot monoterapija pri hudo aktivnem RA. Ostale indikacije za zdravljenje z adalimumabom so kronova bolezen pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ulcerozni kolitis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis in psoriaza. (31) Priporočeni odmerek za odrasle bolnike z RA je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji.

Tocilizumab

Na Japonskem je aprila 2006 Chugai/Roche vložil dokumentacijo za regulatorno odobritev za novo indikacijo biološkega zdravila Tocilizumab (Actemra®) za zdravljenje RA, v Evropi in ZDA pa naj bi to nameraval storiti v zadnjem četrletju leta 2007 (9, 20, 6). Je intravensko rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo usmerjeno proti IL-6 receptorju. Dobilo naj bi indikacije za zdravljenje RA kot monoterapija in v kombinaciji z DMARD ali metotreksatom ter za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa.(6) Zdravilo naj bi se dajalo v obliki intravenske infuzije 4 do 8mg/kg enkrat vsake 4 tedne (20).

4.3. Glavne značilnosti BTZ za zdravljenje RA

Biotehnološka zdravila z indikacijo za zdravljenje RA, ki so v uporabi po svetu, so predstavljena v Preglednica VI.

Preglednica VI: Glavne značilnosti BTZ indiciranih za zdravljenje RA

zdravilo	Abatacept	Adalimumab	Anakinra	Etanercept	Infliksimumab	Rituksimumab	Tocilizumab
lastniško ime	Orencia [®]	Humira [®]	Kineret [®]	Enbrel [®]	Remicade [®]	Mabthera [®]	Actemra [®]
proizvajalec (6,22)	Bristol-Myers Squibb	Abbot	Amgen	Wyeth	Centocor	Genetech	Chugai/Roche
ATC oznaka	L04AA24	L04AA17	L04AA14	L04AA11	L04AA12	L01XC02	/
Leto registracije za RA (26,27, 28,30,31,32)	maj 2007	september 2003	marec 2002	februar 2000	avgust 1999	2006	/*
značilnosti (6,20,25,27)	rekombinantni fuzijski protein citotoksičnega z limfociti T povezanega antigena 4 in fragmenta Ig G1	rekombinantno humano monoklonsko protitelo Ig G1	rekombinantni antagonist receptorja za interleukin 1	rekombinantni fuzijski protein receptorja za dejavnik tumorske nekroze in fragmenta Fc Ig	himerno mišje/humano monoklonsko protitelo Ig G1	himerno mišje/humano monoklonsko protitelo Ig G1	Humanizirano monoklonsko protitelo
mehanizem delovanja (6,20,26,27,28, 30,31,32)	vezava na CD-80 in CD-86 ter onemogočanje vezave na CD-28 prepreči polno vzdraženje T limfocitov	vezava na topno in membransko vezano TNF α , tako nevtralizira njegovo biološko delovanje	kompetitivno inhibira vezavo IL-1 α in IL-1 β na receptor za IL-1RI, tako nevtralizira njuno biološko aktivnost	vezava na topno TNF α in TNF β	vezava na topno in membransko vezano TNF α , tako nevtralizira njegovo biološko delovanje	vezava na antigen CD-20, ki je lokaliziran na limfocitih B	usmerjeno proti IL-6 receptorju
indikacija za RA (6,26,27,28,30, 31,32)	v kombinaciji z MTX po neuspešnem zdravljenju z zaviralcem TNF	kot monoterapija ali v kombinaciji z MTX	v kombinaciji z MTX	kot monoterapija ali v kombinaciji z MTX	kot monoterapija ali v kombinaciji z MTX	v kombinaciji z MTX	kot monoterapija ali v kombinaciji z MTX
druge indikacije (6,26,27,28,30, 31,32)	brez	kronova bolezen pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ulcerozni kolitis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, psoriza.	Brez	poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriza v plakih	kronova bolezen pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ulcerozni kolitis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, psoriza	ne-Hodgkinov limfom	Juvenilni idiopatski artritis
začetek delovanja (22)	≥ 15 dni	1-14 dni	7 – 21 dni	1-28 dni	7 – 14 dni	21 – 288 dni	/
razpolovni čas (22)	8 – 25 dni	10 – 18 dni	7 – 8 ur	4,8 dni	9,8 dni	3 – 4 dni	/
farmacevtska oblika (6,10)	infuzija	injekcija	injekcija	injekcija	infuzija	infuzija	Infuzija
administracija (6,10)	intravenska	subkutana	subkutana	subkutana	intravenska	intravenska	Intravenska
odmerek (6,10)	prvi odmerek 10 mg/kg telesne mase, ponovitev čez 2 in 4 tedne, ter potem vsake 4 tedne	40 mg vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji, maks. 40 mg na teden	100 mg vsak dan ob približno isti uri	25 mg zdravila dvakrat na teden., alternativa je 50 mg enkrat na teden	infuzija v času 2 ur, 3 mg/kg telesne mase ponovitev čez 2 in 6 tednov, potem pa na vsakih 8 tednov	1000 mg na dan 1 in dan 15, se lahko ponovi na vsakih 6 – 9 mesecev	4 do 8mg/kg enkrat vsake 4 Tedne
razvrstitev zdravila po ZZS (33,34)	N	p*	p*	p*	N	N	N
cena pakiranja v € v januarju 2008 (33,34)	/	2 x 40 mg razt.v inj.brizgi 1.299,48 EUR	28 x 100 mg inj. brizga 0,67 ml (150 mg/ml) 953,48 EUR	4 x 25 mg/ml prašek v vehikel za inj.razt. 568,44 EUR 4 x 50 mg inj.razt. v brizgi 1.138,14 EUR	/	/	/

* aprila 2006 vložena dokumentacija za regulatorno odobritev za novo indikacijo za zdravljenje RA na Japonskem, v Evropi in ZDA načrtovana v zadnjem četrtletju leta 2007 (6,9,20).

Učinkovitost

Za BTZ za zdravljenje RA je na začetku veljalo, da so dobro učinkovita in da skoraj nimajo resnih neželenih učinkov. Vendar vsi bolniki ne odreagirajo na zdravljenje z BTZ, saj je le-to delno uspešno pri 20 % bolnikov in uspešno pri 20 % bolnikov (7). Zadnje meta-analize so pokazale, da se TNF- α antagonisti med sabo ne razlikujejo v učinkovitosti, so pa TNF- α antagonisti učinkovitejši od anakinre (22,23).

Neželeni učinki

Reaktivacija tuberkuloze je verjetno najpomembnejša okužba, povezana z zdravljenjem z TNF- α antagonisti. Običajno izbruhne po treh mesecih zdravljenja, pogostejša pa je zunajpljučna lokalizacija bolezni z neznačilno klinično sliko. Pred pričetkom zdravljenja je zato potrebno izključiti latentno tuberkulozno okužbo, kar storijo s skrbno anamnezo, kliničnim pregledom, slikanjem pljuč in Mantouxovim testom. Zaviralce TNF-alfa povezujejo s pogostejšim razvojem limfoma pri bolnikih z RA, a je pojavnost limfoma pri nezdravljenih bolnikih z RA večja kot med splošno populacijo. (1,7) Tako obstajajo nasprotujoči podatki glede povečanega tveganja za razvoj limfoma in rakastih tvorb pri zdravljenju RA z anti-TNF terapijo. ()

Med zdravljenjem z zaviralci TNF-alfa se lahko tvorijo številna protitelesa, ne le nevtralizirajoča (usmerjena proti sami učinkovini), ampak tudi avtoprotitelesa, katerih pomen še ni povsem pojasnjen. Lupus, povzročen s temi zdravili, se razvije zelo redko. Opisani so primeri poslabšanja prej umirjene multiple skleroze in pojav nove demielinizirajoče bolezni ob zdravljenju s temi zdravili. Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem. Pogosti neželeni učinki so le lokalne reakcije na mestu aplikacije. Redki neželeni učinki pa so okužbe, maligne bolezni, optični nevritis, eksacerbacija umirjene multiple skleroze, aplastična anemija, lupus in hepatotoksičnost. (1,11)

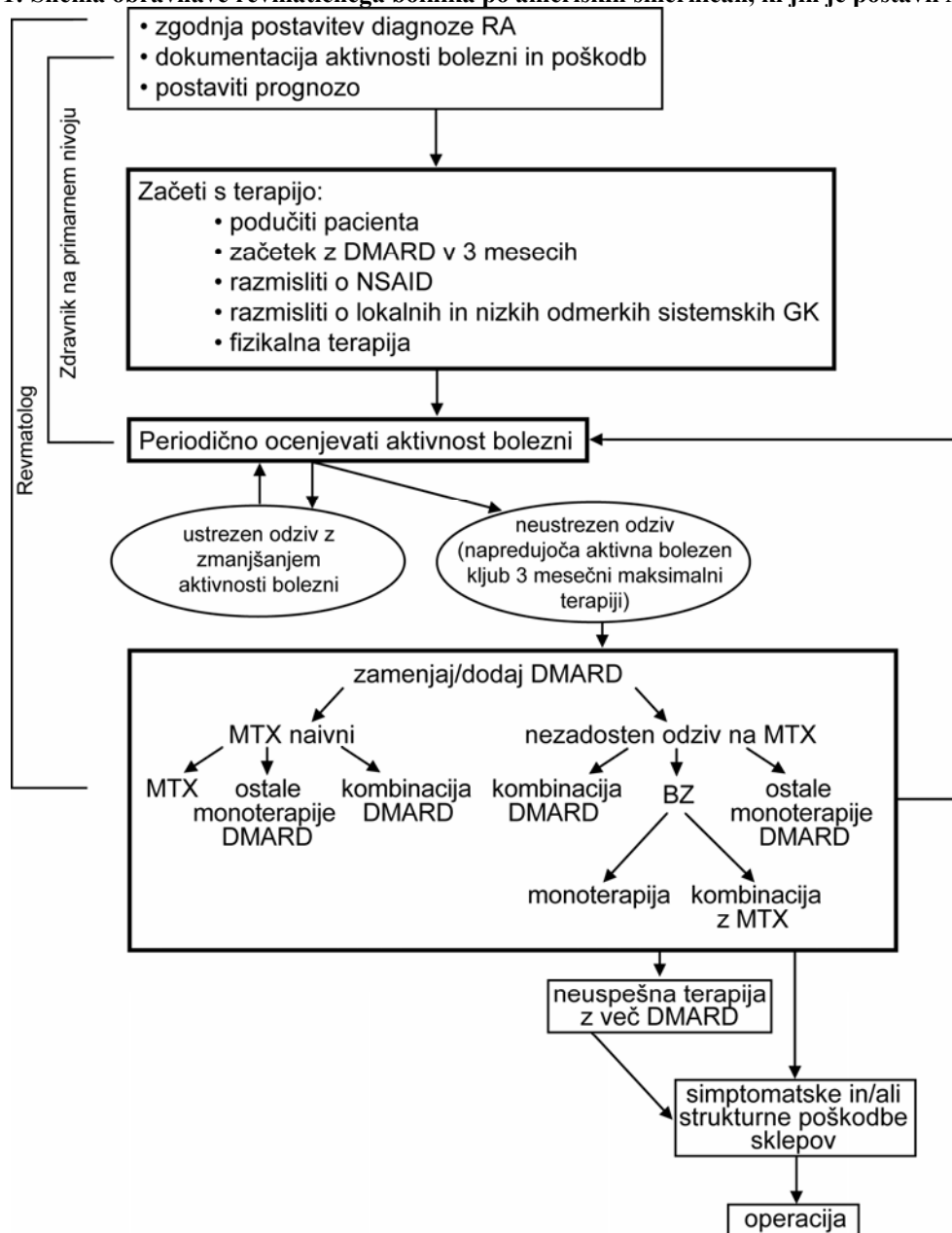
Pri zaviralcu receptorja IL-1 je najpogostejši neželeni učinek kožna reakcija na mestu vboda, ki je običajno blaga in izzveni v nekaj tednih. Pogostejše so tudi okužbe, predvsem bakterijske. Zaradi zmanjšane števila nevtrofilcev in/ali krvnih ploščic, ki so jih ugotovili pri manjšem številu bolnikov, se ob zdravljenju s tem zdravilom priporoča občasni nadzor krvne slike, in sicer prve tri mesece kontrola hemograma enkrat na mesec, nato enkrat na tri mesece. (1)

5. SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE RA (5)

Po izkušnjah prof. dr. Matije Tomšiča, dr. med.* se v Sloveniji kot smernice za zdravljenje RA najpogosteje uporablja ameriške smernice za RA (Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis, 2002 Update), ki jih je postavil ACR (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines).

Shema obravnave revmatičnega bolnika po ameriških smernicah je razvidna iz Slika 1.

Slika 1: Shema obravnave revmatičnega bolnika po ameriških smernicah, ki jih je postavil ACR (5)



* prof. dr. Matija Tomšič, dr. med., predstojnik Kliničnega oddelka za revmatologijo, KC v Ljubljani

Prvi korak v obravnavi revmatičnega bolnika je postavitve diagnoze, dokumentiranje aktivnosti bolezni pred pričetkom zdravljenja in ocenitev prognoze. Večino novih bolnikov z RA je potrebno začeti zdraviti z DMARD terapijo v treh mesecih od postavitve diagnoze. Po uvedbi DMARD terapije se mora periodično ocenjevati aktivnost bolezni. Za nadzor simptomov se lahko razmisli o uporabi NSAID, glukokortikoidnih injekcij v sklepe in/ali nizek odmerek prednizona. Kljub boljši varnosti, enostavnosti jemanja in nižjim stroškom zdravljenja s hidroksiklorokinom ali sulfasalazinom, je pri bolnikih z zelo aktivnim RA ali slabšo prognozo kot zdravilo izbire priporočena monoterapija metotreksata ali njegova kombinacija z drugim DMARD. Metotreksat kot monoterapija ali v kombinaciji se priporoča pri vseh bolnikih z RA, ki še niso bili zdravljeni z njim. Pri bolnikih pri katerih je metotreksat kontraindiciran, neučinkovit ali je povzročil neželene učinke, se priporoča zdravljenje z biološkimi zdravili ali z drugimi monoterapijami ali kombinacijami DMARD zdravil (5).

Pri bolnikih, kjer je prisotna nevzdržna bolečina, zmanjšana gibljivost in funkcionalnost zaradi poškodb sklepov, je potrebno razmisliti o kirurškem posegu (5).

EULAR priporočila izpostavljajo metotreksat kot zdravilo izbire za zdravljenje RA in kot eno izmed prednosti pred ostalimi DMARD poudarjajo možno kombinirano zdravljenje z biološkimi zdravili. Leflunomid in v ožjem obsegu sulfasalazin sta izpostavljena kot najboljše alternativni metotreksatu. (9)

Pred pričetkom zdravljenja z RA se postavlja vprašanje, s katerim biološkim zdravilom zdraviti. Britanske smernice ugotavljajo, da ni nobenih dokazov, ki bi kazali, da je ena anti-TNF terapija bolj učinkovita od druge. Priporočajo, da se pri izbiri zdravila upoštevajo želje bolnika in praktičnost administracije. Pri bolnikih, ki ne prenašajo metotreksata, izpostavljajo kot možnost izbora etanercept ali adalimumab, ki se lahko uporabljata brez kombiniranja z metotreksatom. (21) Tudi dve novejši meta-analizi (22) in (23) sta potrdili, da se anti-TNF zdravila v učinkovitosti ne razlikujejo med seboj, so pa bolj učinkovita kot anakinra. Zaključek prve meta-analize (22) je bil tudi, da je pri odločanju za eno anti-TNF zdravilo potrebno upoštevati njeno komorbidnost, način administracije, dozirne intervale in profil specifičnih neželenih učinkov (22).

6. MODEL IZBORA BOLNIKOV Z RA ZA ZDRAVLJENJE Z BTZ

6.1. Stanje v slovenskem zdravstvenem prostoru

V slovenskem zdravstvenem prostoru je, tako kot v ostalih državah EU, prisotna visoka rast odhodkov za zdravstvene storitve. To je posledica več dejavnikov: staranja prebivalstva, novih strokovnih smernic, ki zahtevajo bolj agresivno zdravljenje bolnikov, uvajanje novih in posledično dražjih zdravil, uvajanja novih tehnologij zdravljenja, ... Tako se je v Sloveniji med letoma 2001 in 2005 povečevala poraba vseh zdravil v definiranih dnevni odmerkih s povprečno 4 % letno rastjo. (36) Med nova in posledično dražja zdravila, ki še dodatno in vse pomembneje prispevajo k skupni rasti izdatkov, štejemo tudi biotehnološka zdravila, ki stanejo za enega bolnika od nekaj 1000 do 20000 evrov letno (36).

ZZZS z različnimi mehanizmi poskuša zmanjšati naraščanje odhodkov za zdravstvene storitve, zato tudi ne krije stroškov za zdravljenje z BTZ pri vseh bolnikih z RA. Tako je lahko med letom 2004 in 2007 v Sloveniji odobrila zdravljenje s temi zdravili le komisija revmatologov v Ljubljani in komisija revmatologov v Mariboru. Tako so poskušali, z omejenimi finančnimi viri, zagotoviti zdravljenje z BTZ tistim, ki so le tega najbolj potrebni. Revmatologi so bili postavljeni pred etično dilemo, da zaradi omejenih finančnih virov izberejo, kdo med skoraj enako bolnimi je bolj upravičen do zdravljenja z BTZ. Ker niso želeli, da bi se odločalo na podlagi avtoritete, poznanstev in drugih subjektivnih razlogov, so postavili sistem oziroma model, ki je bolj objektivno in pregledno določal, kdo je upravičen do zdravljenja RA z BTZ. Revmatologi, ki so sodelovali v ljubljanski komisiji, so prijavili potencialne kandidate za zdravljenje z BTZ s posebnim elektronskim obrazcem. Komisija je nato s pomočjo modela izbrala bolnike, ki so bili po vnaprej postavljenih merilih najbolj upravičeni do tega zdravljenja. Prednost so imeli mlajši bolniki in tisti, ki so se slabo odzivali na zdravljenje s počasi delujočimi imunomodulirajočimi zdravili. (1)

Posebnost slovenskega zdravstvenega prostora je tudi to, da vnetne revmatične bolezni zdravijo internisti, saj bo prvi specialist revmatolog specializiral šele leta 2010. Tako je bilo za ustrezno delovanje komisije in modela potrebno tudi izobraževanje internistov, tako

glede čim hitrejšega postavljanja diagnoz in pričetka zdravljenja kot uporabe širokega spektra DMARD zdravil v terapiji.*

6.2. Opis prvega izbora bolnikov za zdravljenje RA z BTZ (komisija v Ljubljani)

16 revmatologov iz zahodnega in osrednjega dela Slovenije, torej iz bolnišnic v Ljubljani, Kranju, Novi Gorici, Novem mestu in Izoli, so sestavljali komisijo, ki je sestavila model, s katerim so ocenjevali, kateri so tisti bolniki, ki so najbolj upravičeni oziroma potrebni zdravljenja z BTZ v tem delu Slovenije. (Revmatologi iz Štajerske so se organizirali po svoje.) Ta slovenski model, ki smo ga poimenovali RA_BTZ_V1, je bil v uporabi od avgusta 2004 do septembra 2007.

Posamezni revmatolog je na podlagi svoje strokovne, a še vedno subjektivne ocene, predlagal posameznega bolnika, ki je imel težek potek RA in pri katerem zdravljenje z obstoječimi zdravili ni bilo uspešno, za zdravljenje z BTZ. Revmatolog je moral za vsakega predlaganega bolnika izpolniti prijavni obrazec v elektronski obliki (priložen kot dodatek) in ga pred naprej določenim datumom, ko je ponovno zasedala komisija, poslati koordinatorju projekta, ki je hkrati tudi revmatolog in član komisije. Po vnaprej določenem ključu je vsak predlagani bolnik zbral določeno število točk. Če je bolnik zbral enako ali več kot je bila naknadno postavljena meja, je bil upravičen do zdravljenja z BTZ, ki mu ga je krila ZZZS.

Točkovna meja, potrebna za odobritev, je bila postavljena naknadno, potem ko so prejeli vse obrazce predlaganih bolnikov in so lahko izračunali njihove dosežene točke. ZZZS je na podlagi razpoložljivih finančnih virov že vnaprej predpostavila, koliko bolnikom se lahko odobri zdravljenje z BTZ na posameznem odločanju komisije, tako da je bila točkovna meja postavljena na podlagi tega. Če je bilo število predlaganih bolnikov, ki so dosegli točkovno mejo manjše od predvidenega s strani ZZZS, so revmatologi izmed predlaganih bolnikov, ki so zbrali premalo točk, izbrali dodatno število bolnikov, tako da so zapolnili priznani kvoto s strani ZZZS. Bolniki, ki so bili izbrani naknadno, kljub temu da niso zbrali zadostnega števila točk, so bili izbrani na podlagi priporočila s strani lečečega revmatologa, ki pa je moral navesti upravičene medicinske razloge.

Bolniki, ki so zbrali zadosti točk, so imeli odobreno zdravljenje z BTZ, in sicer z enim od naslednjih takrat dosegljivih BTZ: adalimumabom (Humira[®]), etanerceptom (Enbrel[®]) ali infliksimabom (Remicade[®]).

* prof. dr. Matija Tomšič, dr. med., predstojnik Kliničnega oddelka za revmatologijo, KC v Ljubljani

6.3. Obrazec za predlaganje bolnika

Na prvi strani prijavnega obrazca je moral revmatolog navesti ime in priimek, spol in leto rojstva bolnika ter svojo identiteto. Iz podatka o letu rojstva, je bila v obrazcu avtomatično izračunana starost. Revmatolog je nato obkljukal, v katero starostno skupino pade predlagani bolnik in iz katere regije prihaja. Navesti je moral tudi leto postavitve diagnoze, da se je avtomatično izračunalo trajanje RA. Označiti je bilo potrebno tudi prisotne kriterije za RA, kdaj so bili narejeni zadnji rentgenski posnetki in kakšen je bil rezultat letih, torej če so bile prisotne erozivne spremembe. Zahtevan podatek je bil tudi, ali je bil anti-CCP test izveden, če je bil le-ta pozitiven in kakšna je bila anti-CCP vrednost. Nato je bilo potrebno vpisati podatke o dotedanji terapiji. Označiti je bilo potrebno, če je bil predlagan bolnik v tistem trenutku zdravljen z metotreksatom ali z glukokortikoidi. Prav tako so bili zahtevani podatki o pretekli terapiji z imunomodulirajočimi zdravili, in sicer o monoterapiji in o kombinaciji zdravil, uporabljenih za zdravljenje RA. V tabeli so morali obkljukati ali je bil predlagani bolnik v preteklosti zdravljen s katerim od naslednjih zdravil: metotreksatom (MTX), sulfasalazinom, antimalarikom, leflunomidom, solmi zlata, azatioprinom ali kakim drugim ne-biološkim zdravilom. Poleg tega so morali še vpisati trajanje zdravljenja z dotično terapijo in obkljukati enega izmed naslednjih razlogov za ukinitve le-te: neučinnost, neželeni učinki in drugo. Enak je bil postopek za označevanje zdravljenja s kombinacijo zdravil, možno pa je bilo obkljukati naslednje kombinacije zdravil: MTX, sulfasalazin in/ali antimalarik; MTX, leflunomid; MTX, ciklosporin A; MTX, azatioprin; zlato, sulfasalazin ali antimalarik; drugo (ne-biološka zdravila). Na prvi strani obrazca je bilo potrebno še navesti ali so bila v terapiji pri predlaganem bolniku že uporabljena BTZ, in sicer je bilo možno obkljukati naslednje možnosti: še ni bil zdravljen, infliksimab (Remicade), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) in anakinra (Kineret). Na koncu prve strani pa je bilo potrebno obkljukati še prisotne kontraindikacije (KI) za anti-TNF α terapijo.

Na drugi strani obrazca so bili zahtevani podatki o presejalnih preiskavah v smeri tuberkuloze, ki je ena izmed KI za RA. Najprej so bili zahtevani anamnestični podatki o simptomih skladnih z aktivno tuberkulozo. Če je bila obkljukana vsaj ena od navedenih postavk, je bilo potrebno iskanje aktivne tuberkuloze. Nato je bilo potrebno obkljukati še prisotnost navedenih dejavnikov tveganja za reaktivacijo latentne okužbe. Na koncu druge strani so bili zahtevani še podatki o Mantoux testu (datum izvajanja in vrednost induracije

v mm) ter o rentgenu pljuč (datum izvajanja, izvid: ali je normalen, kalciniran kompleks ali aktivna pljučna tuberkuloza).

Na zadnji strani obrazca so bili zahtevani podatki v zvezi z oceno aktivnosti RA z DAS 28. Pri 28 sklepih, 14 levih in 14 desnih, je bilo potrebno obkljukati ali je sklep boleč ali otekel, tako da so avtomatsko dobili izračunano skupno število oteklih in bolečih sklepov. Zahtevan podatek je bil še hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) ter VAS - bolnikova samoocena bolečin na lestvici bolečine VAS v mm. Iz teh podatkov je bil avtomatsko izračunan DAS 28 - indeks aktivnosti RA. Modificirana verzija obrazca, ki so ga nekateri revmatologi, ne pa vsi, začeli uporabljati v letu 2005, je zahtevala še podatek o koncentraciji C-reaktivnega proteina (CRP).

DAS 28 je merilo za aktivnost RA, ki upošteva stanje na 28 sklepih in se izračuna na podlagi št. oteklih, št. bolečih sklepov, ESR in VAS po spodnji enačbi (37).

$$DAS\ 28 = (0,56 * \text{št. oteklih skl.}) + (0,28 * \text{št. bolečih skl.}) + (0,7 * \ln(ESR)) + (0,014 * (VAS))$$

6.4. Vrednotenje podatkov

Komisija se je že na začetku odločila, da bodo od vseh podatkov v modelu upoštevali le starost predlaganega bolnika, število že uporabljenih monoterapij imunomodulirajočih zdravil za zdravljenje RA in število kombinacij imunomodulirajočih zdravil. Te podatke so tudi različno utežili. Če je bil bolnik v določeni starostni skupini, je zato dobil določeno število točk. Maksimalno doseženo število točk je bilo 10 pri mlajših od 30 let. Iz Preglednica VII je razvidna natančnejša razdelitev starostnih skupin in ustrezno število pridobljenih točk.

Preglednica VII: Število točk, ki jih je predlagani bolnik dobil za starost

Starostna skupina	Število točk
< 30 let	10
30 - 40 let	8
41 - 50 let	6
51 - 60 let	4
61 - 70 let	2
> 70 let	0

Za vsako zdravljenje z monoterapijo imunomodulirajočega zdravila je predlagani bolnik prejel 1 točko, tako da je bilo možno na račun zdravljenja z monoterapijami doseči maksimalno 8 točk. Za vsako zdravljenje s kombinacijo imunomodulirajočih zdravil pa je prejel 2 točki, maksimalno 12 točk. Ostali zbrani parametri niso imeli vpliva na izid izbora modela, saj niso vplivali na končen seštevek točk. Skupno je bilo možno doseči torej 30 točk, meja za odobritev zdravljenja z RA, pa je bila, kot je že omenjeno v poglavju 6.2., dogovorjena naknadno, odvisno od finančnih virov, ki jih je zato predvidel ZZZS.

6.5. Izbrano biološko zdravilo

Na prvem in drugem odločanju ljubljanske komisije v letu 2004 so bili bolniki, ki so zbrali zadostno število točk, zdravljeni z edinim takrat dosegljivim zaviralcem TNF- α , in sicer z etanerceptom. Nato je na slovensko tržišče prišel še adalimumab, zato so bili vsi bolniki z zadostnim številom točk na tretjem odločanju komisije zdravljeni z njim. Komisija, ki je sodelovala pri izboru bolnikov za zdravljenje RA z BTZ, je sodelovala tudi pri izboru bolnikov s psoriatičnim artritisom za zdravljenje z BTZ. Tako so pri odločanju, s katerim zdravilom bodo zdravili odobrene bolnike, združili bolnike z RA in s psoriatičnim artritisom, ter polovico odobrenih zdravili z enim, drugo polovico pa z drugim BTZ. Za katero od dveh zdravil so se odločili pri posameznem bolniku, so se dogovorili na odločanju komisije, po priporočilu lečečega revmatologa.

V vseh treh letih so bili trije odobreni bolniki z RA in z zadostnim številom točk zdravljeni z infliksimabom. To so bili bolniki, ki so jih vključili v post-marketinško raziskavo, s tem da je bil plačnik te terapije sponzor raziskave. Tako je bilo omogočeno zdravljenje z BTZ trem dodatnim bolnikom z RA.

6.6. Nadgradnja osnovnega RA_BTZ_V1 modela izbora bolnikov(1)

Od septembra 2007 so spremenjena merila, ki določajo, komu je omogočeno zdravljenje RA z BTZ, saj so osnovni model RA_BTZ_V1 nadgradili tako, da je revmatolog preko internetnega obrazca izpolnil podatke o predlaganem bolniku in jih poslal v zbirni center in hkrati tudi na ZZZS. Ta nadgrajeni model, ki smo ga poimenovali RA_BTZ_V2, je bil le prehodna faza, saj je bil v veljavi le pol leta, do februarja 2008.

Zdravljenje RA z BTZ je bilo po osnovnem delu modela RA_BTZ_V2 odobreno tistim predlaganim bolnikom, ki so izpolnjevali vse spodnje pogoje:

- trajanje RA krajše od 60 mesecev,
- latentna tuberkulozna okužba ni prisotna; pogoja sta rezultat Mantoux testa < 5 mm in rtg p.c. ni suspekten. Če pogoja nista izpolnjena, zadostuje mnenje pulmologa, da ni kontraindikacije za zdravljenje z BTZ,
- predlagana bolnica ne sme biti noseča,
- DAS 28 $> 4,2$ (vsaj zmerno aktivna bolezen),
- število oteklih sklepov > 8 ,
- zdravljenje z naslednjimi DMARD zdravili pod A) ali B):

A) dve od naštetih terapij, vsaka vsaj 4 mesece:

- metotreksat 20 mg/teden,
- leflunomid 10 ali 20 mg/dan,
- kombinacija metotreksata in leflunomida,
- kombinacija metotreksata, sulfasalazina in hidroksiklorokina,
- kombinacija metotreksata in ciklosporina A,

B) če je bil metotreksat prekinjen zaradi neželenih učinkov, potem vsaj 2 od sledečih terapij 4 mesece: leflunomid, sulfasalazin, ciklosporin A, hidroksiklorokin, parenteralne soli zlata.

Bolniki, ki niso ustrezali zgornjim pogojem, torej vsi, ki so imeli prisoten RA dlje kot pet let, pa so se obravnavali po modelu RA_BTZ_V1. Model RA_BTZ_V2 je bil torej sestavljen iz osnovnega dela in dodatnega dela, ki je v bistvu model RA_BTZ_V1.

6.7. *Nov model izbora bolnikov z RA za zdravljenje z BTZ**

Od februarja 2008 je v uporabi nov model, ki smo ga poimenovali RA_BTZ_V3 in je v bistvu evolucija modela RA_BTZ_V2. Med pogoji za odobritev zdravljenja RA z BTZ ni več trajanja RA, prav tako pa bolniki, ki ne ustrezajo pogojem, niso ovrednoteni po modelu RA_BTZ_V1, torej odločanj komisije ni več. Odobreni bolniki so sedaj vključeni tudi v register, ki se imenuje Evidenca bolnikov z vnetno revmatično boleznijo zdravljenih z biološkimi zdravili.

* prof. dr. Matija Tomšič, dr. med., predstojnik Kliničnega oddelka za revmatologijo, KC v Ljubljani

Tako je zdravljenje RA z BTZ po modelu RA_BTZ_V3 odobreno samo tistim predlaganim bolnikom, ki izpolnjujejo vse spodnje pogoje:

- latentna tuberkulozna okužba ni prisotna; pogoja sta rezultat Mantoux testa < 5 mm in rtg p.c. ni suspekten. Če pogoja nista izpolnjena, zadostuje mnenje pulmologa, da ni kontraindikacije za zdravljenje z BTZ,
- predlagana bolnica ne sme biti noseča,
- DAS 28 $> 4,2$ (vsaj zmerno aktivna bolezen),
- število oteklih sklepov > 8 ,
- zdravljenje z naslednjimi DMARD zdravili pod A) ali B):

A) dve od naštetih terapij, vsaka vsaj 4 mesece:

- metotreksat 20 mg/teden,
- leflunomid 10 ali 20 mg/dan,
- kombinacija metotreksata in leflunomida,
- kombinacija metotreksata, sulfasalazina in hidroksiklorokina,
- kombinacija metotreksata in ciklosporina A,

B) če je bil metotreksat prekinjen zaradi neželenih učinkov, potem vsaj 2 od sledečih terapij 4 mesece: leflunomid, sulfasalazin, ciklosporin A, hidroksiklorokin, parenteralne soli zlata.

6.8. Avstralski model izbora bolnika z RA za zdravljenje z BTZ (38)

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) je avstralski sistem za razvrščanje zdravil na liste in ima podobno funkcijo kot ZZZS v Sloveniji. Od avgusta 2003 dalje je postavil specifične pogoje, katerim mora bolnik z RA zadostiti, da je upravičen do zdravljenja z biološkimi zdravili pod okriljem PBS-a:

- hud potek bolezni:
 - a) povišane vrednosti kazalcev vnetja: ESR > 25 mm/h ali CRP > 15 mg/l,
 - b) otekli in boleči sklepi: skupaj več kot 20 ali več kot 4 glavne sklepe (komolec, zapestje, koleno, gleženj, rama, kolk),
- pozitiven RF v preteklosti (ta pogoj je ukinjen od junija 2005 dalje),

- neuspeh pri stopenjskemu zdravljenju z naslednjimi klasičnimi DMARD:
 - a) monoterapija z metotreksatom (20 mg na teden),
 - b) kombinacija MTX (> 7,5 mg na teden) in 2 drugih DMARD vsaj 3 mesece,
 - c) leflunomid, leflunomid z MTX, ali ciklosporin vsaj 3 mesece,
- dokaz neprenašanja ali kontraindikacij za DMARD.

PBS je odobril 16 tednov trajajoče zdravljenje z BTZ, v primeru infliksimaba pa le-to traja 22 tednov. Bolnik je moral podpisati izjavo o strinjanju, da se zdravljenje prekine po 12 tednih, v primeru, da niso doseženi vnaprej določeni kriteriji odzivnosti:

- a) kazalci vnetja so se morali zmanjšati (ESR < 25 mg/h, ali CRP < 15 mg/l, ali 20 % zmanjšanje od prvotno izmerjene vrednosti pred zdravljenjem)
- b) zmanjšanje skupnega števila otečenih in bolečih sklepov za 50 %.

Od decembra 2004 so uvedli tudi pravilo zamenljivosti, ki je dovoljevalo zamenjavo BTZ z drugim BTZ, ne da bi bila potrebna ponovna kvalifikacija za upravičenost do zdravljenja RA z BTZ.

PBS je predvideval, da bo v prvem letu približno 2 % bolnikov z RA, ki bodo zadostili zahtevanim pogojem za zdravljenje RA z BTZ. Izkazalo se je, da je bilo do julija 2005, torej v 2 letih, v Avstraliji zdravljenih z BTZ le 1 % bolnikov z RA. To je precej manj kot v drugih državah, na primer v južnem delu Švedske, kjer je bilo v letu 2003 14,9 % bolnikov z RA zdravljenih z BTZ (39), približno 20 % bolnikov z RA pa je deležnih terapije z BTZ v ZDA (40). Zaradi manjšega predpisovanja BTZ za zdravljenje RA in manjše porabe sredstev za BTZ od pričakovanega v prvem letu, so se že pojavile strokovne ugotovitve in pozivi, da se omili pogoje, ki jih je postavila PBS za zdravljenje RA z BTZ, in tako omogoči zdravljenje večim bolnikom (41).

6.9. Britanski model izbora bolnika z RA za zdravljenje z BTZ (21)

V marcu 2002 je nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost (NICE-National Institute for Health and Clinical Excellence) izdal smernice za uporabo anti-TNF terapije pri bolnikih z RA (42). V smernicah so navedeni pogoji, katerim mora bolnik zadostiti za zdravljenje z BTZ (21):

- diagnoza za RA mora biti postavljena na osnovi meril Ameriškega združenja za revmatologijo za postavitve diagnoze RA (ACR 1987),
- aktiven RA (vrednost DAS28 > 5,1). Meritvi aktivnosti bolezni morata biti dve, en mesec narazen, da se potrdi aktivnost bolezni. Zadnje analize pa kažejo, da dve

meritvi DAS28 nista potrebni, saj se meritvi en mesec pred in ob pričetku zdravljenja nista razlikovali (43).

- neuspešno zdravljenje s standardno terapijo, kar pomeni neupešno učinkovitost ali slabo prenašanje ustreznega terapevtskega poskusa* z vsaj dvema standardnima DMARD, pri čemer mora biti eden metotreksat, drugi pa eden od: soli zlata intaramuskularno, hidroksiklorokin, sulfasalazin, penicilamin, azatioprin ali leflunomid.

*Ustrezni terapevtski poskus je definiran kot:

- a) zdravljenje, ki traja vsaj 6 mesecev, pri čemer mora zdravljenje potekati vsaj 2 meseca s standardnim odmerkom, razen če toksičnost omejuje prenašanje odmerka,
- b) zdravljenje, ki traja manj kot 6 mesecev in je prekinjeno, ponavadi po vsaj 2 mesecih zdravljenja s terapevtskim odmerkom, zaradi neprenašanja ali toksičnosti.

Omenjena je tudi možnost zgodnjega zdravljenja RA z biološkim zdravilom kot zdravilom prve izbire pri metotreksat naivnih bolnikih, a le v izoliranih primerih, ko so prisotne kontraindikacije za zdravljenje s klasičnimi DMARD (21).

Smernice še priporočajo, da se vse bolnike z RA, ki so zdravljeni z BTZ, vpiše v nacionalni register (the BSRBR), ki ga je ustanovilo Britansko društvo za revmatologijo (the British Society for Rheumatology) (42). Glavna vloga BSRBR je proučevanje dolgotrajne varnosti bioloških zdravil (42).

NICE ocenjuje, da je v Veliki Britaniji 15.000 bolnikov, ki so upravičeni do zdravljenja RA z BTZ, poleg tega pričakujejo vsako leto 950 novih (6).

6.10. Finski model izbora bolnika z RA za zdravljenje z BTZ (12)

Na Finskem so želeli zdravljenje RA z BTZ omogočiti bolnikom z aktivno, na predhodno zdravljenje neodzivno, boleznijo, ki pa se odzove na zdravljenje z BTZ. Tako mora bolnik z RA za zdravljenje z BTZ na Finskem ustrezati naslednjim pogojem:

- neuspeh pri 3-mesečnem zdravljenju z metotreksatom per os > 15 mg/teden ali metotreksat intramuskularno > 25 mg/ teden,
- aktivna bolezen, ki jo opredeljujeta:
 - a) najmanj 6 oteklih in bolečih sklepov
 - b) ESR > 30 mm/h ali CRP > 28 mg/L ali jutranja okorelost > 45 minut

Po 3 mesecih zdravljenja z BTZ mora priti do najmanj 50 % zmanjšanja v številu oteklih in bolečih sklepov ter do 50 % izboljšanja pri 3 od naslednjih 5 parametrov: splošna ocena bolnika, splošna ocena zdravnika, ESR, VAS, laboratorijski testi in vprašalnik HAQ (Health Assessment Questionnaire).

6.11. Francoski model izbora bolnika z RA za zdravljenje z BTZ (44)

Smernice francoskega društva za revmatologijo glede zdravljenja RA z TNF- α zaviralcev predpisujejo sledeče pogoje, katerim mora ustrezati bolnik:

1. **Diagnoza RA:** specialist revmatolog jo mora postaviti na osnovi meril Ameriškega združenja za revmatologijo za postavitev diagnoze RA (ACR 1987),

2. **Aktivno vnetje in/ali napredovale okvare sklepov:**

Aktivno vnetje:

- vsaj 1 mesec prisotno aktivno vnetje, ki je definirano z DAS28 > 5,1 ali DAS28 > 3,2, kljub zdravljenju z GK,
- poleg tega morajo biti prisotni objektivni klinični znaki, npr. sinovitis, ali povišane vrednosti vnetnih parametrov CRP ali ESR.

ali

Napredovale okvare sklepov:

- razvoj in/ali napredovanje lezij med dvema rtg. preiskavama

3. **Predhodno zdravljenje RA:**

- neuspešno zdravljenje z MTX: najmanj 3 mesečno zdravljenje z optimalnim odmerkom MTX, ki ga bolnik še prenaša (0,3 mg/kg/teden, najvišji odmerek do 25 mg/teden),
- ob kontraindikacijah ali neprenašanju MTX: najmanj 3 mesečno neuspešno zdravljenje z optimalnim odmerkom leflunomida ali sulfasalazina, ki ga bolnik še prenaša (leflunomid 20 mg/dan ali sulfasalazin 40 mg/kg/dan),
- v izjemnih primerih, ob pojavu zgodnjih in hudih erozij, predhodno zdravljenje z DMARD ni pogoj,

4. **Odsotnost absolutnih in relativnih kontraindikacij:**

- absolutne KI: - aktivna akutna ali kronična okužba
 - rak
 - srčno popuščanje razreda III ali IV po NYHA
 - demielinizirajoča bolezen

- nosečnost ali dojenje
- relativne KI, ki jih mora obravnavati specialist:
 - visoko tveganje za razvoj okužbe
 - rak, diagnosticiran pred več kot 5 leti in ozdravljen
 - premaligne lezije

Pri izbiri, s katerim TNF- α zaviralcem pričeti zdravljenje, so francoske smernice zaključile, da ni noben TNF- α zaviralec dokazano bolj učinkovit od drugega. Pri izbiri BTZ mora tako sodelovati tudi bolnik, pri čemer se morajo upoštevati podatki o varnosti, ki so na voljo, in značilnosti samega bolnika.

Cilj zdravljenja s TNF- α zaviralci je v francoskih smernicah osnovan na kriterijih odzivnosti EULAR (9) in pogojuje zmanjšanje DAS28 pod 3,0 ali ob DAS28 večjem od 5,1 zmanjšanje za 1,2 enoto v 12 tednih. Če cilj v 12 tednih ni dosežen, se priporoča spremembo odmerjanja obstoječega TNF- α zaviralca, dodatno zdravljenje z metotreksatom, če le to že ni bilo uvedeno, ali zamenjava TNF- α zaviralca.

7. NAMEN NALOGE

Namen naloge bo validirati model izbora bolnikov z revmatoidnim artritisom za zdravljenje z biotehnoškimi zdravili, ki ga je uporabljala komisija revmatologov v Ljubljani od avgusta 2004 do septembra 2007. Preverili bomo njegovo veljavnost, pri čemer bomo ocenjevali vsebinsko, konstruktno in kriterijsko veljavnost, ter zanesljivost.

Validacijo modela, ki smo ga poimenovali RA_BTZ_V1, bomo preverjali z/s:

1. opisom populacije predlaganih bolnikov za zdravljenje z RA, kdo od njih dobi BTZ ter sovpadanjem tega s kazalci aktivnosti RA,
2. primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov,
3. primerjavo modela z drugimi podobnimi modeli v tujini in z nadgrajenim (RA_BTZ_V2) modelom ter sovpadanje selekcije bolnikov na podlagi teh modelov,
4. identifikacijo potencialnih in dejanskih napak, do katerih je prišlo pri uporabi modela RA_BTZ_V1, s čimer bomo preverjali njegovo zanesljivost, ter predlaganje možnih modifikacij za odpravo teh napak.

8. METODE

8.1. *Preverjanje veljavnosti modela RA_BTZ_V1*

Zanimalo nas je, ali je postavljen model deloval ustrezno s pričakovanji, namenom in postavljenim ciljem. Torej, ali je uspel model RA_BTZ_V1 zagotoviti zdravljenje z BTZ tistim bolnikom, ki so bili tega zdravljenja najbolj potrebni?

Veljavnost modela RA_BTZ_V1 smo ocenjevali s preverjanjem vsebinske, konstruktne in kriterijske veljavnosti. Vsebinsko veljavnost smo preverjali z opredelitvijo populacije predlaganih bolnikov za zdravljenje RA, s primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov, določenih z modelom RA_BTZ_V1, ter s sovpadanjem odobrenosti s kazalci aktivnosti RA. Model RA_BTZ_V1 ima vsebinsko veljavnost do te mere, do katere predstavlja tiste konceptualne vsebine, za namen katere je bil ustvarjen. Pri vsebinski veljavnosti smo tako ocenili ali je model deloval tako kot naj bi deloval. Z opredelitvijo populacije predlaganih bolnikov smo ocenili povprečnega predlaganega bolnika, aktivnost in stopnjo njegovega RA. Na tej osnovi smo lahko tudi primerjali odobrene bolnike in neodobrene bolnike, ter tako preverili, ali sta se aktivnost in težek potek RA upoštevala pri določanju, kdo bo zdravljen z BTZ. Sovpadanje odobrenosti s kazalci aktivnosti RA pa bi prav tako potrdilo, da je model RA_BTZ_V1 pri selekciji, kdo bo zdravljen z BTZ, upošteval tudi aktivnost in težek potek RA. Na ta način bi lahko potrdili, da je model RA_BTZ_V1 zagotovil zdravljenje z BTZ tistim bolnikom, ki so bili tega zdravljenja najbolj potrebni.

Konstruktno veljavnost smo preverjali z opredelitvijo populacije predlaganih bolnikov, kdo od njih dobi BTZ ter primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov, določenih z modelom RA_BTZ_V1. S konstruktno veljavnostjo bi opredelili, kaj model v resnici izbere. Tako bi opredelili odobrenega bolnika kot konstrukt modela RA_BTZ_V1. Potrdili bi, da je model uspešno selekcioniral predlagane bolnike in da je tako izbral odobrene bolnike, ki so tudi prejeli BTZ.

Kriterijsko veljavnost smo preverjali s primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov, določenih z modelom RA_BTZ_V1, s sovpadanjem odobrenosti s kazalci aktivnosti RA ter s sovpadanjem odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1 in bolnikov, ki bi bili odobreni z ostalimi podobnimi modeli. S kriterijsko veljavnostjo bi

potrdili skladnost s fenomenom, ki ga opisuje, oziroma bi potrdili ujemanje s standardi. Razlike v aktivnosti RA med populacijo odobrenih in neodobrenih bi potrdila izbrane kriterije modela. Tudi sovpadanje odobrenosti oz. doseženega števila točk s kazalci aktivnosti RA bi potrdile pravilnost kriterijev modela. S sovpadanjem odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1 in bolnikov, ki bi bili odobreni z ostalimi podobnimi modeli, pa bi nakazalo ujemanje kriterijev s podobnimi, že obstoječimi modeli. Tudi to bi potrjevalo kriterijsko veljavnost.

8.1.1. Opis populacije predlaganih bolnikov za zdravljenje RA

Pri statistični obdelavi podatkov predlaganih bolnikov smo si pomagali s programskim orodjem Excel, kjer smo ustvarili podatkovno bazo, in s statističnim programom SPSS, s katerim smo izvajali statistične teste. Z namenom preverjanja vsebinske veljavnosti, smo najprej z deskriptivno statistiko opisali populacijo vseh predlaganih bolnikov. Nato smo jih razdelili na skupino odobrenih in neodobrenih. Bolnike, ki so zbrali v modelu zadostno število točk in so bili tako po mnenju komisije upravičeni do zdravljenja z BTZ, smo poimenovali odobreni. Tiste, ki so zbrali premalo število točk, pa smo poimenovali neodobreni. Dodatno smo populacijo predlaganih bolnikov razdelili na podskupine: po letu predlaganja, po odločanjih komisije v kateri so bili predlagani, po spolu ter po kraju iz katerega so prihajali.

Populacijo predlaganih bolnikov smo opisali z demografskimi podatki: število predlaganih bolnikov v odvisnosti od spola, od regije iz katere prihajajo, njihovo povprečno starost ter trajanje RA.

Farmakoterapijo, s katero je bila zdravljena populacija predlaganih bolnikov, smo opisali z/s:

- deležem bolnikov zdravljenih z metotreksatom v času predlaganja,
- deležem bolnikov zdravljenih z glukokortikoidi v času predlaganja,
- številom bolnikov, ki še niso bili zdravljeni z DMARD monoterapijo,
- številom bolnikov, ki še niso bili zdravljeni s kombinacijami DMARD zdravil,
- številom in deležem bolnikov na določeni DMARD (metotreksat, sulfasalazin, antimalarik, leflunomid, soli zlata, ciklosporin A, azatioprin,...) monoterapiji, povprečnim trajanjem zdravljenja s to monoterapijo, številom in deležem bolnikov z ukinjenim zdravljenjem z monoterapijo zaradi določenih razlogov (neučinkovitost, neželeni učinki, drugi razlogi),

- številom in deležem bolnikov na določeni kombinaciji DMARD (metotreksat, sulfasalazin in/ali antimalarik; metotreksat in leflunomid; metotreksat in ciklosporin A; MTX in azatioprin; zlato, sulfasalazin ali antimalarik;...) zdravil, povprečnim trajanjem zdravljenja s to kombinacijo, številom in deležem bolnikov z ukinjenim zdravljenjem s kombinacijo zaradi določenih razlogov (neučinkovitost, neželeni učinki, drugi razlogi),
- deležem bolnikov že predhodno zdravljenih z BTZ (infliksimab, anakinra, enbrel in adalimumab).

Populacijo smo nadalje opisali še s številom bolnikov s potrjeno diagnozo RA in številom bolnikov s prisotnimi KI za zdravljenje z RA, z deležem erozivnih bolnikov, z deležem bolnikov s podatki o anti-CCP, številom bolnikov z narejenim anti-CCP, deležem anti-CCP pozitivnih in anti-CCP negativnih bolnikov.

Povprečno aktivnost RA v populaciji smo opisali s povprečnimi vrednostmi normalno porazdeljenih kazalcev aktivnosti RA (anti-CCP vrednost, ESR in DAS 28) ter medianami nenormalno porazdeljenih kazalcev aktivnosti RA (CRP in VAS). Delovanje modela smo prikazali z deležem odobrenih in neodobrenih bolnikov, s povprečnim doseženim številom točk ter točkovno mejo za odobritev zdravljenja.

8.1.2. Sovpadanje odobrenosti s kazalci aktivnosti RA

Za ločitev odobrenih in neodobrenih bolnikov je bil odločilen dejavnik doseženo število točk, izračunano s tem modelom, ki pa je tudi posredno vplivalo na dejstvo, ali je imel predlagani bolnik odobreno zdravljenje RA z BTZ. Glede na to smo s korelacijo doseženega števila točk in kazalcev aktivnosti RA preverjali vsebinsko in kriterijsko veljavnosti.

V SPSSu smo s korelacijsko tabelo izračunali koreliranje doseženega števila točk z naslednjimi kazalci aktivnosti RA: skupno število oteklih sklepov, skupno število bolečih sklepov, sedimentacija eritrocitov (ESR), koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP), anti-CCP vrednost, DAS 28 in samoocena bolečine na skali VAS. Uporabili smo Pearson-ov korelacijski koeficient (R) ob stopnji tveganja $\alpha = 0,05$.

8.1.3. Primerjava populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov

Vsebinsko, konstruktno ter kriterijsko veljavnost smo preverjali tudi s primerjanjem odobrenih in neodobrenih bolnikov, ki so bili izbrani z modelom RA_BTZ_V1. S

statističnimi testi smo preverjali razlike v povprečnih vrednostih med tema dvema populacijama. Primerjali smo naslednje spremenljivke:

- Nominalne:
 - dihotomne: spol, trenutna terapija z metotreksatom, trenutna terapija z glukokortikoidi, predhodno zdravljenje z BTZ, erozivnost, anti-CCP pozitivnost, odobrenost/neodobrenost,
 - kategorične: leto, odločanje komisije.
- Numerične:
 - zvezne, normalno porazdeljene: starost, trajanje RA, anti-CCP vrednost, ESR, DAS 28,
 - zvezne, nenormalno porazdeljene: CRP, samoocena bolečine po VAS,
 - nezvezne: število oteklih sklepov, število bolečih sklepov.

Pri primerjavi odobrenih in neodobrenih bolnikov smo s T-testom za neodvisne vzorce primerjali zgornje numerične spremenljivke in nominalno dihotomno spremenljivko odobrenost/neodobrenost, s čimer smo iskali morebitno statistično značilno razliko med obema skupinama. Pred obdelavo s T testom smo s F-testom (Levenov preizkus domneve o enakosti dveh varianc) določili ali se variance primerjanih spremenljivk med seboj statistično pomembno razlikujejo. Kadar smo ugotovili statistično pomembne razlike pri F testu ($\alpha = 0,05$), torej je bila verjetnost $p < 0,05$, smo uporabili T-test za neenake variance.

Ko smo primerjali dihotomno nominalno spremenljivko odobrenost/ neodobrenost z drugo dihotomno nominalno spremenljivko, smo uporabili Hi kvadrat test v okviru kontingenčnih tabel (podprogram CROSSTABS), s katerim smo ugotavljali razlike med opazovanimi (empiričnimi) in teoretičnimi frekvencami. Kadar je bilo v 2×2 tabeli manj kot 20 enot, smo računali natančni Fisherjev test, sicer pa Hi kvadrat test z Yatesovim popravkom. Verjetnost $p > 0,05$ je pokazala, da sta spremenljivki neodvisni med sabo.

8.1.4. Primerjava modela RA_BTZ_V1 s podobnimi modeli

Kriterijsko veljavnost smo preverjali tudi s sovpadanjem odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1 in bolnikov, ki bi bili odobreni z ostalimi podobnimi modeli. Tako smo primerjali model RA_BTZ_V1 z britanskim, avstralskim, finskim, francoskim in osnovnim delom modela RA_BTZ_V2, in sicer smo primerjali odobrenost bolnikov po enem in

drugem modelu, torej dve nominalni dihotomni spremenljivki. Z uporabo kontingenčne tabele, v katero smo vnesli frekvence odobrenih in neodobrenih bolnikov po enem in drugem modelu, smo izvedli Hi kvadrat test, s katerim smo ugotovili ali sta selekciji na podlagi dveh modelov statistično različni, torej ali obstaja povezava med njima. S Kappa testom smo ugotovili, kako se ujemata selekciji dveh modelov med seboj, torej ne le, če obstaja povezava med selekcijama modelov, ampak tudi, kako močna je povezava. Vrednost Kappa se lahko giblje med 1 in -1. Če je $\kappa = 1$, to pomeni popolno ujemanje selekcij dveh modelov. $\kappa = 0$ pomeni, da ni ujemanja selekcij dveh modelov, razen tistega, ki se pričakuje po naključju. $\kappa = -1$ pa pomeni popolno neujemanje selekcij dveh modelov.

Prilagoditev pogojev za odobritev avstralskega modela

Vse bolnike, ki so ustrezali opisanim pogojem v poglavju 6.8 z manjšimi prilagoditvami, smo obravnavali kot bolnike, ki bi bili odobreni po avstralskem modelu. Med podatki, ki so bili na voljo, ni bilo podatkov o oteklem in bolečem gležnju ter kolku. Prav tako ni bilo podatkov o kombinaciji metotreksata in še dveh DMARD. Tako bi bili odobreni bolniki po avstralskem modelu vsi, ki so imeli povišane vrednosti kazalcev vnetja in seštevka oteklih in bolečih sklepov več kot 20 ali otekle in boleče 4 glavne sklepe. Poleg tega je moralo pri njih biti zdravljenje s klasičnimi DMARD zdravilo, ki so pod točko a in c opisani v poglavju 6.8, neuspešno.

Prilagoditev pogojev za odobritev britanskega modela

Kot bolnike, ki bi bili odobreni po britanskem modelu, smo upoštevali vse, ki so ustrezali pogojem, ki so opisani v poglavju 6.9, z manjšimi prilagoditvami. Ker nismo imeli podanih natančnih odmerkov zdravil, s katerimi so bili zdravljeni predlagani bolniki, smo upoštevali naslednje prilagoditve: kot ustrezni terapevtski poskus smo šteli vsako zdravljenje s standardnim DMARD, ki je trajalo 6 mesecev ali pa je bilo prekinjeno predčasno zaradi neučinkovitosti.

Prilagoditev pogojev za odobritev finskega modela

Za odobrene bolnike po finskem modelu smo šteli tiste, ki so ustrezali pogojem v poglavju 6.10, z manjšimi prilagoditvami. Ker nismo imeli podanih odmerkov zdravil, s katerimi so bili bolniki zdravljeni, smo upoštevali vse, ki so bili brez uspeha na terapiji z metotreksatom več kot 3 mesece in so ustrezali še ostalim pogojem.

Prilagoditev pogojev za odobritev francoskega modela

Kot bolnike, ki bi bili odobreni po francoskem modelu, smo upoštevali vse, ki so ustrezali pogojem, ki so opisani v poglavju 6.11, z manjšimi prilagoditvami. Ker nismo imeli podanih natančnih odmerkov zdravil, s katerimi so bili zdravljeni predlagani bolniki, odmerek zdravila ni bil upoštevan kot pogoj za odobritev. Prav tako smo imeli pri večini bolnikov na voljo le enkratno meritev DAS28, tako da smo upoštevali le to meritev DAS28, ki nam je bila na voljo.

8.2. Preverjanje zanesljivosti modela RA_BTZ_V1

Zanesljivost modela RA_BTZ_V1 smo preverili z identifikacijo potencialnih in dejanskih napak pri delovanju tega modela. Ob tem smo tudi predlagali možne modifikacije za odpravo teh napak. Zanesljivost smo preverili tudi z oceno časovne konsistentnosti in interne konsistentnosti.

8.2.1. Identifikacija potencialnih in dejanskih napak pri delovanju tega modela

Delovanje vnosne sheme oz. elektronskega obrazca smo ocenili s sistematičnim ponovnim preverjanjem avtomatsko izračunanih parametrov. Tako smo preverili avtomatsko izračunano starost, starostno skupino, število točk zaradi starosti, število točk zaradi monoterapije, število točk zaradi kombinacij, dobljeno število točk. Intuitivno pa smo preverjali tudi logičnost nekaterih podatkov glede farmakoterapije, torej če so se podatki ujemali in so tudi bili smiselni. Tako smo preverjali obkljukanost določenih terapij, dobljenih točk zaradi monoterapij in kombinacij. Na koncu smo tudi izračunali dejansko število točk, pri čemer smo upoštevali odpravljene napake.

8.2.2. Časovna konsistentnost

Časovna konsistentnost modela RA_BTZ_V1 smo ocenjevali s primerjanjem parametrov med leti in med odločanja komisije. Primerjali smo naslednje spremenljivke:

- Nominalne:
 - kategorične: leto odločanja komisije, odločanje komisije, regija.
- Numerične:
 - zvezne, normalno porazdeljene: starost, trajanje RA, anti-CCP vrednost, ESR, DAS 28,
 - zvezne, nenormalno porazdeljene: CRP, samoocena bolečine po VAS,

nezvezne: število predlaganih bolnikov, število odobrenih/neodobrenih bolnikov.

Ko smo primerjali eno izmed zgornjih numeričnih spremenljivk in nominalno spremenljivko (leto odločanja komisije ali odločanje komisije), smo uporabili enostranski ANOVA test s Post Hoc testom - preizkus LSD, da smo videli ali so razlike med skupinama statistično značilne (variance med leti ali odločaji komisije). LSD je pravzaprav navaden T-preizkus mnogoterih primerjav, ki rešujejo problem verjetnosti za napako I. vrste. Tako smo lahko izvedli tudi T-test za neodvisne vzorce, kadar smo primerjali numerično spremenljivko in posamezni dve leti oz. dve posamezni odločaji komisije med sabo.

8.2.3. *Interna konsistentnost*

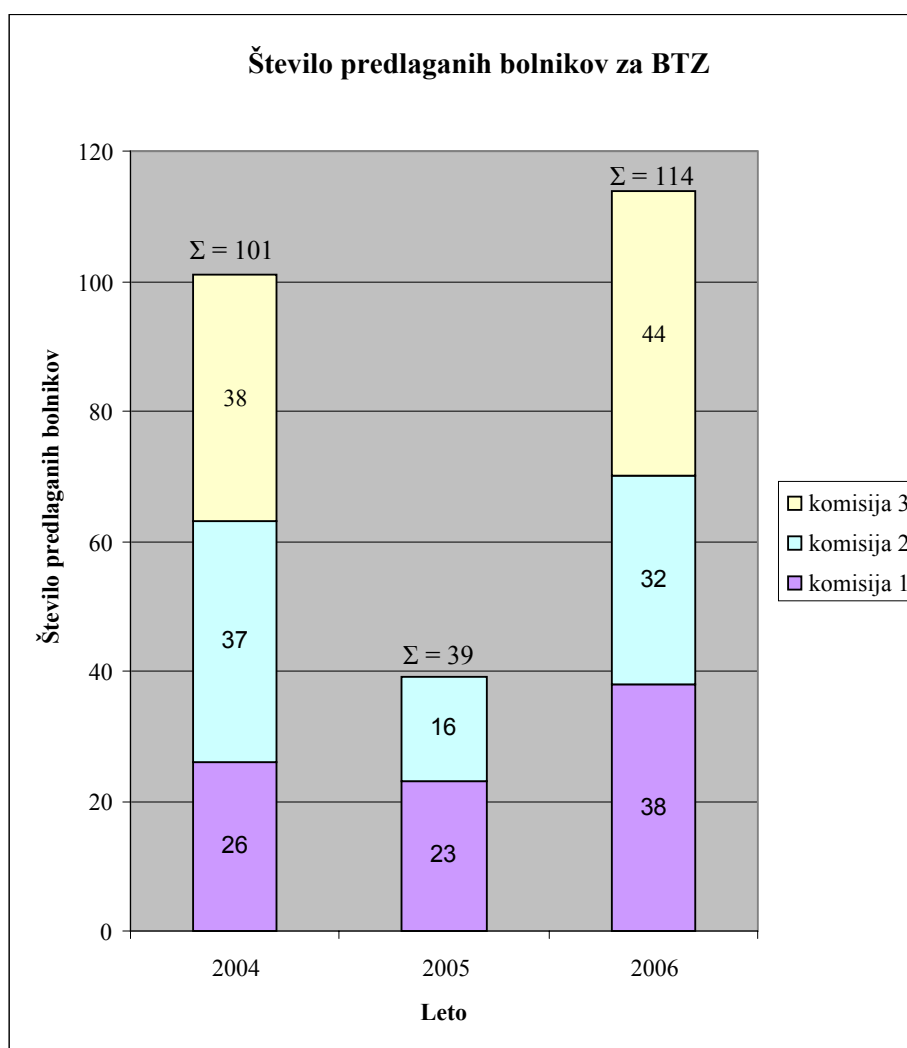
Predvidevali smo, da bi moral biti model RA_BTZ_V1 interno konsistenten, torej bi moral enako obravnavati vse predlagane bolnike, ne glede na spol ali regijo iz katere prihajajo. Interno konsistentnost smo ocenili s primerjanjem naslednjih spremenljivk med spoloma: števila predlaganih, števila odobrenih, starosti, trajanja RA, števila točk zaradi starosti, števila točk zaradi monoterapij in števila točk zaradi kombinacij. To smo storili s T-testom za neodvisne vzorce. Število predlaganih in število odobrenih bolnikov smo primerjali tudi med regijami.

Glede na to, da lečeči revmatolog predlaga potencialne bolnike za selekcioniranje z modelom RA_BTZ_V1, nas je zanimalo, ali revmatolog vpliva na nekatere kazalce aktivnosti RA, in sicer na VAS, DAS 28, število oteklih in število bolečih sklepov. Izvedli smo enostranski ANOVA test s Post Hoc testom - preizkus LSD, da smo videli ali so razlike med revmatologi statistično značilne.

9. REZULTATI

9.1. Opis populacije predlaganih bolnikov

Med letoma 2004 in 2006 je 16 revmatologov predlagalo 183 svojih bolnikov s težko zdravljenim RA 254-krat za ocenitev upravičenosti do bioloških zdravil. Od teh 183 bolnikov jih je bilo 127 predlaganih enkrat, 44 dvakrat, 9 jih je bilo predlaganih trikrat in trije štirikrat. V letu 2004 je bil podan 101 predlog, v letu 2005 najmanj, saj je bilo le 39 predlogov, največ pa je bilo predlogov v letu 2006, in sicer 114. Kako so bili predlogi razporejeni po letih in odločanjih komisije, je razvidno iz Graf 1.



Graf 1: Število predlogov za zdravljenje z BTZ v letih med 2004 in 2006.

9.1.1. Demografija

Spol

V vseh treh letih je bilo kar 83 % predlaganih ženskega spola, tako da je bilo od 254 predlaganih 211 žensk in 43 moških. Najnižji odstotek moških je bil v letu 2004, in sicer 14 %, najvišji pa v letu 2005, ko je bil odstotek predlaganih moških 21 %.

Preglednica VIII : Razdelitev predlaganih glede na spol

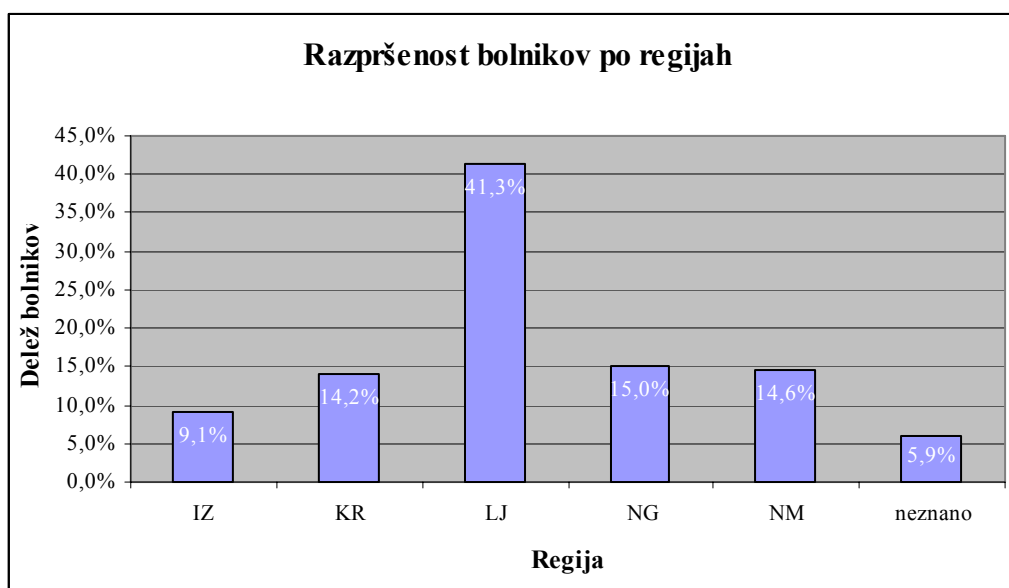
Leto odločanja komisije	Število bolnikov		Delež bolnikov	
	Spol		spol	
	Ženski	moški	ženski	moški
2004	87	14	86 %	14 %
2005	31	8	79 %	21 %
2006	93	21	82 %	18 %
SKUPNO	211	43	83 %	17 %

Regija

Revmatologi, ki so bili vključeni v komisijo in so predlagali bolnike za ocenitev upravičenosti do zdravljenja z biološkimi zdravili, so bili iz 5 regij: Izola, Kranj, Ljubljana, Nova Gorica in Novo mesto. Tako so tudi predlagani bolniki prihajali iz teh petih regij. Prepričljivo največ predlaganih bolnikov je bilo iz LJ in sicer 41,3 %. Iz treh regij Nove Gorice, Novega mesta in Kranja prihaja podoben odstotek predlaganih bolnikov, okoli 15 %. Iz Izole prihaja najmanj, 9,1 % predlaganih bolnikov z RA. 15 od 254 predlaganih bolnikov ni imelo označeno regije, iz katere prihajajo.

Preglednica IX: Porazdelitev predlaganih bolnikov po regijah

Leto odločanja komisije	REGIJA					
	IZ	KR	LJ	NG	NM	neznano
2004	9	16	44	13	15	4
2005	3	9	12	7	4	4
2006	11	11	49	18	18	7
Skupno	23	36	105	38	37	15

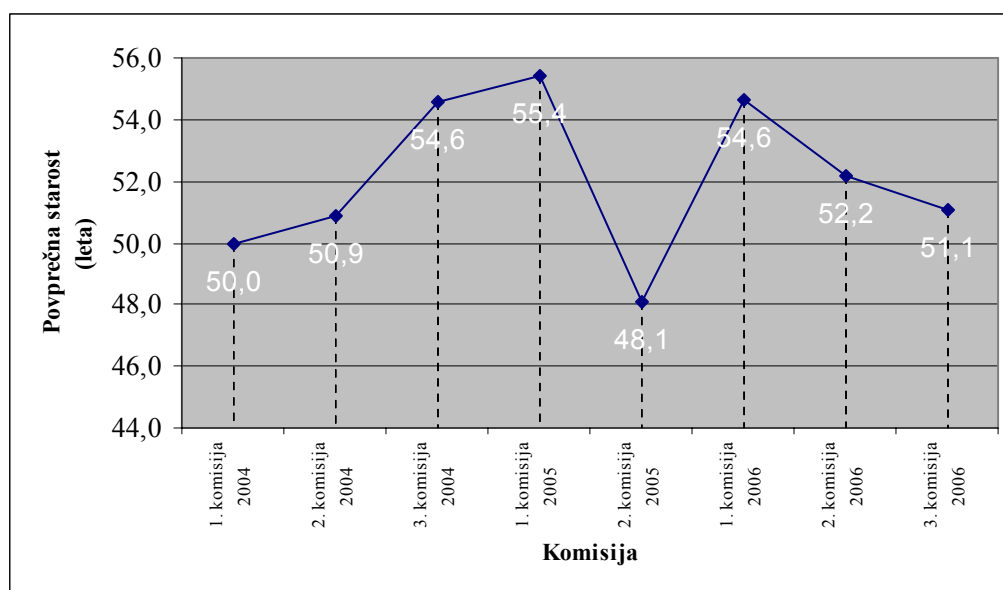


Graf 2: Razpršenost bolnikov po regijah v vseh treh letih.

Povprečna starost predlaganih bolnikov

Povprečna starost predlaganih bolnikov v vseh treh letih je bila $52,3 \pm 10,3$ let ($N = 253$). Od leta 2004, ko je bila povprečna starost $52,0 \pm 9,7$ let ($N = 101$), se je v letu 2005 dvignila na $52,5 \pm 9,0$ let ($N = 38$) in bila v letu 2006 najvišja, ko je bila povprečna starost predlaganih bolnikov $52,6 \pm 11,1$ let ($N = 114$). Razlike v povprečni starosti med leti 2004, 2005 in 2006 niso bile statistično značilne ($t = 2,333$, $p = 0,020$).

Ob analizi povprečne starosti po odločanjih komisije vidimo precej drugačno sliko, z občutnimi nihanji znotraj enega leta, kar je razvidno iz Graf 3. Statistično pomembne razlike v povprečni starosti so bile le med 2. odločanjem komisije v letu 2005 in naslednjimi odločaji: 3. odločanje komisije v letu 2004 ($p = 0,037$), 1. odločanje komisije v letu 2005 ($p = 0,030$) ter 1. odločanje komisije v letu 2006 ($p = 0,036$). Najvišja povprečna starost predlaganih bolnikov je bila $55,4 \pm 6,8$ let ($N = 23$) na prvem odločanju komisije v letu 2005. Na naslednjem odločanju, torej drugem v letu 2005, pa je bila najnižja povprečna starost predlaganih bolnikov $48,1 \pm 10,1$ let ($N = 15$).

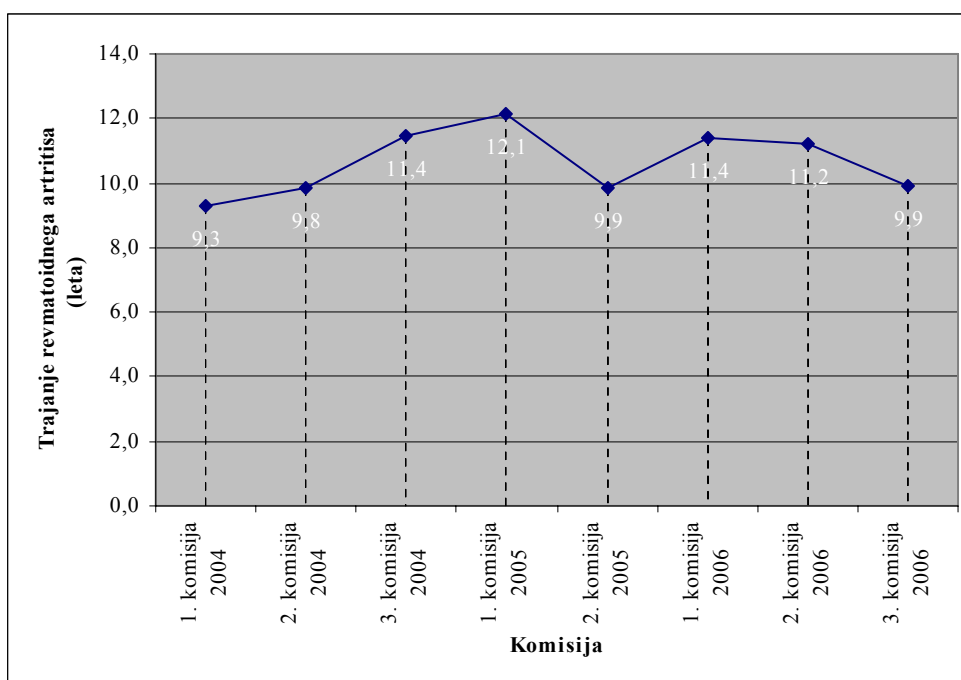


Graf 3: Povprečne starosti predlaganih bolnikov na posameznih odločanjih komisije.

Povprečna starost predlaganih bolnikov se je zelo razlikovala glede na spol, saj so bile v povprečju treh let predlagane ženske stare $53,0 \pm 10,2$ let ($N = 210$), predlagani moški pa $49,0 \pm 9,7$ let ($N = 43$). Predlagane ženske so bile v povprečju statistično značilno starejše kot moški ($t = 2,333$, $p = 0,020$), kar smo potrdili s T-testom za neodvisne vzorce. V letu 2004 pa ni bilo statistično pomembnih razlik v starosti med moškimi in ženskami.

Povprečno trajanje RA pri predlaganih bolnikih

Povprečno trajanje RA pri predlaganih bolnikih v vseh treh letih je bilo $10,6 \pm 8,2$ let ($N = 251$). Na prvem odločanju komisije v letu 2004 je bilo povprečno trajanje RA pri predlaganih bolnikih najkrajše: $9,3 \pm 7,9$ let ($N = 26$). Najdaljše povprečno trajanje RA pa je bilo $12,1 \pm 7,8$ let ($N = 23$) na 1. odločanju komisije v letu 2005, kar je razvidno tudi iz Graf 4. Razlike v povprečnem trajanju RA med leti 2004, 2005 in 2006 niso bile statistično značilne, prav tako tudi razlike v povprečni dobi trajanja RA med odločaji komisije.



Graf 4: Povprečno trajanje RA pri predlaganih bolnikih.

Medtem ko je bila povprečna starost vseh treh let višja pri ženskah, je bilo trajanje RA daljše pri moških, a to ni bilo statistično pomembna razlika. Pri moških je bilo povprečno trajanje RA $10,8 \pm 8,0$ let ($N = 43$), pri ženskah pa $10,6 \pm 10,2$ let ($N = 208$). Ta razlika gre predvsem na račun leta 2006 s povprečnim trajanjem RA $12,0 \pm 7,7$ let ($N = 21$), saj je bilo povprečno trajanje RA pri moških v letu 2004 za 0,8 let krajše kot pri ženskah, v letu 2005 pa za 1,4 leta.

9.1.2. Farmakoterapija

144 (58,8 %; $N = 245$) predlaganih bolnikov je bilo v času odločanja komisije zdravljenih z metotreksatom in 164 (66,9 %; $N = 245$) z glukokortikoidi. V preteklosti so bili predlagani bolniki že zdravljeni s povprečno $3,1 \pm 1,4$ monoterapijo DMARD ($N = 253$) in z $2,3 \pm 1,6$ kombinacijami zdravil DMARD ($N = 201$). Razlike v povprečnem številu monoterapij in v povprečnem številu kombinacij zdravil med leti 2004, 2005 in 2006 niso statistično pomembne. Le en bolnik od 254 še ni bil zdravljen z monoterapijo imunomodulirajočega zdravila preden je bil predlagan za zdravljenje z BTZ, kar 53 predlaganih bolnikov pa še ni bilo zdravljenih s kombinacijo imunomodulirajočih zdravil.

Monoterapija imunomodulirajočih zdravil za zdravljenje RA

Najpogosteje uporabljeni monoterapiji DMARD pri predlaganih bolnikih v preteklosti sta bili monoterapija z metotreksatom pri 83,1 % predlaganih bolnikih in monoterapija z leflunomidom pri 83,5 %. Pogosto uporabljeni monoterapiji DMARD sta bili tudi monoterapija s sulfasalzinom in monoterapija s solmi zlata, saj je bilo že približno 40 % predlaganih bolnikov zdravljenih s tema dvema monoterapijama. Približno vsak peti predlagan bolnik je bil pred predlaganjem zdravljen z monoterapijo ciklosporina, prav tako petina pa je bila že zdravljena z antimalarikom. Monoterapija z azatioprinom je bila za zdravljenje RA uporabljena najredkeje, saj je bilo le 7 predlaganih bolnikov (2,8 %, N = 253) zdravljenih z njim. 13,4 % predlaganih bolnikov je bilo zdravljenih tudi z monoterapijami drugih zdravil (mikofenolna kislina, minociklin, metilprednizolon, D-penicilamin).

Preglednica X: Značilnosti predhodnega zdravljenja z monoterapijami imunomodulirajočih zdravil

MONOTERAPIJA	MTX	sulfasalazin	antimalarik	leflunomid	solni zlata	ciklosporin	azatioprin	druga zdravila*
N (št. predlaganih bolnikov)	254	254	253	254	253	254	253	253
Št. bolnikov na monoterapiji	211	110	51	212	96	52	7	34
% bolnikov na monoterapiji	83,1 %	43,3 %	20,2 %	83,5 %	37,9 %	20,5 %	2,8 %	13,4 %
Povprečno trajanje terapije [mesece]	24,3 ± 29,7	12,0 ± 14,4	9,7 ± 11,1	12,2 ± 13,0	32,5 ± 52,5	8,7 ± 10,7	5,5 ± 6,1	27,0 ± 12,2

* mikofenolna kislina, minociklin, metilprednizolon, D-penicilamin,...

V povprečju so bili bolniki najdlje na terapiji s solmi zlata in sicer $32,5 \pm 52,5$ mesecev (N = 96). Tudi monoterapija z metotreksatom je bila dolgotrajna, saj je v povprečju trajala $24,3 \pm 29,7$ mesecev (N = 211, medtem ko je monoterapija z leflunomidom povprečno trajala $12,2 \pm 13,0$ mesecev (N = 212).

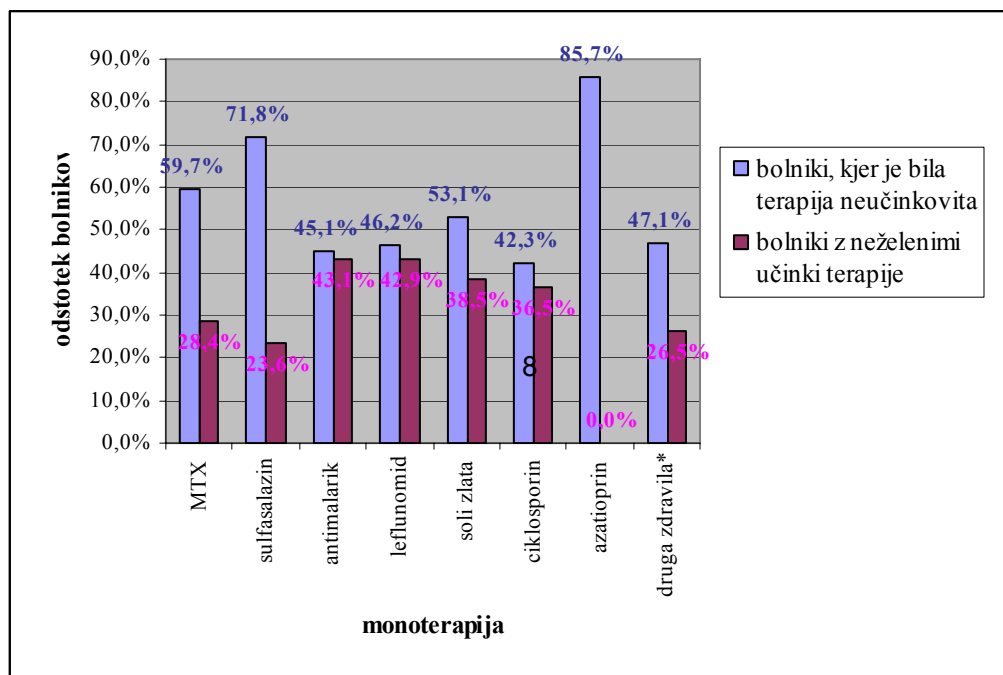
Monoterapije pri predlaganih bolnikih so bile pogosto ukinjene, kar je razvidno tudi iz Preglednica XI. Tako so bile monoterapije s sulfasalazinom, antimalarikom in solmi zlata ukinjene v več kot 90,0 % primerov. Visok delež bolnikov z ukinjenimi terapijami je bil tudi pri ostalih monoterapijah, saj je pri monoterapijah z metotreksatom, leflunomidom, ciklosporinom in azatioprinom, kjer je bilo ukinjenih nad 80,0 % predlaganih primerov. Glavni razlog za ukinitvev terapije je bila pri vseh monoterapijah neučinkovitost. Kar pri 85,7 % bolnikov od 7 zdravljenih z monoterapijo azatioprina, je bila terapija neučinkovita,

zaradi česar so jo tudi ukinili. Po neučinkovitosti sta izstopali tudi monoterapija z sulfasalazinom z neučinkovitostjo pri 71,8 % od 105 bolnikov, ter monoterapija z metotreksatom z neučinkovitostjo pri 59,7 % od 182 bolnikov. Sta pa ti dve monoterapiji izstopali kot monoterapiji z najnižjim odstotkom neželenih učinkov, kar je videti tudi na Graf 5. Monoterapiji z antimalarikom in leflunomidom sta bili tisti, pri katerih je bila relativna pojavnost neželenih učinkov najvišja. Pri monoterapiji z antimalarikom so se neželeni učinki pojavili pri 43,1 % od 48 bolnikov, pri monoterapiji z leflunomidom pa pri 42,9 %.

Preglednica XI: Delež ukinjenih predhodnih zdravljenj z monoterapijami imunomodulirajočih zdravil in razlogi za ukinitve

MONOTERAPIJA	MTX	sulfasalazin	antimalarik	leflunomid	solni zlata	ciklosporin	Azatioprin	druga zdravila*
Število bolnikov z ukinjeno terapijo	182	105	48	185	91	42	6	31
% bolnikov z ukinjeno terapijo	86,3 %	95,5 %	94,1 %	87,3 %	94,8 %	80,8 %	85,7 %	91,2 %
Št. bolnikov z ukinjeno terapijo zaradi neučinkovitosti	126	79	23	98	51	22	6	16
Št. bolnikov z ukinjeno terapijo zaradi neželenih učinkov	60	26	22	91	37	19	0	9
Št. bolnikov z ukinjeno terapijo zaradi drugih razlogov	9	2	3	6	7	2	0	7

* mikofenolna kislina, minociklin, metilprednizolon, D-penicilamin,...



Graf 5: Delež ukinjenih monoterapij zaradi neučinkovitosti in zaradi neželenih učinkov.

Kombinacije imunomodulirajočih zdravil za zdravljenje RA

Najpogostejša že uporabljena kombinacija imunomodulirajočih zdravil je bila kombinacija metotreksat, sulfasalazin in/ali antimalarik, s katero je bilo zdravljenih kar 228 (89,9 %, N = 254) predlaganih bolnikov. Zelo pogosta kombinacija je bila tudi metotreksat in leflunomid, saj so z njo že zdravili 192 (75,6 %, N = 254) bolnikov. Skoraj četrtina predlaganih bolnikov, 62 (24,4 %, N = 254), je bila že zdravljena s kombinacijo metotreksat in ciklosporin A, z ostalimi kombinacijami pa je bilo zdravljeno manjše število bolnikov.

Preglednica XII: Značilnosti predhodnega zdravljenja s kombinacijami zdravil

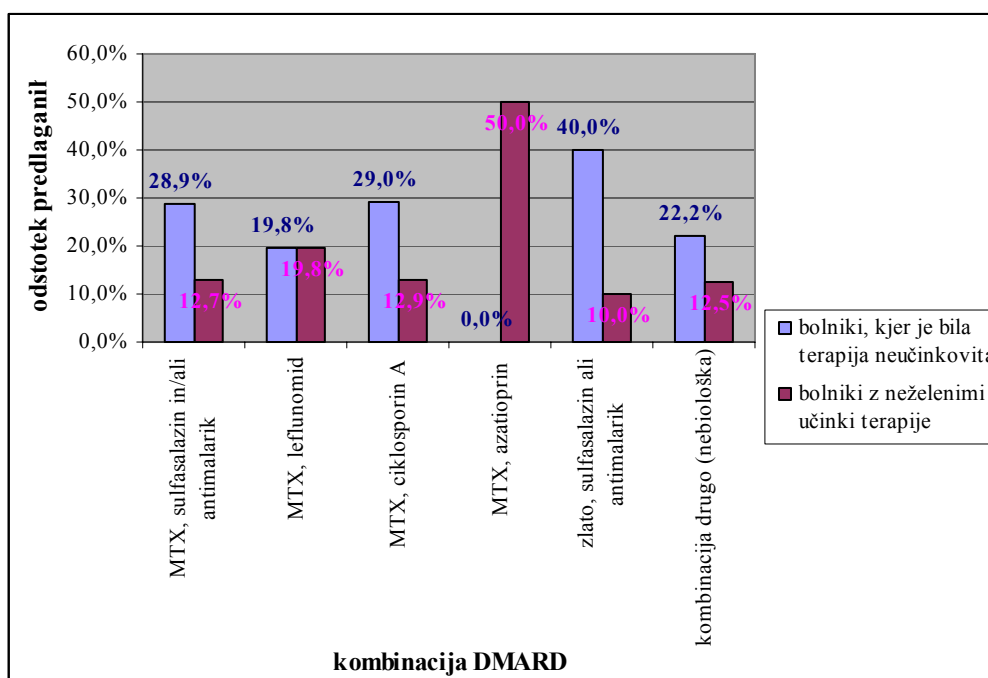
KOMBINACIJA	MTX, sulfasalazin in/ali antimalarik	MTX, leflunomid	MTX, ciklosporin A	MTX, azatioprin	zlato, sulfasalazin ali antimalarik	kombinacija drugo (nebiološka)
N	254	254	254	254	254	254
Št. Bolnikov na kombinaciji	228	192	62	2	30	72
% bolnikov na kombinaciji	89,8 %	75,6 %	24,4 %	0,8 %	11,8 %	28,3 %
Povprečno trajanje terapije [mesece]	11,1 ± 10,0	10,9 ± 12,9	6,4 ± 5,0	2 ± 0	6,5 ± 5,5	9,8 ± 9,8
Število bolnikov z ukinjeno terapijo	94	71	25	1	15	28
% bolnikov z ukinjeno terapijo	41,2 %	37,0 %	40,3 %	50,0 %	50,0 %	38,9 %
Razlog ukinitve: neučinkovitost	66	38	18	0	12	16
Razlog ukinitve: neželeni učinki	29	38	8	1	3	9
Razlog ukinitve: drugo	1	0	0	0	0	3

Najdlje je trajalo zdravljenje z najpogostejšo kombinacijo metotreksat, sulfasalazin in/ali antimalarik, saj je terapija povprečno trajala 11,1 ± 10,0 mesecev (N = 228). Daljše od 10 mesecev je bilo tudi povprečno trajanje zdravljenja s kombinacijo metotreksata in leflunomida, saj je le-to trajalo 10,9 ± 12,9 mesecev (N = 192). Najkrajše pa je bilo zdravljenje s kombinacijo metotreksata in azatioprina, ki je v povprečju trajalo le 2 ± 0 meseca (N = 2).

Preglednica XIII: Delež ukinjenih predhodnih zdravljenj s kombinacijami zdravil in razlogi za ukinitvev

KOMBINACIJA	MTX, sulfasalazin in/ali antimalarik	MTX, leflunomid	MTX, ciklosporin A	MTX, azatioprin	zlato, sulfasalazin ali antimalarik	kombinacija drugo (nebiološka)
Število bolnikov z ukinjeno terapijo	94	71	25	1	15	28
% bolnikov z ukinjeno terapijo	41,2 %	37,0 %	40,3 %	50,0 %	50,0 %	38,9 %
Razlog ukinitve: neučinkovitost	66	38	18	0	12	16
Razlog ukinitve: neželeni učinki	29	38	8	1	3	9
Razlog ukinitve: drugo	1	0	0	0	0	3

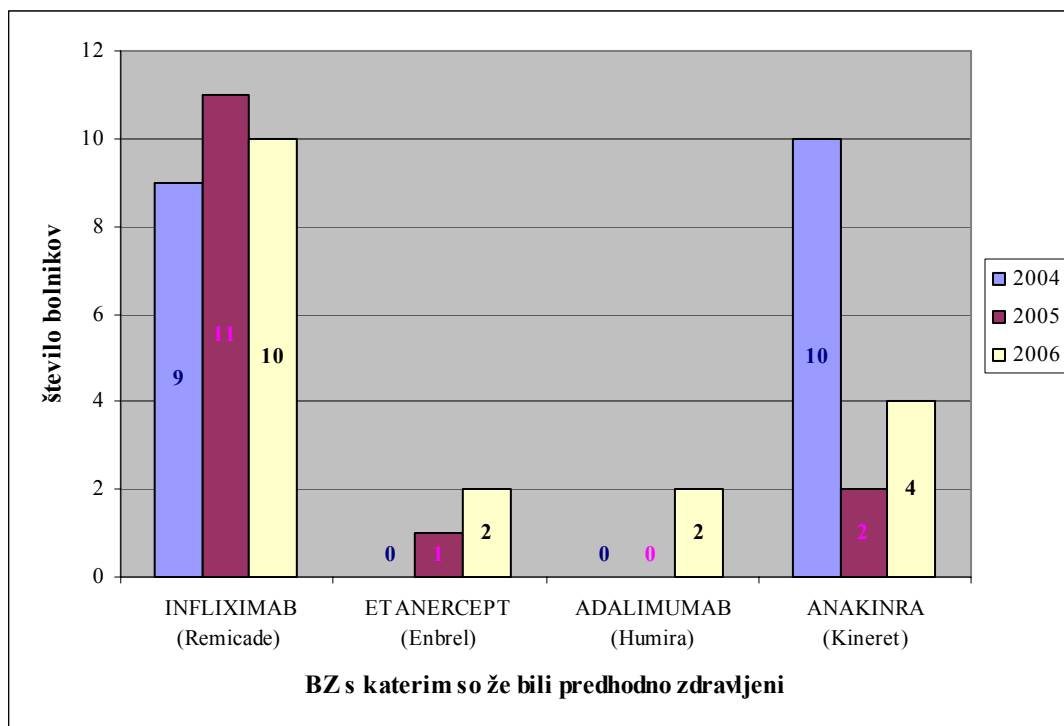
Veliko manj bolnikov z ukinjeno terapijo je bilo zdravljenih s kombinacijo, kot pa z monoterapijo, saj se odstotek bolnikov z ukinjeno kombinacijo zdravil pri nobeni kombinaciji ni dvignil nad 50,0 %, medtem ko se odstotek bolnikov z ukinjeno monoterapijo pri nobeni monoterapiji ni spustil pod 80,0 %. Najvišja odstotka bolnikov z ukinjeno terapijo 50,0 % sta bila pri kombinaciji metotreksata in azatioprina, kjer je bila terapija ukinjena pri enem bolniku ter kombinaciji zlata, sulfasalazina ali antimalarika, ki je bila ukinjena pri 15 predlaganih bolnikih. Pri ostalih kombinacijah terapij se je odstotek bolnikov z ukinjeno terapijo gibal okoli 40 %, kar je razvidno iz Preglednica XIII. Glavni razlog ukinitve terapije je pri večini kombinacij neučinkovitost, razen pri kombinacijah metotreksat in azatioprin, kjer so bili edini razlog ukinitve neželeni učinki, ter metotreksat in leflunomid, kjer sta bila tako neučinkovitost kot neželeni učinki v enaki meri odgovorna za ukinitve terapije. Relativno se je kot najbolj neučinkovita kombinacija DMARD izkazala kombinacija zlato, sulfasalazin ali antimalarik, saj je bila ta kombinacija neučinkovita pri 40,0 % od 15 bolnikov. Kombinacija metotreksat in leflunomid pa je bila tista kombinacija DMARD, ki je imela največji odstotek bolnikov z neželenimi učinki, če ne upoštevamo kombinacije metotreksat in azatioprin z enim samim primerom.



Graf 6: Delež ukinitvenih kombinacij DMARD zaradi neučinkovitosti in zaradi neželenih učinkov.

Predhodno zdravljenje z BTZ

49 (20,7 %; N = 237) predlaganih bolnikov je bilo v preteklosti že zdravljenih z BTZ. Od tega sta bila 2 (4,1 %, N = 49) predlagana bolnika že zdravljeni z dvema BTZ, in sicer v obeh primerih z infliksimabom in anakinro. Drugače pa so bili predlagani bolniki največkrat zdravljeni samo z infliksimabom 28 (57,1 %, N = 49), nato samo z anakinro 14 (28,6 %, N = 49), 3 (6,1 %, N = 49) so bili že zdravljeni z enbrelom in 2 (4,1 %, N = 49) z adalimumabom. Največ predlaganih bolnikov, ki so bili v preteklosti že zdravljeni s katerim od BTZ, je bilo v letu 2004, kar je razvidno tudi iz Graf 7. Če pogledamo porazdelitev po letih, je bilo v letu 2004 od 98 predlaganih bolnikov, ki so imeli izpolnjene podatke o predhodni uporabi BTZ, 18 že zdravljenih z BTZ, kar znaša 18,4 %. V letu 2005 je delež že zdravljenih z BTZ narasel na 33,3 %, saj je bilo 13 od 39 predlaganih že zdravljenih z BTZ. Najnižji delež že zdravljenih z BTZ pa je bil v letu 2006, ko je bilo 18,0 % oz. 18 od 100 predlaganih bolnikov predhodno zdravljenih z BTZ. Zaradi premajhnega števila podatkov statistična obdelava ni bila možna.



Graf 7: Število predlaganih bolnikov predhodno zdravljenih z BTZ v odvisnosti od leta.

9.1.3. Diagnoza RA in kontraindikacije za terapijo z BTZ

Od 254 predlaganih bolnikov z RA, jih je imelo 248 potrjeno diagnozo RA, saj so imeli v predlogu obkljukane najmanj 4 prisotne kriterije za RA. Pri dveh predlaganih bolnikih v letu 2005 ni bilo razvidno, ali so kriteriji obkljukani ali ne. Pri dveh predlaganih bolnikih v letu 2004 in dveh v letu 2006 pa ni bil obkljukan noben kriterij na predlogu.

Preglednica XIV: Število bolnikov na leto s prisotnimi kontraindikacijami za zdravljenje z BTZ

LETO	2004	2005	2006	Skupno
Nosečnost, dojenje ali nezanesljiva kontracepcija	1	0	1	2
Aktivna okužba	0	0	1	1
Veliko tveganje za to, da pride do okužbe*	1	0	3	4
Lupus ali multipla skleroza	0	0	1	1
Malignomi ali premaligna stanja**	0	0	1	1
Skupno število bolnikov s prisotnimi KI	2	0	3	5

*Sem sodijo: kronična ulkusna bolezen goleni, stanje po preboleli tuberkulozi, septični artritis v zadnjih 12 mesecih, stanje po artritisu umetnega sklepa, če proteza ni bila zamenjana, stalne ali ponavljajoče se okužbe spodnjih dihal, vstavljen urinski kateter

** izključen je bazaliom ali če je bil malignom odkrit in zdravljen pred več kot 10 leti

Predlagani bolniki so bili tudi ocenjeni, če imajo prisotne kontraindikacije za zdravljenje z anti-TNF α terapijo. Skupno je v treh letih 5 bolnikov od 251 imelo kontraindikacije, 4 so kljub temu dobili BTZ, eden pa je zbral premalo točk. Bolniki so imeli prisotnih tudi več KI hkrati. Pogostost posameznih kontraindikacij v letih je prikazana v Preglednica XIV.

9.1.4. Kazalci aktivnosti RA

Erozivnost

Vsi predlagani bolniki, razen enega v letu 2006, so imeli izpolnjene podatke o erozivnosti RA. Od tega jih je 88,1 % oziroma 223 predlaganih imelo prisotnost erozije ali obsklepne osteopenije na rentgenu zapestij ali rok. Povprečna starost rentgenskih podatkov je bila $2,02 \pm 3,08$ leti (N = 244).

Preglednica XV: Rezultati rentgenskih pregledov po letih

LETO	2004	2005	2006	Skupno
Povprečna starost rentgenskih podatkov [leta]	$2,00 \pm 3,88$ (N = 99)	$1,55 \pm 1,29$ (N = 38)	$2,20 \pm 2,65$ (N = 107)	$2,02 \pm 3,08$ (N = 244)
Odstotek bolnikov, ki so bili erozivni*	85,1 %	97,4 %	87,6 %	88,1 %

*prisotnost erozije ali obsklepna osteopenija na RTG zapestij ali rok

Anti-CCP

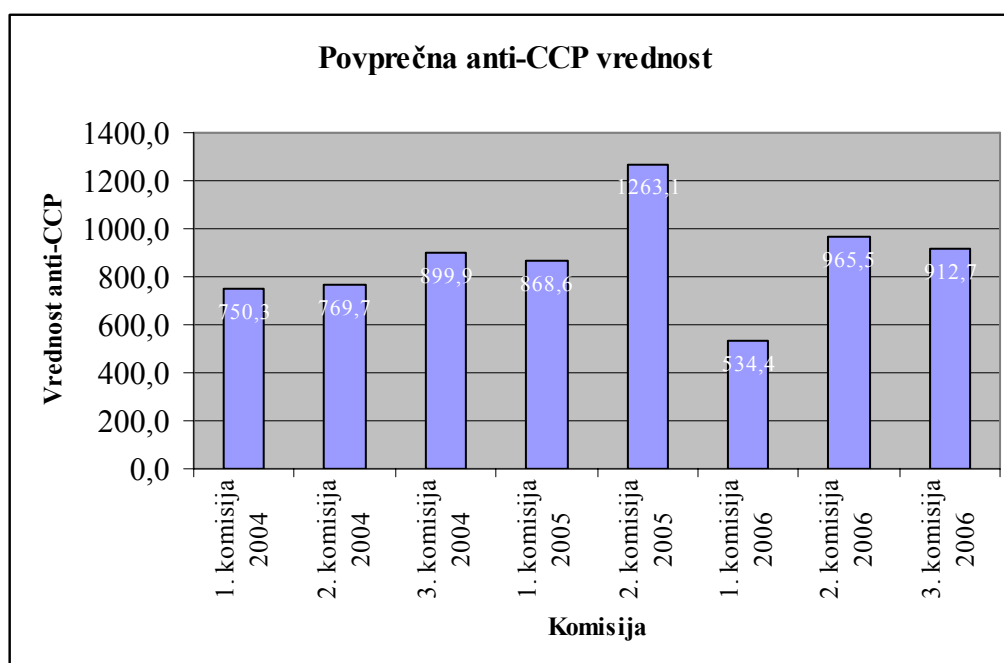
Podatki glede anti-CCP so bili vnešeni pri 231 predlaganih bolnikih. Pri kar 37,7 % od teh 231 bolnikov anti-CCP ni bil delan. Od 144 predlaganih bolnikov, pri katerih je bil anti-CCP delan, je bilo 75,0 % anti-CCP pozitivnih in 25 % anti-CCP negativnih. Anti-CCP pozitivni so bili tisti, pri katerih je bila vrednost anti-CCP večja od 25 E/ml.

Povprečna anti-CCP vrednost vseh treh let je bila $855,3 \pm 836,6$ E/ml (N = 110) in je med odločaji komisije precej nihala, kar je razvidno tudi iz Graf 8. Tako je bila najnižja povprečna anti-CCP vrednost $534,4 \pm 584,0$ E/ml (N = 18) pri predlaganih bolnikih na 1. odločanju komisije v letu 2006, dobrega pol leta pred tem pri predlaganih na 2. odločanju komisije v letu 2005, pa je bila povprečna anti-CCP vrednost maksimalna, in sicer $1263,1 \pm 1116,8$ E/ml (N = 7). Med leti ni statistično značilnih razlik v povprečni anti-CCP vrednosti, prav tako ne med posameznimi odločaji komisije. Sicer je razlika med 2. odločanjem komisije 2005 (N = 5) in 1. odločanjem komisije 2006 (N = 18) v povprečni

vrednosti anti-CCP na meji statistične značilnosti ($p = 0,057$), a je število enot za primerjavo po odločanjih komisije premajhno za sklepanje in delanje zaključkov.

Preglednica XVI: Podatki glede anti-CCP po letih

LETO	2004	2005	2006	Skupno
Število bolnikov s podatki o anti-CCP	91	36	104	231
% bolnikov, pri katerih anti-CCP ni bil delan	48,4 %	44,4 %	26,0 %	37,7 %
Št. bolnikov, pri katerih je bil anti-CCP delan	47	20	77	144
% bolnikov, ki so bili anti-CCP pozitivni	68,1 %	75,0 %	79,2 %	75,0 %
% bolnikov, ki so bili anti-CCP negativni	31,9 %	25,0 %	20,8 %	25,0 %
Povprečna anti-CCP vrednost [E/ml]	824,8 ± 901,0 (N = 31)	1041,2 ± 1031,4 (N = 16)	823,0 ± 736,3 (N = 63)	855,3 ± 836,6 (N = 110)



Graf 8: Povprečna anti-CCP vrednost na odločanjih komisije.

Sedimentacija eritrocitov (ESR)

Pri predlaganih je bila povprečna sedimentacija (ESR) vseh treh let $42,53 \pm 22,06$ mm/h (N = 241). Med leti so bile sicer minimalne razlike v povprečni vrednosti ESR, kar je razvidno iz Preglednica XVII, a so bile le-te statistično nepomembne. Tudi razlike v povprečni vrednosti ESR med posameznimi odločaji komisije so bile statistično nepomembne. Sicer je bila najnižja povprečna vrednost ESR na 2. odločanju komisije

2004, ko je bila $39,77 \pm 19,79$ mm/h (N = 31), najvišja pa na 2. odločanju komisije 2005 s $45,75 \pm 25,72$ mm/h (N = 16).

Koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP)

CRP je bil izpolnjen le pri predlaganih v letih 2005 in 2006, pa še to ne pri vseh. Iz Preglednica XVII vidimo, da je bila mediana CRP 17,00 (2,00 - 184,00) mg/l (N = 88), in da je bila razlika med letoma 2005 in 2006, ki pa ni statistično pomembna. Razlike so bile prisotne tudi med posameznimi odločaji komisije, a tudi te niso bile statistično pomembne.

Preglednica XVII: Primerjava podatkov glede ESR, CRP, VAS in DAS 28 med leti

LETO	2004	2005	2006	Skupno
Povprečen ESR [mm/h]:	$42,20 \pm 18,82$ (N = 89)	$43,36 \pm 22,14$ (N = 39)	$42,50 \pm 24,19$ (N = 113)	$42,53 \pm 22,06$ (N = 241)
Mediana CRP [mg/l]: (min. - maks.) [mg/l]:	/ (N = 0)	17,50 (5,00 - 184,00) (N = 14)	16,50 (2,00 - 169,00) (N = 74)	17,00 (2,00 - 184,00) (N = 88)
Mediana VAS [mm]: (min. - maks.) [mm]:	80,00 (0,00 - 100,00) (N = 89)	76,00 (36,00 - 100,00) (N = 39)	76,00 (33,00 - 100,00) (N = 112)	77,00 (0,00 - 100,00) (N = 240)
Povprečen DAS 28	$6,83 \pm 0,86$ (N = 89)	$6,91 \pm 0,95$ (N = 39)	$6,62 \pm 1,10$ (N = 113)	$6,75 \pm 1,00$ (N = 241)

Samoocena bolečine po VAS

Mediana VAS vseh treh let je bila 77 (0,00 - 100,00) mm (N = 240) in se je med leti zelo malo razlikovala, kar je razvidno iz Preglednica XVII. Med samimi odločaji komisije pa so bile razlike malo večje, a so bile tako kot razlike med leti statistično nepomembne.

DAS 28

Povprečen DAS 28 pri predlaganih bolnikih vseh treh let je bil $6,75 \pm 1,00$ (N = 241). Najvišja povprečna vrednost DAS 28 med odločaji komisije je bila $7,01 \pm 0,80$ (N = 23) na 1. odločanju komisije 2005, najnižja pa $6,58 \pm 1,04$ (N = 43) na 3. odločanju komisije 2006. Razlike v povprečni vrednosti DAS 28 med leti in med odločaji komisije niso bile statistično pomembne.

9.2. Opis analize delovanja selekcije na podlagi modela RA_BTZ_V1

9.2.1. Delež odobrenih bolnikov

V vseh treh letih je bilo od 254 predlaganih bolnikov 134 (52,8 %) odobrenih za zdravljenja RA z biološkimi zdravili. Iz Preglednica XVIII je razvidno, da je bilo največ odobrenih, kar 65, v letu 2006, kar predstavlja 48,5 % od vseh, ki so dobili BTZ. Sicer je bil najmanjši delež ugodno rešenih predlogov v prvem letu, ko je bilo odobrenih le 43,6 % (N = 101) predlaganih bolnikov, najvišji pa v naslednjem letu 2005, ko je bilo odobrenih za zdravljenje z BTZ kar 64,1 % (N = 39).

Preglednica XVIII: Razmerje odobrenih in neodobrenih bolnikov v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004		2005		2006		Skupno	
	odobreni	neodobreni	Odobreni	neodobreni	Odobreni	neodobreni	odobreni	neodobreni
št. bolnikov	44	57	25	14	65	49	134	120
% bolnikov	43,6 %	56,4 %	64,1 %	35,9 %	57,0 %	43,0 %	52,8 %	47,2 %
Doprinos posameznega leta k vsem trem	32,8 %	47,5 %	18,7 %	11,7 %	48,5 %	40,8 %	100,0 %	100,0 %

9.2.2. Točkovna meja za odobritev zdravljenja RA z BTZ

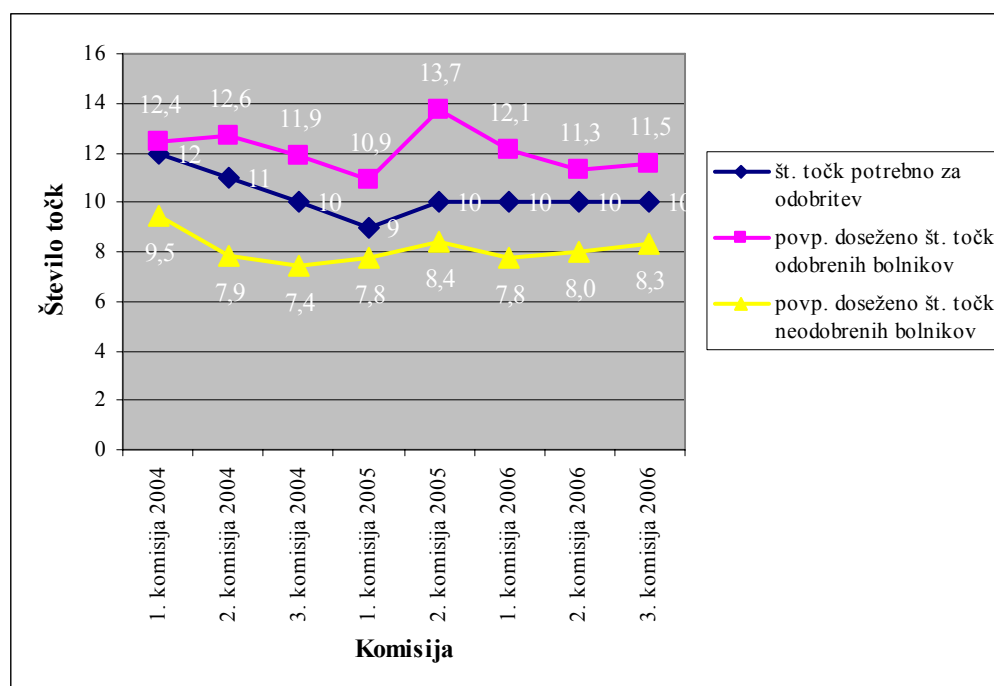
Upoštevač odločanja komisije vseh treh let je bila mediana točkovne meje 10 točk, kar je razvidno iz Preglednica XXIII. Najvišja mediana točkovne meje za odobritev je bila 11 točk v letu 2004, najnižja pa v letu 2005, ko je bilo potrebno zbrati 9 točk. V letu 2006 je bilo na vseh treh odločanjih komisije potrebno zbrati 10 točk. Absolutno najvišja meja je bila 12 točk na prvem odločanju komisije v letu 2004, najnižja pa 9 točk na prvem odločanju komisije v letu 2005. Iz Graf 9 je razvidno, da se je na prvih 4 odločanjih komisije točkovna meja za odobreno zdravljenje z BTZ konstanto nižala za 1 točko, nato pa se je na drugem odločanju komisije v letu 2005 dvignila nazaj za eno točko, na 10 točk in se ustalila na tej meji še na vseh naslednjih odločanjih komisije.

Preglednica XIX: Točkovna meja za odobritev zdravljenja RA z BTZ

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Mediana (št. točk potrebno za odobritev)	11,0	9,0	10,0	10,0
Maks. št. točk potrebno za odobritev	12	10	10	12
Min. št. točk potrebno za odobritev	10	9	10	9

9.2.3. Doseženo število točk

Povprečno število točk vseh treh let, ki so jih predlagani bolniki dobili po modelu, je $10,1 \pm 2,7$ ($N = 254$). Najmanjše absolutno število doseženih točk je bilo 3, največje pa 21. Povprečno število doseženih točk je bilo v letu 2004 najnižje in sicer $9,8 \pm 2,6$ točk ($N = 101$). V letu 2005 se je povprečje dvignilo skoraj za eno točko na $10,7 \pm 3,1$ ($N = 39$), v letu 2006 pa padlo za dobro polovico točke na povprečno doseženih $10,1 \pm 2,6$ točk ($N = 114$). Razlike v povprečno doseženem številu točk med leti 2004, 2005 in 2006 niso bile statistično pomembne, prav tako pa tudi razlike med odločanji komisije ne. Le 2. odločanje komisije v letu 2005 je s povprečnim doseženim številom točk $12,1 \pm 3,6$ ($N = 16$) statistično pomembno odstopal od vseh ostalih odločanj komisije, a je bilo število bolnikov na tem odločanju komisije premajhno za sklepanje in delanje zaključkov.



Graf 9: Gibanje povprečnega števila točk v odvisnosti od odločanja komisije.

9.2.4. Točkovne razlike med odobrenimi in neodobrenimi bolniki

Odobreni bolniki so v povprečju treh let dosegli povprečno $12,0 \pm 2,2$ točk ($N = 134$) in so povprečno za $1,8 \pm 2,1$ točko ($N = 134$) presegli določeno mejo. Najvišje povprečno doseženo število točk v odobreni skupini je bilo $12,3 \pm 1,8$ ($N = 44$) v letu 2004, najnižje pa v letu 2006, ko je bilo povprečno doseženo $11,7 \pm 2,0$ točk ($N = 65$). Te razlike med leti

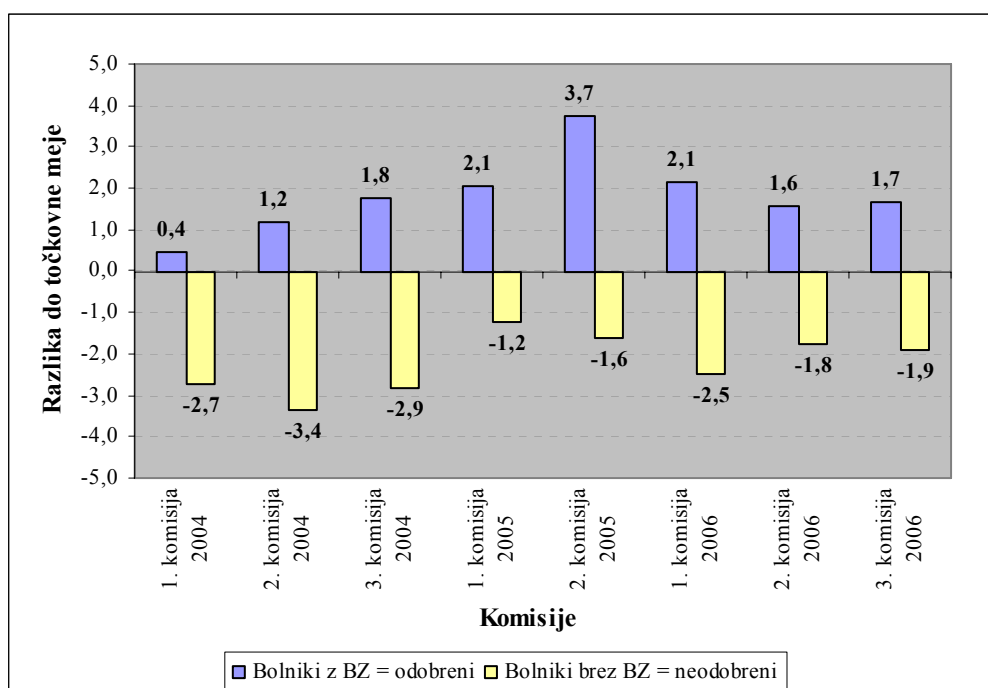
niso bile statistično pomembne, prav tako pa tudi ne med odločaji komisije. Razlike med posameznimi odločaji komisije so bile sicer opazne, kar je vidno tudi na Graf 9, a se je le 2. odločanje komisije 2005 statistično pomembno razlikovalo od vseh ostalih odločanj komisije, z izjemo 1. odločanja komisije 2004, a zaradi majhnega števila predlaganih bolnikov na 2. odločanju komisije 2005 ni smiselno sklepati kakršnihkoli zaključkov.

Neodobreni bolniki so v povprečju vseh treh let dosegli $8,1 \pm 1,6$ točk ($N = 120$) in jim je v povprečju zmanjkalo $2,4 \pm 1,5$ točke ($N = 120$), da bi dosegli postavljeno mejo točk in bili upravičeni do BTZ. Razlike med leti v povprečno doseženem številu točk pri neodobrenih bolnikih niso bile statistično pomembne, so pa bile te razlike statistično pomembne med posameznimi odločaji komisije ($F = 3,493$; $p = 0,002$). Post Hoch test je pokazal statistično pomembno razliko ($p > 0,05$) v povprečno doseženem številu točk med naslednjimi odločaji komisije: 1. odločanje komisije 2004 in vsemi ostalimi, razen 2. odločanjem komisije 2005 ter statistično pomembno razliko med 3. odločanjem komisije 2004 in 2. ter 3. odločanjem komisije 2006.

Iz Preglednica XXII je razvidno, da so imeli neodobreni bolniki najvišjo povprečno vrednost doseženih točk $8,2 \pm 1,6$ ($N = 57$) v letu 2004, a jim je v tem letu zmanjkalo do postavljene meje kar $3,0 \pm 1,5$ točke ($N = 57$), največ v treh letih. Najmanj točk je neodobrenim bolnikom zmanjkalo na prvem odločanju komisije v letu 2005, ko jim je v povprečju zmanjkala dobra točka, največ pa na drugem odločanju komisije v letu 2004, ko so bili v povprečju prekratki skoraj za 3,5 točke, kar je prikazano tudi na Graf 10. Iz nje je tudi razvidno, da so odobreni bolniki največ presegli mejo za skoraj 4 točke na drugem odločanju komisije v letu 2005, najmanj pa le za slabe pol točke na prvem odločanju komisije v letu 2004. Največja razlika v povprečnih doseženih točkah med skupinama je tako bila 5,3 točk na drugem odločanju komisije v letu 2005, najmanjša razlika pa na prvem odločanju komisije v letu 2004, ko je le-ta znašala dobre 3 točke.

Preglednica XX: Primerjava doseženega števila točk odobrenih in neodobrenih bolnikov

Leto odločanja komisije	2004		2005		2006		Skupno	
	odobreni	neodobreni	odobreni	neodobreni	Odobreni	Neodobreni	odobreni	neodobreni
Št. bolnikov (N)	44	57	25	14	65	49	134	120
Povp. doseženo št. točk	12,3 ± 1,8	8,2 ± 1,6	12,2 ± 3,0	8,0 ± 0,7	11,7 ± 2,0	8,0 ± 1,7	12,0 ± 2,2	8,1 ± 1,6
Povp. razlika do točkovne meje	1,3 ± 1,7	-3,0 ± 1,5	2,8 ± 2,7	-1,4 ± 0,6	1,8 ± 1,9	-2,1 ± 1,5	1,8 ± 2,1	-2,4 ± 1,5
Povp. št. točk dobljenih za starost	6,0 ± 1,8	3,8 ± 1,5	5,4 ± 2,0	3,9 ± 1,2	5,2 ± 2,1	3,8 ± 2,0	5,5 ± 2,0	3,8 ± 1,7
Min. Št. točk dobljenih za starost	2	2	2	2	0	0	0	0
Maks. št. točk dobljeno za starost	10	8	10	6	10	10	10	10
Povp. št. točk zaradi monoterapije	3,6 ± 1,4	2,9 ± 1,3	3,2 ± 1,3	2,3 ± 0,6	3,7 ± 1,4	2,4 ± 1,3	3,6 ± 1,4	2,7 ± 1,2
Min. Št. dobljenih točk za monoterapije	1	1	1	1	1	0	1	0
Maks. št. dobljenih točk za monoterapije	7	6	7	3	7	7	7	7
Povp. št. točk zaradi kombinacije	2,6 ± 1,3	1,5 ± 0,7	3,5 ± 1,8	1,9 ± 0,8	2,8 ± 1,2	1,8 ± 0,9	2,9 ± 1,4	1,7 ± 0,8
Min. Št. dobljenih točk za kombinacije	0	0	0	0	0	0	0	0
Maks. št. dobljenih točk za kombinacije	6	4	8	4	6	4	8	4



Graf 10: Razlika med točkovno mejo in povprečnim doseženim številom točk po odločanjih komisije.

9.2.5. Doprinos točk starosti k skupnemu številu doseženih točk

Največ so k skupnemu številu točk pri odobrenih bolnikih, kar 45 %, doprinesle točke zaradi starosti, in sicer v povprečju treh let $5,5 \pm 2,0$ točk ($N = 134$). Maksimalno absolutno število točk dobljenih zaradi starosti je bilo v obeh skupinah enako 10. Z leti se je sicer absolutni doprinos starosti manjšal, saj so v letu 2004 na račun starosti povprečno

prejeli $6,0 \pm 1,8$ točk ($N = 44$), v naslednjem letu 2005 le $5,4 \pm 2,0$ točk ($N = 25$) v zadnjem letu 2006 pa še manj, in sicer $5,2 \pm 2,1$ točk ($N = 65$). Razlike med letoma 2004 in 2005 in med 2005 in 2006 niso bile statistično značilne. Razlika med letoma 2004 in 2006 pa je bila statistično značilna, oziroma na meji značilnosti ($t = 1,916$; $p = 0,052$).

Tudi pri neodobrenih bolnikih so točke zaradi starosti doprinesle 45 % k skupni vsoti, a absolutno precej manj kot pri odobrenih, saj so v povprečju treh let zaradi starosti v povprečju prejeli $3,8 \pm 1,2$ točk ($N = 120$), kar pa se z leti ni bistveno spreminjalo. Razlike v povprečnem številu točk zaradi starosti med odobrenimi in neodobrenimi bolniki so bile statistično značilne ($p = 0,000$).

Doprinos starosti k skupnemu številu doseženih točk se je razlikoval tudi med spoloma, saj so ženske v povprečju treh let zaradi starosti prejele $4,67 \pm 2,07$ točk ($N = 211$), moški pa $5,11 \pm 2,11$ točk ($N = 43$), a se je izkazalo, da ta razlika ni statistično značilna ($t = -1,276$; $p = 0,203$).

9.2.6. *Doprinos točk zaradi monoterapije k skupnemu številu doseženih točk*

Zaradi monoterapije so odobreni bolniki dobili povprečno $3,6 \pm 1,4$ točk ($N = 134$), kar predstavlja 30 % skupne vsote. Neodobreni so dobili povprečno $2,7 \pm 1,2$ točk ($N = 120$), kar predstavlja 35% skupne vsote točk. Razlika med skupinama je bila statistično značilna ($p = 0,000$). Najvišje dobljeno število točk zaradi monoterapije je bilo 7, in sicer v obeh skupinah. Najnižje število točk zaradi monoterapije je bilo v odobreni skupini 1, v neodobreni pa 0.

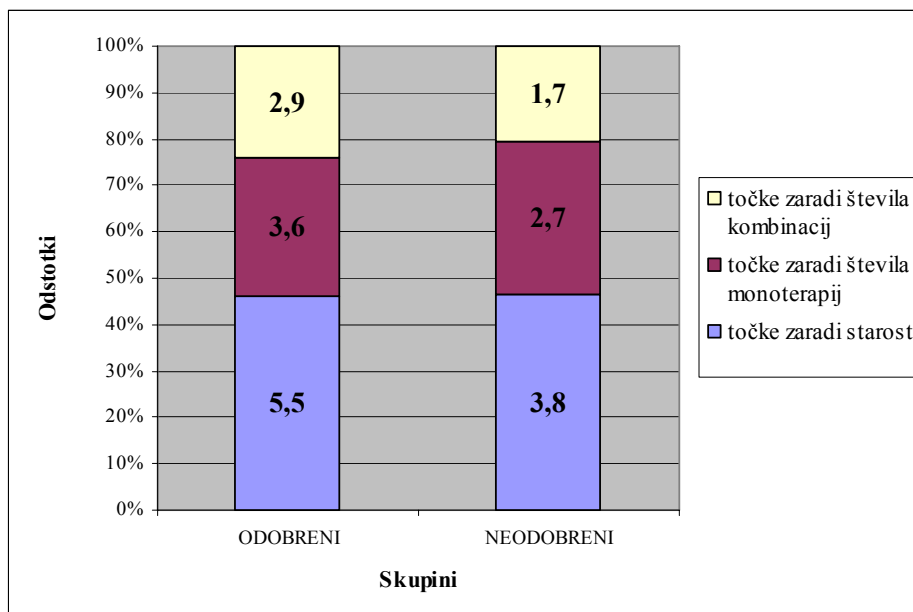
Tudi tukaj je bila prisotna razlika med spoloma, le da so imele tokrat ženske višje število točk. Ženske so imele povprečno $3,20 \pm 1,44$ točk ($N = 211$) točk zaradi monoterapije, moški pa $2,86 \pm 1,21$ točk ($N = 43$), vendar razlika ni bila statistično značilna ($t = 1,438$; $p = 0,152$).

9.2.7. *Doprinos točk zaradi kombinacije zdravil k skupnemu številu doseženih točk*

V odobreni skupini so uporabili tudi več kombinacij zdravil, saj so dobili v povprečju $2,9 \pm 1,4$ točk ($N = 134$), kar je predstavljalo 25 % skupne vsote točk. V neodobreni skupini so na račun uporabljenih kombinacij zdravil v povprečju zbrali $1,7 \pm 0,8$ točk ($N = 120$), kar pa predstavlja 20 % skupne vsote. Razlika med skupinama je bila statistično značilna ($p = 0,000$). Maksimalno dobljeno število točk zaradi kombinacije zdravil je bilo

v odobreni skupini 8, v neodobreni pa 4. Minimalno dobljeno število točk zaradi kombinacije zdravil je bilo v obeh skupinah 0.

Moški so v povprečju treh let zaradi uporabljenih kombinacij zdravil zbrali $2,51 \pm 1,63$ točk ($N = 43$), ženske pa $2,27 \pm 1,63$ točk ($N = 211$). Razlika med spoloma v vsoti točk zaradi kombinacije uporabljenih zdravil ni bila statistično pomembna ($t = -0,900$; $p = 0,369$).



Graf 11: Doprinos starosti, števila monoterapij in števila kombinacij zdravil k skupni vsoti točk.

9.2.8. Vpliv revmatologov na določene kazalce RA

Razlike v povprečnih vrednostih naslednjih kazalcev aktivnosti RA so med revmatologi statistično pomembne: VAS ($F = 1,855$; $p = 0,026$), DAS 28 ($F = 3,192$; $p = 0,000$), število vnetih sklepov ($F = 5,716$; $p = 0,000$) in oteklih sklepov ($F = 5,209$; $p = 0,000$).

9.2.9. Korelacija doseženega števila točk s kazalci aktivnosti RA

Doseženo število točk, ki je bilo izračunano po modelu, ne korelira ($p > 0,05$) z nobenim od naslednjih parametrov oz. kazalcev aktivnosti RA: ESR, CRP, VAS, DAS 28, število oteklih sklepov, število bolečih sklepov in anti-CCP vrednost. Kot je razvidno iz Preglednica XXI od kazalcev aktivnosti RA le anti-CCP vrednost ne korelira z ostalimi kazalci aktivnosti RA, medtem ko ESR, CRP, VAS, DAS 28, število oteklih sklepov in število bolečih sklepov korelirajo med sabo.

Preglednica XXI: Korelacija kazalcev aktivnosti RA med sabo in z doseženim številom točk

KORELACIJA		Doseženo št. točk	Skupno št. oteklih sklepov	Skupno št. bolečih sklepov	ESR (mm/h)	CRP [mg/l]	VAS – ocena bolnika (mm)	DAS 28	anti-CCP vrednost
Doseženo št. točk	Pearsonova korelacija	1	0,114	-0,003	0,010	0,058	0,009	0,009	-0,172
	Sig. (2-stranska)	.	0,079	0,960	0,875	0,590	0,884	0,893	0,072
Skupno št. oteklih sklepov	Pearsonova korelacija	0,114	1	0,638	0,167	0,227	0,318	0,710	0,092
	Sig. (2-stranska)	0,079	.	0,000*	0,009*	0,034*	0,000*	0,000*	0,340
Skupno št. bolečih sklepov	Pearsonova korelacija	-0,003	0,638	1	0,171	0,112	0,346	0,805	0,043
	Sig. (2-stranska)	0,960	0,000*	.	0,008*	0,301	0,000*	0,000*	0,658
ESR (mm/h)	Pearsonova korelacija	0,010	0,167	0,171	1	0,651	0,175	0,566	0,107
	Sig. (2-stranska)	0,875	0,009*	0,008*	.	0,000*	0,006*	0,000*	0,267
CRP [mg/l]	Pearsonova korelacija	0,058	0,227	0,112	0,651	1	0,503	0,483	0,069
	Sig. (2-stranska)	0,590	0,034*	0,301	0,000*	.	0,000*	0,000*	0,650
VAS - ocena bolnika (mm)	Pearsonova korelacija	0,009	0,318	0,346	0,175	0,503	1	0,575	0,080
	Sig. (2-stranska)	0,884	0,000*	0,000*	0,006*	0,000*	.	0,000*	0,409
DAS 28	Pearsonova korelacija	0,009	0,710	0,805	0,566	0,483	0,575	1	0,125
	Sig. (2-stranska)	0,893	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	.	0,197
anti-CCP vrednost	Pearsonova korelacija	-0,172	0,092	0,043	0,107	0,069	0,080	0,125	1
	Sig. (2-stranska)	0,072	0,340	0,658	0,267	0,650	0,409	0,197	.

* korelacija je statistično značilna.

9.3. Opis populacije odobrenih bolnikov

9.3.1. Demografija

Spol

V skupini odobrenih je bilo razmerje žensk proti moškim 83,6 % proti 16,4%. Torej podobno kot pri predlaganih, le da je bilo malenkostno manj žensk. Najvišji odstotek moških med odobrenimi je bil 36,4 % na 2. odločanju komisije 2005, ko so bili 4 moški med 11 odobrenimi bolniki. Najnižji odstotek moških med odobrenimi pa je bil 7,1 % na 1. odločanju komisije 2005, ko je bil med odobrenimi bolniki le en moški.

Preglednica XXII: Delež moških in žensk v odobreni skupini po letih

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
št. odobrenih bolnikov	44	25	65	134
Moški	6	5	11	22
% moški	13,6 %	20,0 %	16,9 %	16,4 %
Ženske	38	20	54	112
% ženske	86,4 %	80,0 %	83,1 %	83,6 %

Regija

Bolniki, ki so bili predlagani iz regij Kranj, Ljubljana in Novo mesto so bili odobreni do zdravljenja z BTZ v več kot 54 % primerih, medtem ko so bili bolniki iz regij Izola in Nova Gorica veliko manj uspešni, saj jih je bilo manj kot 40 % odobrenih. Kot je vidno iz Preglednica XXIII, je največ odobrenih bolnikov iz Ljubljane, najmanj pa iz Izole.

Preglednica XXIII: Delež odobrenih bolnikov v regijah po letih

Regija	Število odobrenih bolnikov v letu				Delež odobrenih bolnikov v vseh treh letih
	2004	2005	2006	SKUPNO	
IZ	4	3	2	9	39,1 %
KR	8	6	7	21	58,3 %
LJ	19	7	32	58	55,2 %
NG	5	3	7	15	39,5 %
NM	7	3	10	20	54,1 %
prazno*	1	3	7	11	73,3 %
Skupno	44	25	65	134	52,8 %

* - predlagani bolniki niso imeli izpolnjeno polje za regijo

Starost

Povprečna starost odobrenih bolnikov v vseh treh letih je bila $48,5 \pm 10,3$ let ($N = 133$). Povprečna starost odobrenih moških je bila $43,9 \pm 10,3$ let ($N = 22$). Ženske v odobreni skupini pa so bile s povprečno starostjo $49,4 \pm 10,0$ leta ($N = 112$), za 5,5 let starejše ($t = 2,343$, $p = 0,021$) od odobrenih moških.

Preglednica XXIV: Povprečna starost odobrenih bolnikov v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Povprečna starost odobrenih bolnikov	46,1	50,4	49,5	48,5
SD povprečne starosti	9,6	9,3	10,7	10,3
Št. odobrenih bolnikov s podatki o starosti	44	24	65	133

Trajanje RA

V odobreni skupini je RA trajal v povprečju $11,4 \pm 7,8$ let ($N = 132$). Pri odobrenih moških je trajal RA povprečno $11,2 \pm 9,0$ let ($N = 22$), pri ženskah pa $11,4 \pm 7,6$ leta ($N = 110$), vendar te razlike niso statistično značilne.

Preglednica XXV: Povprečno trajanje RA pri odobrenih bolnikih v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Povprečno trajanje RA (leta)	10,7	9,8	12,5	11,4
SD povprečnega trajanje RA (leta)	7,6	5,6	8,5	7,8
Št. bolnikov s podatki o trajanje RA	44	24	64	132

9.3.2. Farmakoterapija

V odobreni skupini je bilo 54,8 % bolnikov na trenutni terapiji z MTX, 67,5 % odobrenih bolnikov je bilo na trenutni terapiji z GK. Delež bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z BTZ, je bil 26,9 %.

Preglednica XXVI: Delež odobrenih bolnikov na trenutni terapiji z metotreksatom, z glukokortikoidi in tistih, ki so že uporabili BTZ v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Št. Bolnikov s podatki o trenutni terapiji z metotreksatom	44	24	58	126
% bolnikov trenutno na terapiji z metotreksatom	47,7%	62,5%	56,9%	54,8%
Št. bolnikov s podatki o trenutni terapiji z glukokortikoidi	44	24	58	126
% bolnikov trenutno na terapiji z glukokortikoidi	68,2%	62,5%	69,0%	67,5%
Št. bolnikov, ki so že uporabili BTZ	9	11	16	36
% bolnikov, ki so že uporabili BTZ	20,5%	44,0%	24,6%	26,9%

9.3.3. Kazalci aktivnosti RA

Erozivnost in anti-CCP

V odobreni skupini je bilo erozivnih 91,0 % od 133 bolnikov s podatki o erozivnosti. Anti-CCP ni bil delan pri 39,7 % odobrenih bolnikih. Delež bolnikov, ki so bili anti-CCP pozitivni, je bil v odobreni skupini 74,3 %, s povprečno anti-CCP vrednostjo $813,2 \pm 810,8$ (N = 53).

Preglednica XXVII: Podatki o erozivnosti pri odobrenih bolnikih v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Št. odobrenih bolnikov s podatki o erozivnosti	44	25	64	133
% odobrenih bolnikov, ki so bili erozivni	84,1 %	100,0%	92,2 %	91,0 %

Preglednica XXVIII: Podatki o anti-CCP pri odobrenih bolnikih v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Št. odobrenih bolnikov s podatki o anti-CCP	36	22	58	116
% bolnikov pri katerih anti-CCP ni bil delan	50,0 %	45,5 %	31,0 %	39,7 %
Št. bolnikov pri katerih je bil anti-CCP delan	18	12	40	70
% bolnikov, ki so bili anti-CCP pozitivni	76,6 %	75,0 %	72,5 %	74,3 %
% bolnikov, ki so bili anti-CCP negativni	21,9 %	25,0 %	27,5 %	25,7 %
Povprečna anti-CCP vrednost	812,2	802,0	817,4	813,2
SD povprečne anti-CCP vrednosti	927,5	855,6	737,9	810,8
Št. bolnikov s podatki o anti-CCP vrednosti	13	10	30	53

ESR, CRP, samoocena bolečine pa VAS in DAS 28

Povprečna hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) je bila v odobreni skupini $42,3 \pm 21,3$ mm/h (N = 134), mediana CRP treh let pa 17,0 mg/l (N = 55). Mediana bolnikove samoocene bolečin na lestvici bolečine VAS je bila v odobreni skupini 80,0 mm (N = 133), povprečen indeks aktivnosti obolenja (DAS 28) pa $6,8 \pm 1,0$ (N = 134).

Preglednica XXIX: Povprečne vrednosti ESR, CRP, VAS in DAS 28 v odobreni skupini glede na leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Povprečen ESR [mm/h]:	44,8	41,3	41,0	42,3
SD povprečnega ESR [mm/h]:	19,2	20,0	22,9	21,3
Število bolnikov s podatki o ESR [mm/h]:	44	25	65	134
Mediana CRP [mg/l]:	/	18,0	16,0	16,0
Maksimum CRP [mg/l]:	/	133,0	169,0	169,0
Minimum CRP [mg/l]:	/	5,0	2,5	2,5
Število bolnikov s podatki o CRP [mg/l]:	0	11	44	55
Mediana VAS (mm):	80,0	75,0	76	77,0
Maksimum VAS (mm):	100,0	90,0	100,0	100,0
Minimum VAS (mm):	22,0	50,0	33,0	22,0
Število bolnikov s podatki o VAS (mm):	44	25	64	133
Povprečen DAS 28	7,1	6,9	6,5	6,8
SD povprečnega DAS 28	0,9	0,8	1,2	1,0
Število bolnikov s podatki o DAS 28	44	25	65	134

Število oteklih in število bolečih sklepov

Število oteklih in število bolečih sklepov je sicer že vključeno v izračunu DAS 28, a je tudi samostojno kazalec aktivnosti RA. V skupini odobrenih je bilo povprečno $14,8 \pm 6,1$ (N = 134) oteklih sklepov pri bolnikih in povprečno $16,2 \pm 7,3$ (N = 134) bolečih sklepov.

Preglednica XXX: Število oteklih in bolečih sklepov pri odobrenih bolnikih glede na leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Št. bolnikov s podatki o sklepih	44	25	65	134
Povprečno skupno število oteklih sklepov	16,4	15,6	13,4	14,8
SD povprečnega skupnega št. oteklih sklepov	5,7	5,1	6,3	6,1
Povprečno skupno število bolečih sklepov	17,8	17,2	14,8	16,2
SD povprečnega skupnega št. bolečih sklepov	7,1	6,7	7,3	7,3

9.4. Opis populacije neodobrenih bolnikov

9.4.1. Demografija

Spol

V skupini neodobrenih je bilo razmerje žensk proti moškim 82,5 % proti 17,5%. Najvišji odstotek moških med neodobrenimi je bil 33,3 % na 1. odločanju komisije 2005, ko so bili 3 moški med 9 neodobrenimi bolniki. Najnižji odstotek moških med neodobrenimi pa je bil 0 % na 2. odločanju komisije 2005, ko med 5 neodobrenimi bolniki ni bilo moškega.

Preglednica XXXI: Delež moških in žensk v neodobreni skupini po letih

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
št. neodobrenih bolnikov	57	14	49	120
Moški	8	3	10	21
% moški	14,0 %	21,4 %	20,4 %	17,5 %
Ženske	49	11	39	99
% ženske	86,0 %	78,6 %	79,6 %	82,5 %

Regija

Iz Preglednica XXXII je razvidno, da je bilo največ neodobrenih bolnikov iz regije Ljubljana, a sta imeli regiji Izola in Nova Gorica najvišji delež neodobrenih med predlaganimi bolniki. V obeh primerih je bil delež neodobrenih višji od 60 %.

Preglednica XXXII: Delež neodobrenih bolnikov v regijah po letih

Regija	Število neodobrenih bolnikov v letu				Delež neodobrenih bolnikov v vseh treh letih
	2004	2005	2006	SKUPNO	
IZ	5	0	9	14	60,9 %
KR	8	3	4	15	41,7 %
LJ	25	5	17	47	44,8 %
NG	8	4	11	23	60,5 %
NM	8	1	8	17	45,9 %
prazno*	3	1	0	4	26,7 %
Skupno	57	14	49	120	47,2 %

* - predlagani bolniki niso imeli izpolnjenega polja za regijo

Starost

Povprečna starost neodobrenih bolnikov v vseh treh letih je bila $56,6 \pm 8,4$ let ($N = 120$). Povprečna starost neodobrenih moških je bila $54,4 \pm 4,9$ let ($N = 21$). Ženske v neodobreni skupini pa so bile s povprečno starostjo $57,0 \pm 8,9$ let ($N = 99$), za 2,6 let starejše od neodobrenih moških, kar pa je na meji statistične značilnosti ($t = 1,842$, $p = 0,071$).

Preglednica XXXIII: Povprečna starost neodobrenih bolnikov v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Povprečna starost neodobrenih bolnikov	56,6	56,1	56,7	56,6
SD povprečne starosti	6,9	7,1	10,2	8,4
Št. neodobrenih bolnikov s podatki o starosti	57	14	49	120

Trajanje RA

V neodobreni skupini je RA trajal v povprečju $9,8 \pm 8,5$ let ($N = 119$). Pri neodobrenih moških je trajal RA povprečno $10,5 \pm 6,6$ let ($N = 21$), pri ženskah pa je bil RA prisoten manj časa, in sicer $9,7 \pm 8,8$ let ($N = 98$), vendar te razlike niso statistično značilne.

Preglednica XXXIV: Povprečno trajanje RA pri neodobrenih bolnikih v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Povprečno trajanje RA (leta)	10,0	13,7	8,4	9,8
SD povprečnega trajanje RA (leta)	9,0	11,6	6,2	8,5
Št. bolnikov s podatki o trajanje RA	57	14	48	119

9.4.2. Farmakoterapija

Med neodobrenimi bolniki jih je bilo 63,0 % na trenutni terapiji z MTX in 66,4 % na trenutni terapiji z GK. Delež bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z BTZ, je bil 10,8 %.

Preglednica XXXV: Delež neodobrenih bolnikov na trenutni terapiji z metotreksatom, z glukokortikoidi in tistih, ki so že uporabili BTZ v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Št. bolnikov s podatki o trenutni terapiji z metotreksatom	57	14	48	119
% bolnikov trenutno na terapiji z metotreksatom	61,4%	42,9%	70,8%	63,0%
Št. bolnikov s podatki o trenutni terapiji z glukokortikoidi	57	14	48	119
% bolnikov trenutno na terapiji z glukokortikoidi	66,7%	50,0%	70,8%	66,4%
Št. bolnikov, ki so že uporabili BTZ	9	2	2	13
% bolnikov, ki so že uporabili BTZ	15,8%	14,3%	4,1%	10,8%

9.4.3. Kazalci aktivnosti RA

Erozivnost in anti-CCP

V neodobreni skupini je bilo erozivnih 85,0 % od 120 bolnikov s podatki o erozivnosti. Anti-CCP ni bil delan pri 35,7 % neodobrenih bolnikih. Delež bolnikov, ki so bili anti-CCP pozitivni, je bil v odobreni skupini 75,7 %, s povprečno anti-CCP vrednostjo $894,4 \pm 858,1$ (N = 57).

Preglednica XXXVI: Podatki o erozivnosti pri neodobrenih bolnikih v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Št. odobrenih bolnikov s podatki o erozivnosti	57	14	49	120
% odobrenih bolnikov, ki so bili erozivni	86,0 %	92,9 %	81,6 %	85,0 %

Preglednica XXXVII: Podatki o anti-CCP pri neodobrenih bolnikih v odvisnosti od leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Št. odobrenih bolnikov s podatki o anti-CCP	55	14	46	115
% bolnikov pri katerih anti-CCP ni bil delan	47,3 %	42,9 %	19,6 %	35,7 %
Št. bolnikov pri katerih je bil anti-CCP delan	29	8	37	74
% bolnikov, ki so bili anti-CCP pozitivni	62,1 %	75,0 %	86,5 %	75,7 %
% bolnikov, ki so bili anti-CCP negativni	37,9 %	25,0 %	13,5 %	24,3 %
Povprečna anti-CCP vrednost	833,8	1439,8	828,2	894,4
SD povprečne anti-CCP vrednosti	881,2	1167,3	734,9	858,1
Št. bolnikov s podatki o anti-CCP vrednosti	18	6	33	57

ESR, CRP, DAS 28 in samoocena bolečine pa VAS

Povprečna hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) je bila v neodobreni skupini $42,9 \pm 22,9$ mm/h (N = 107), mediana CRP treh let pa 17,0 mg/l (N = 33). Mediana bolnikove samoocene bolečin na lestvici bolečine VAS je bila v neodobreni skupini 80 mm (N = 107), povprečen indeks aktivnosti obolenja (DAS 28) pa $6,7 \pm 0,9$ (N = 107).

Preglednica XXXVIII: Povprečne vrednosti ESR, CRP, VAS in DAS 28 pri neodobrenih glede na leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Povprečen ESR [mm/h]:	39,7	47,1	44,6	42,9
SD povprečnega ESR [mm/h]:	18,1	25,1	25,7	22,9
Število bolnikov s podatki o ESR [mm/h]:	45	14	48	107
Mediana CRP [mg/l]:	/	17,0	18,5	17,0
Maksimum CRP [mg/l]:	/	184,0	125,0	184,0
Minimum CRP [mg/l]:	/	11,0	2,0	2,0
Število bolnikov s podatki o CRP [mg/l]:	0	3	30	33
Mediana VAS (mm):	75,0	80,0	77,5	80,0
Maksimum VAS (mm):	95,0	100,0	100,0	100,0
Minimum VAS (mm):	0,0	36,0	50,0	0,0
Število bolnikov s podatki o VAS (mm):	45	14	48	107
Povprečen DAS 28	6,6	6,9	6,7	6,7
SD povprečnega DAS 28	0,8	1,2	1,0	0,9
Število bolnikov s podatki o DAS 28	45	14	48	107

Število oteklih in število bolečih sklepov

V skupini neodobrenih je bilo povprečno pri bolniku $13,6 \pm 6,0$ (N = 107) oteklih sklepov in povprečno $15,5 \pm 6,3$ (N = 107) bolečih sklepov.

Preglednica XXXIX: Število oteklih in bolečih sklepov pri neodobrenih bolnikih glede na leta

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Št. bolnikov s podatki o sklepih	45	14	48	107
Povprečno skupno število oteklih sklepov	13,4	15,5	13,2	13,6
SD povprečnega skupnega št. oteklih sklepov	6,3	5,8	5,7	6,0
Povprečno skupno število bolečih sklepov	14,8	16,2	16,0	15,5
SD povprečnega skupnega št. bolečih sklepov	5,5	7,4	6,5	6,3

9.5. Primerjava populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov

9.5.1. Demografija

Spol

Kakor je razvidno iz Preglednica XXIII in Preglednica XXXI je bil delež moških v vseh treh letih višji v skupini neodobrenih kot pa odobrenih, kar pa statistično ni značilno, saj sta spremenljivki spol in odobrenost med seboj neodvisni (pearsonov $\chi^2 = 0,053$; $p = 0,818$).

Starost

Odobreni bolniki so bili za 8,1 let mlajši od neodobrenih, kar je razvidno iz Preglednica XXIV in Preglednica XXXIII. Upoštevajoč vsa tri leta so bili odobreni statistično značilno mlajši od neodobrenih bolnikov ($t = 6,824$; $p = 0,000$). V posameznih letih pa so bili statistično značilno mlajši v letih 2004 ($t = 6,067$; $p = 0,000$) in 2006 ($t = 3,598$; $p = 0,000$), leto 2005 pa je na meji statistične značilnosti ($t = 1,941$; $p = 0,060$). Razlika je bila najvišja v prvem letu, ko je znašala 10,5 let, nato se je v letu 2005 skoraj prepolovila na 5,7 let ter v letu 2006 narasla na 7,2 let.

Trajanje RA

Iz poglavij 9.3.1 in 9.4.1 lahko tudi vidimo, da so bili odobreni moški za kar 10,5 let mlajši od moških v neodobreni skupini, kar je statistično značilno ($t = 4,204$, $p = 0,000$). Tudi ženske v odobreni skupini so bile statistično značilno mlajše za 7,6 let od žensk v skupini neodobrenih ($t = 5,752$, $p = 0,000$).

Kljub temu, da so bili v odobreni skupini mlajši bolniki, so imeli dalj časa trajajoč RA kot v skupini neodobrenih. Upoštevajoč bolnike v vseh treh letih je bil pri neodobrenih bolnikih RA prisoten povprečno za 1,6 let manj kot pri odobrenih bolnikih. Zanimivo pa je, da se je povprečno trajanje bolezni zelo razlikovalo glede na posamezno leto, saj je v letu 2005 razlika med skupinama znašala 3,9 let, a je bilo trajanje bolezni daljše v neodobreni skupini. V letu 2004 in 2006 pa so bili odobreni bolniki tisti z daljšim trajanjem RA. V prvem letu je bila razlika 0,7 let, v zadnjem pa kar 4,1 let. Te razlike v trajanju RA med odobrenimi in neodobrenimi niso statistično značilne. V letih 2004 in 2005 ni bilo statistično pomembnih razlik, v letu 2006 pa so bile razlike med odobrenimi in neodobrenimi statistično značilne ($t = -2,908$; $p = 0,004$).

Pri obeh spolih je bolezen povprečno trajala dlje v odobreni skupini kot v neodobreni, a te razlike v povprečnem trajanju RA niso bile statistično pomembne.

9.5.2. Farmakoterapija

Iz Preglednica XXVI in Preglednica XXXV vidimo, da je bilo v času prijave večji delež bolnikov na trenutni terapiji z metotreksatom v skupini neodobrenih bolnikov (63,0 %) kot pa v skupini odobrenih (54,6 %). Delež bolnikov zdravljenih v tistem trenutku z metotreksatom se je zelo spreminjal glede na leto v katerem je bil bolnik prijavljen za zdravljenje z BTZ. Nasprotno se delež bolnikov, zdravljenih z glukokortikoidi, v času predlaganja ni tako zelo spreminjal z leti. Tudi razlika med skupinama odobrenih in neodobrenih bolnikov je bila veliko manjša, saj je bilo 67,5 % odobrenih bolnikov in 66,4 % neodobrenih bolnikov na trenutni terapiji z GK. Je pa χ^2 test pokazal, da sta spremenljivki "trenutno metotreksat" in "odobrenost" neodvisni med sabo (pearsonov $\chi^2 = 1,400$; $p = 0,237$), prav tako "trenutno GK" in "odobrenost" (pearsonov $\chi^2 = 0,002$; $p = 0,966$).

Delež bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z BTZ, je bil znatno večji v skupini odobrenih, kjer je bil 26,9 %, kot pa v skupini neodobrenih, kjer je bilo le 10,8 % bolnikov že zdravljenih z BTZ. Predhodna uporaba BTZ in odobrenost pa sta odvisno povezani med sabo (pearsonov $\chi^2 = 10,450$; $p = 0,001$).

9.5.3. Kazalci aktivnosti RA

Erozivnost in anti-CCP

V obeh skupinah predlaganih bolnikov je bil delež bolnikov, ki so bili erozivni, zelo visok. V odobreni skupini je bilo erozivnih 91,0 % o in v neodobreni skupini 85,0 %. Odstotek bolnikov, ki so bili anti-CCP pozitivni, je bil podoben v obeh skupinah, kar je razvidno iz Preglednica XXVIII in Preglednica XXXVII. Izkazalo pa se je, da sta spremenljivki anti-CCP pozitivni in odobrenost neodvisni med sabo (pearsonov $\chi^2 = 0,431$; $p = 0,806$), prav tako erozivnost in odobrenost (pearsonov $\chi^2 = 1,623$; $p = 0,203$). Zanimivo je, da je bila povprečna anti-CCP vrednost višja v skupini neodobrenih bolnikov kot pa v odobreni, a ta razlika ni bila statistično značilna ($t = 0,567$; $p = 0,615$).

ESR, CRP, samoocena bolečine pa VAS in DAS 28

Tudi razlike med skupinama odobrenih in neodobrenih v povprečnih vrednostih ESR ($t = 0,200$; $p = 0,841$), CRP ($t = 0,707$; $p = 0,481$), VAS ($t = -0,479$; $p = 0,633$) in DAS 28 ($t = -0,716$; $p = 0,474$) niso bile statistično značilne.

Število oteklih in število bolečih sklepov

Število oteklih in število bolečih sklepov je bilo sicer že vključeno v izračunu DAS 28, ki se med skupinama ni statistično pomembno razlikoval. Iz Preglednica XXX in Preglednica XXXIX je razvidno, da so bile razlike v povprečnem številu oteklih sklepov in v povprečnem številu bolečih sklepov med skupinama prisotne. A te razlike v povprečnem številu oteklih ($t = -1,523$; $p = 0,129$) in bolečih sklepov ($t = -0,802$; $p = 0,423$) niso bile statistično značilne.

9.6. Ujemanje selekcije bolnikov za zdravljenje z BTZ modela RA_BTZ_V1 s selekcijami ostalih modelov

9.6.1. Ujemanje z avstralskim modelom

105 od 254 predlaganih bolnikov bi po avstralskih merilih prejelo BTZ za zdravljenje RA. 48 od teh 105 bolnikov je bilo po modelu RA_BTZ_V1 neodobrenih, 57 pa odobrenih, kar je razvidno iz Preglednica XL. Model RA_BTZ_V1 in avstralski model se med seboj statistično pomembno razlikujeta (pearsonov $\chi^2 = 0,080$; $p = 0,778$). Sovpadanje selekcij bolnikov med tema modeloma je kvečjemu naključno, saj med njima ne obstaja niti šibka povezava ($\kappa = 0,025$; $p = 0,682$).

Preglednica XL: Prekrivanje selekcije bolnikov za zdravljenje RA z BTZ modela RA_BTZ_V1 in avstralskega modela

	neodobreni po modelu RA BTZ V1	odobreni po modelu RA BTZ V1	SKUPNO
neodobreni po avstralskem modelu	72	77	149
odobreni po avstralskem modelu	48	57	105
SKUPNO	120	134	254

9.6.2. Ujemanje z britanskim modelom

Od 254 predlaganih bolnikov bi jih 208 zadostilo pogojem za zdravljenje z BTZ, navedenih v britanskih smernicah za zdravljenje RA. Od 208 predlaganih bolnikov, ki bi bili odobreni po britanskih smernicah, je 89 neodobrenih in 119 odobrenih po modelu

RA_BTZ_V1. Izkazalo se je, da kljub razlikam v izzidih med tema modeloma, model RA_BTZ_V1 in britanski model nista statistično pomembno različna med seboj (pearsonov $\chi^2 = 8,188$; $p = 0,004$). Torej med tema dvema modeloma obstaja povezava, ki pa je zelo šibka ($\kappa = 0,151$; $p = 0,002$).

Avstralski in britanski model pa se med seboj ne razlikujeta statistično pomembno (pearsonov $\chi^2 = 23,067$; $p = 0,000$), med njunima selekcijama pa obstaja šibka povezava ($\kappa = 0,213$; $p = 0,000$).

Preglednica XLI: Prekrivanje selekcije bolnikov za zdravljenje RA z BTZ modela RA_BTZ_V1 in britanskega modela

	neodobreni po modelu RA_BTZ_V1	odobreni po modelu RA_BTZ_V1	SKUPNO
neodobreni po britanskem modelu	31	15	46
odobreni po britanskem modelu	89	119	208
SKUPNO	120	134	254

9.6.3. Ujemanje s finskim modelom

131 od 254 predlaganih bolnikov bi po finskih merilih prejelo BTZ za zdravljenje RA. 63 od teh 131 bolnikov je bilo po modelu RA_BTZ_V1 neodobrenih, 68 pa odobrenih, kar je razvidno iz Preglednica XLII. Model RA_BTZ_V1 in finski model se med seboj statistično pomembno razlikujeta (pearsonov $\chi^2 = 0,024$; $p = 0,878$). Sovpadanje selekcij bolnikov med tema modeloma je kvečjemu naključno, saj med njima ne obstaja niti šibka povezava ($\kappa = -0,018$; $p = 0,780$).

Se pa finski model statistično pomembno ne razlikuje od avstralskega (pearsonov $\chi^2 = 41,762$; $p = 0,000$) in britanskega modela (pearsonov $\chi^2 = 31,535$; $p = 0,000$). Obstaja relativno močna povezava med selekcijama finskega in avstralskega modela ($\kappa = 0,405$; $p = 0,000$) ter malo manj močna povezava med selekcijama finskega in britanskega modela ($\kappa = 0,285$; $p = 0,000$).

Preglednica XLII: Prekrivanje selekcije bolnikov za zdravljenje RA z BTZ modela RA_BTZ_V1 in finskega modela

	neodobreni po modelu RA_BTZ_V1	odobreni po modelu RA_BTZ_V1	SKUPNO
neodobreni po finskem modelu	57	66	123
odobreni po finskem modelu	63	68	131
SKUPNO	120	134	254

9.6.4. Ujemanje s francoskim modelom

Od 254 predlaganih bolnikov bi jih 243 zadostilo pogojem za zdravljenje z BTZ, navedenih v francoskih smernicah za zdravljenje RA. Kot je razvidno iz Preglednica XLIII, je od 243 predlaganih bolnikov, ki bi bili odobreni po francoskih smernicah, 113 neodobrenih in 130 odobrenih po modelu RA_BTZ_V1. Izkazalo se je, da sta model RA_BTZ_V1 in francoski model statistično pomembno različna med seboj (pearsonov $\chi^2 = 0,647$; $p = 0,421$), med njunima selekcijama ne obstaja povezava, tako da je sovpadanje bolnikov le naključno ($\kappa = 0,030$; $p = 0,266$).

Se pa francoski model statistično pomembno ne razlikuje od avstralskega (pearsonov $\chi^2 = 6,419$; $p = 0,011$), britanskega modela (pearsonov $\chi^2 = 19,438$; $p = 0,000$) in finskega modela (pearsonov $\chi^2 = 10,182$; $p = 0,001$). Obstaja povezava med selekcijama francoskega in britanskega modela ($\kappa = 0,227$; $p = 0,000$), med selekcijama francoskega in avstralskega modela ($\kappa = 0,062$; $p = 0,004$) ter med selekcijama francoskega in finskega modela ($\kappa = 0,092$; $p = 0,000$) pa obstaja šibkejša povezava.

Preglednica XLIII: Prekrivanje selekcije bolnikov za zdravljenje RA z BTZ modela RA_BTZ_V1 in francoskega modela

	neodobreni po modelu RA_BTZ_V1	odobreni po modelu RA_BTZ_V1	SKUPNO
neodobreni po francoskem modelu	7	4	10
odobreni po francoskem modelu	113	130	243
SKUPNO	120	134	254

9.6.5. Ujemanje z modelom RA_BTZ_V2

Glede na osnovna merila, ki določajo, kdo je primeren za zdravljenje RA z BTZ, postavljena v nadgrajenem RA_BTZ_V2 modelu, bi bilo od 254 predlaganih bolnikov 57 odobrenih in 197 neodobrenih za zdravljenje RA. Kot je razvidno tudi iz Preglednica XLIV, je od 57 predlaganih bolnikov, ki bi bili odobreni po osnovnem delu modela RA_BTZ_V2, samo 25 odobrenih po modelu RA_BTZ_V1, 32 pa je neodobrenih. Bolniki, ki ne bi bili odobreni po osnovnem delu modela RA_BTZ_V2, bi bili obravnavani dodatno po modelu RA_BTZ_V1, ki je sedaj sestavni del nadgrajenega modela RA_BTZ_V2. Izkazalo se je, da sta model RA_BTZ_V1 in osnovni del modela RA_BTZ_V2 statistično pomembno različna (pearsonov $\chi^2 = 1,896$; $p = 0,169$), povezava med njunima selekcijama bolnikov pa je zgolj naključna ($\kappa = -0,078$; $p = 0,127$).

Preglednica XLIV: Prekrivanje selekcije bolnikov za zdravljenje RA z BTZ modela RA_BTZ_V1 in osnovnega dela modela RA_BTZ_V2

	neodobreni po modelu RA_BTZ_V1	odobreni po modelu RA_BTZ_V1	SKUPNO
neodobreni po osnovnem delu RA_BTZ_V2	88	109	197
odobreni po osnovnem delu RA_BTZ_V2	32	25	57
SKUPNO	120	134	254

9.6.6. Ujemanje z modelom RA_BTZ_V3

Od 254 predlaganih bolnikov bi jih po modelu RA_BTZ_V3 148 zadostilo pogojem za zdravljenje z BTZ. Kot je razvidno iz Preglednica XLV, je od 148 predlaganih bolnikov, ki bi bili odobreni po modelu RA_BTZ_V3, 68 neodobrenih in 80 odobrenih po modelu RA_BTZ_V1. Izkazalo se je, da sta model RA_BTZ_V1 in RA_BTZ_V3 statistično pomembno različna med seboj (pearsonov $\chi^2 = 0,131$; $p = 0,717$), med njunima selekcijama ni povezave, saj je sovpadanje bolnikov le naključno ($\kappa = 0,031$; $p = 0,624$).

Preglednica XLV: Prekrivanje selekcije bolnikov za zdravljenje RA z BTZ modela RA_BTZ_V1 in modela RA_BTZ_V3

	neodobreni po modelu RA_BTZ_V1	odobreni po modelu RA_BTZ_V1	SKUPNO
neodobreni po modelu RA_BTZ_V3	52	54	106
odobreni po modelu RA_BTZ_V3	68	80	148
SKUPNO	120	134	254

9.7. Napake pri izračunu točk modela RA_BTZ_V1

Preglednica XLVI: Razlike med upoštevanim in dejanskim številom točk, ki so jih dobili predlagani bolniki (napake v izračunu modela)

Leto odločanja komisije	2004	2005	2006	Skupno
Število predlaganih bolnikov	101	39	114	254
Število bolnikov z razliko med upoštevanim in dejanskim št. točk	18	4	21	43
Povprečna absolutna razlika med upoštevanim in dejanskim št. točk	1,2	1,5	1,6	1,4
Število bolnikov, kjer je napaka vplivala na izid	1	1	2	4
Število bolnikov, kjer zaradi napake bolnik ni dobil zdravila	1	-	-	1
Število bolnikov z napako v točkah zaradi starosti	-	2	9	11
Povprečna razlika v točkah zaradi starosti	-	2,0	2,4	2,4
Število bolnikov z napako v vsoti točk zaradi monoterapije	18	2	9	29
Povprečna razlika v vsoti točk zaradi monoterapije	1,2	1,0	1,0	1,1
Število bolnikov z napako v številu točk zaradi kombinacije	-	2	1	3
Povprečna razlika v številu točk zaradi kombinacije	-	2,0	2,0	2,0

9.7.1. *Obkljukana napačna starostna skupina*

V letu 2005 je ta napaka vplivala na število dobljenih točk pri 2 bolnikih, v letu 2006 pa pri 9 predlaganih bolnikih, kjer so vsi prejeli preveliko število točk na računa starosti.

9.7.2. *Napaka pri obkljukanju že uporabljene terapije DMARD*

V letu 2004 je zaradi napak pri vpisovanju podatkov o že uporabljenih monoterapijah 18 bolnikov zbralo manj točk, kot bi jih dejansko morali. V letu 2005 sta bila taka 2 primera in v letu 2006 devet. Bolnikov, ki bi izgubili točke, zaradi napake pri vnašanju podatkov o že uporabljenih kombinacijah imunomodulirajočih zdravil v letu 2004 ni bilo, v letu 2005 sta bila 2 taka primera, v letu 2006 pa le eden.

9.7.3. *Teža napak*

Kljub temu da je v letih od 2004 do 2006 prišlo do napake pri izračunu doseženih točk pri kar 43 predlogih, je bila le pri štirih napaka takšna, da je vplivala na končni izzid. In le eden bolnik v letu 2004 je imel izračunano premajhno število točk, zaradi česar ni bil odobren za zdravljenje z BTZ. Če bi se upoštevalo dejansko stanje in bi bila obkljukana monoterapija za MTX, bi zbral zadostno število točk. Kljub temu je bil ta bolnik ponovno predlagan v poznejšem odločanju komisije, tako da je takrat zbral zadostno število točk in je bil na koncu vseeno zdravljen z BTZ. Trije predlagani bolniki, 1 v letu 2005 in 2 v letu 2006, pa so imeli izračunano preveliko število točk, zaradi česar so bili odobreni za zdravljenje z BTZ. V primeru, da ne bi bilo napak pri izračunu starosti, ti trije bolniki ne bi zbrali zadostnega števila točk.

10. RAZPRAVA:

Namen modela RA_BTZ_V1 je bil selekcionirati bolnike, ki so bolj potrebni zdravljenja RA z BTZ in so torej posredno do njega bolj upravičeni. Nas pa je zanimalo ali je bil model RA pri tem uspešen, ali je deloval ustrezno s pričakovanji in postavljenim ciljem. Tako smo določali veljavnost, in sicer vsebinsko, konstruktno in kriterijsko, ter zanesljivost modela RA_BTZ_V1.

10.1. Preverjanje veljavnosti modela RA_BTZ_V1

10.1.1. Primerjava populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov ter opis populacije predlaganih bolnikov za zdravljenje RA

Primerjava populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov

Vsebinsko veljavnost smo preverjali z opredelitvijo populacije predlaganih bolnikov za zdravljenje RA ter s primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov določenih z modelom RA_BTZ_V1. Res je, da bi morali biti skoraj vsi predlagani bolniki upravičeni do zdravljenja RA z BTZ, a je bilo potrebno zaradi omejenih finančnih virov med skoraj enako bolnimi izbirati koga zdraviti z BTZ. Pri odločanju koga zdraviti so upoštevali predpostavko, da se najbolj izplača zdraviti mlade bolnike, tako so bili v prednosti mlajši bolniki, in težji potek bolezni, saj so imeli prednost tudi na zdravljenje s klasičnimi DMARD bolj rezistentni bolniki.

Težji potek bolezni pa nakazuje tudi kljub zdravljenju visoka trenutna aktivnost bolezni, kar potrjujejo tudi kriteriji za začetek zdravljenja RA z BTZ v več tujih modelih, ki začetek zdravljenja z BTZ pogojujejo tudi z visoko aktivnostjo bolezni. Tako se tudi v glavnih povzetkih značilnosti vseh biotehnoloških zdravil za zdravljenje RA pri indikaciji omenja aktivnost bolezni. Zato smo tudi pričakovali, da se bosta ti dve populaciji odobrenih in neodobrenih bolnikov razlikovali tudi v povprečnih vrednostih kazalcev aktivnosti RA, saj bi to potrjevalo uspešnost modela RA_BTZ_V1 v ločevanju tistih z višjo trenutno aktivnostjo bolezni od tistih z nižjo. Pri tem smo predvidevali, da je trenutno visoka aktivnost bolezni kljub zdravljenju eden izmed glavnih razlogov za pričetek zdravljenja RA z BTZ.

Z opredelitvijo populacije predlaganih bolnikov, kdo od njih dobi BTZ ter primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov določenih z modelom RA_BTZ_V1 smo želeli preveriti tudi konstruktno veljavnost. Model RA_BTZ_V1 je torej v odvisnosti od višine finančnih virov, ki so bila na voljo za zdravljenje RA, izbiral bolnike, ki so bili bolj upravičeni do zdravljenja RA z BTZ. Konstrukt modela je bil torej odobren bolnik, ki pa bi moral biti bolnik s težjim potekom RA, ki je potreben zdravljenja z BTZ. Po modelu RA_BTZ_V1 so bili v prednosti mlajši in na zdravljenje s klasičnimi DMARD bolj rezistentni bolniki, saj so točke pridobili na račun nižje starosti in čim večjega števila terapevtskih poizkusov (poglavje 6.2). To so potrdili tudi rezultati, saj so bolniki največ točk prejeli zaradi starosti (poglavje 9.2.5). Pokazalo se je tudi, da so odobreni bolniki v povprečju zdravljeni s skoraj eno monoterapijo več kot neodobreni, saj je razlika v dobljenih točkah zaradi monoterapij skoraj 1 (poglavje 9.2.6). Odobreni bolniki so za uporabljeno kombinacijo DMARD zdravil dobili povprečno 1,2 točke več od neodobrenih (poglavje 9.2.7), kar pa pomeni, da je bilo v povprečju le 60 % odobrenih bolnikov zdravljenih z več kombinacijami DMARD zdravil kot neodobreni bolniki, 40 % odobrenih bolnikov pa se v tem ni razlikovalo od neodobrenih.

Model RA_BTZ_V1 je torej uspel selekcionirati odobrene in neodobrene bolnike, torej tiste, ki so in niso dobili BTZ. S pomočjo točkovanja je določil odobrene bolnike, ti pa so imeli težji potek RA in so potrebovali dodatno zdravljenje z BTZ. Na podlagi tega lahko potrdimo konstruktno veljavnost.

S primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov smo preverjali tudi kriterijsko veljavnost modela RA_BTZ_V1, saj bi nam višji povprečni kazalci aktivnosti RA pri populaciji odobrenih bolnikov potrjevali izbor kriterijev za selekcioniranje odobrenih bolnikov. Kot že omenjeno, smo predvidevali, da je model selekcioniral bolnike glede na težji potek RA in sicer z neuspešnostjo predhodnega zdravljenja RA s konvencionalnimi DMARD zdravili ter z visoko trenutno aktivnostjo RA kljub zdravljenju. Posledično bi se morali odobreni bolniki razlikovati od neodobrenih tudi v povprečnih vrednostih kazalcev aktivnosti RA (ESR, CRP, VAS, DAS 28, vrednosti anti-CCP, številu oteklih in bolečih sklepov). Izkazalo pa se je, da se odobreni niso razlikovali od neodobrenih v kazalcih aktivnosti RA. Razlikovali so se le v povprečni starosti ter številu že uporabljenih monoterapij in kombinacij DMARD zdravil, torej le v tistih parametrih, na podlagi katerih so bili ločeni. Na podlagi teh rezultatov bi lahko sklepali, da model ni bil uspešen v selekciji bolnikov, ki so imeli višjo trenutno aktivnost bolezni od

tistih, ki so imeli nižjo trenutno aktivnost bolezni. Tako je primerjava populacije odobrenih in neodobrenih bolnikov nakazala, da vsebinska in kriterijska veljavnost nista ustrezni.

Populacija predlaganih bolnikov - farmakoterapija

Ob iskanju ustreznih parametrov, ki opisujejo aktivnost bolezni, in tudi razlik med populacijami smo z deskriptivno statistiko obdelali populacijo predlaganih bolnikov in prišli do nekaterih zanimivih dejstev. Kot najbolj uporabljene monoterapije sta se pričakovano izkazali monoterapija metotreksata in monoterapija leflunomida, ki sta bili uporabljene pri več kot 83 % predlaganih bolnikov. To se ujema tudi s priporočili ameriških smernic (poglavje 5). Izmed najpogosteje uporabljenih monoterapij je imela največji delež ukinitve terapije zaradi neučinkovitosti monoterapija s sulfasalazinom, največ neželenih učinkov pa se je pojavilo pri monoterapiji z leflunomidom in monoterapiji z antimalarikom (poglavje 9.1.2). Visok delež ukinjenih monoterapij, višji kot 80 % pri vseh monoterapijah, ni presenetljiv, saj so bili bolniki predlagani zaradi težkega poteka RA in neupešnega zdravljenja s konvencionalnimi DMARD zdravili.

Zanimivo je, da kar 53 predlaganih bolnikov, kar predstavlja dobro petino vseh predlaganih, še ni bilo zdravljenih s kombinacijo DMARD zdravil. Torej so bili predlagani za zdravljenje s BTZ, kljub temu da še niso bili zdravljeni s kombinacijami DMARD zdravil. S kombiniranjem DMARD zdravil se potencialno lahko izognemo visokim odmerkom monoterapij in posledično tudi nekaterim neželenim učinkom. To so potrdile tudi izkušnje pri predlaganih bolnikih, saj je bilo veliko manj bolnikov z ukinjeno terapijo zdravljenih s kombinacijo, kot pa z monoterapijo. Delež bolnikov z ukinjeno kombinacijo zdravil se namreč pri nobeni kombinaciji ni dvignil nad 50,0 %, medtem ko se odstotek bolnikov z ukinjeno monoterapijo pri nobeni monoterapiji ni spustil pod 80,0 %. Zadnja dognanja pa kažejo, da se kljub različnim mehanizmom delovanja posameznih DMARD zdravil kombinacije niso izkazale tudi kot bolj učinkovite oziroma dokazi za to niso bili dovolj prepričljivi (45).

Najbolj priljubljeni kombinaciji DMARD zdravil sta bili kombinacija metotreksat, sulfasalazin in/ali antimalarik, s katero je bilo zdravljenih skoraj 90 % bolnikov, in kombinacija metotreksat in leflunomid, s katero je bilo zdravljenih več kot 75 % bolnikov. Ta ugotovitev se sklada z ameriški smernicami, opisanimi v poglavju 5, ki ravno monoterapije z metotreksatom, leflunomidom in sulfasalazinom izpostavljajo kot zdravila, med katerimi izbiramo najprej. To naj bi bil sicer metotoreksat, kot najboljši možni

alternativi pa sta priporočeni monoterapiji leflunomida in sulfasalazina. Največji delež ukinitvev terapij zaradi neučinkovitosti med kombinacijami DMARD je imela kombinacija zlato, sulfasalazin ali antimalarik, saj je bila ta kombinacija neučinkovita pri 40,0 % bolnikov. Med pogosteje uporabljenimi kombinacijami DMARD je imala največ neželenih učinkov kombinacija metotreksat in leflunomid .

Ameriške smernice za zdravljenje RA kot eden od naslednjih korakov v zdravljenju po neuspešni monoterapiji z metotreksatom priporoča kombinacijo metotreksata in drugih DMARD (poglavje 5). Zaradi takih primerov, ko so za zdravljenje z BTZ priporočani bolniki, pri katerih še ni bila izčrpana s smernicami priporočena terapija, je smiselno kot pogoje za zdravljenje z BTZ postaviti zahtevano terapijo, s katero je potrebno poskusiti pred zdravljenjem z BTZ. To je praksa tako v avstralskih, britanskih, finskih in francoskih smernicah, kot tudi v primeru novega slovenskega modela RA_BTZ_V3.

Populacija predlaganih bolnikov - anti-CCP test

Zaradi visoke specifičnosti protitelesa anti-CCP za RA (poglavje 3.8.4) se pojavljajo težnje, da jih je potrebno vključiti v nova diagnostična merila za to bolezen. Glede na to, da je zelo dober prognostični dejavnik, ki kaže na bolj neugoden potek bolezni z zelo zgodnjim pojavom erozij, veseli dejstvo, da se je delež predlaganih bolnikov, pri katerih ni bil opravljen anti-CCP z leti manjšal, saj je bil najvišji v letu 2004 (48,4 %) in se je potem kontinuirano manjšal v letu 2005 (44,4 %) in 2006 (26,0 %).

10.1.2. Sovpadanje odobrenosti s kazalci aktivnosti RA

S korelacijo doseženega števila točk, ki je bilo izračunano po modelu RA_BTZ_V1, in kazalcev aktivnosti RA, smo preverjali vsebinsko in kriterijsko veljavnost. Predvidevali smo, da bi morale biti število točk, izračunanih po modelu RA_BTZ_V1, nekakšen kazalec aktivnosti RA, če bi model ločeval tudi na podlagi trenutne aktivnosti RA. Tako bi število točk, kriterij za odobrenost, koreliralo s kazalci aktivnosti RA in bi tudi opisalo trenutno aktivnost bolezni.

Korelacija doseženega števila točk po modelu RA_BTZ_V1 in kazalcev aktivnosti RA

Že zgoraj (poglavje 10.1.1) smo ugotovili, da je lahko aktivnost bolezni pomemben dejavnik pri izbiri bolnikov za zdravljenje RA z BTZ in tudi, da je upravičeno pričakovati, da bo tudi model RA_BTZ_V1 selekcioniral predlagane bolnike glede na aktivnost

bolezni. Izmed podatkov, ki smo jih imeli na voljo in smo jih statistično obdelali, so bili parametri, ki opisujejo trenutno aktivnost RA in smo jih poimenovali kazalci aktivnosti RA. To so: skupno število oteklih sklepov, skupno število bolečih sklepov, sedimentacija eritrocitov (ESR), koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP), samoocena bolečine na skali VAS, DAS 28 in anti-CCP vrednost. ESR in CRP namreč nakazujeta stopnjo vnetja. VAS, DAS 28, število oteklih sklepov in število bolečih sklepov nakazujejo aktivnost RA in vpliv bolezni na bolnika. Protitelesa anti-CCP pa so zelo dober diagnostični in prognostični dejavnik.

Glede na to, da je bil za selekcijo odobrenih in neodobrenih bolnikov odločilen dejavnik doseženo število točk, ki je bilo izračunano s tem modelom, smo želeli videti ali število točk korelira s kazalci aktivnosti RA.

Če bi doseženo število točk po modelu koreliralo s kazalci aktivnosti RA, bi lahko sklepali, da je uspel model iz skupine skoraj enako bolnih bolnikov izbrati tiste z višjo trenutno aktivnostjo RA navzlic zdravljenju. Posledično bi lahko sklepali, da je tudi število točk na nek način kazalec aktivnosti RA. Izkazalo pa se je, da doseženo število točk, ki je bilo izračunano po modelu, ne korelira z nobenim od naslednjih parametrov oz. kazalcev aktivnosti RA: ESR, CRP, VAS, DAS 28, število oteklih sklepov, število bolečih sklepov in anti-CCP vrednost (poglavje 9.2.9). To potrjuje predpostavko, da model znotraj skupine predlaganih bolnikov ni uspel selekcionirati tistih, ki imajo še višjo aktivnost RA.

Lahko bi sicer podvomili v predpostavko, da mora število doseženih točk korelirati s kazalci aktivnosti RA, če podvomimo v objektivnost nekaterih kazalcev aktivnosti RA. Pokazalo se je namreč, da je vpliv revmatologov na določene kazalce RA možen, saj so bile razlike v povprečnih vrednostih VAS, DAS 28, številu bolečih in oteklih sklepov med revmatologi statistično pomembne (poglavje 9.2.8). DAS 28 je namreč izračunan tudi na podlagi VAS ter številu vnetih in oteklih sklepov. Od vsakega revmatologa posebej pa je odvisno, na kakšen način predstavi skalo VAS bolniku. Od revmatologa je tudi odvisno, kdaj oceni, da so sklepi otekli. Subjektivna presoja bolnika je prisotna pri samooceni bolečine s skalo VAS, poleg tega pa tudi pri številu bolečih sklepov. Na podlagi teh dejstev bi lahko dvomili v objektivnost teh dveh kazalcev aktivnosti RA. A glede na to, da ti kazalci aktivnosti RA korelirajo še s CRP in ESR (poglavje 9.2.9), ki sta merjena parametra in zato objektivna, jim to potrjuje objektivnost.

Dejstvo, da doseženo število točk po modelu RA_BTZ_V1 ne korelira s kazalci aktivnosti RA, nakazuje neustreznost vsebinske in kriterijske veljavnosti.

Zasnova modela RA_BTZ_V1

Veljavnost in posredno uspešnost v doseganju namena modela RA_BTZ_V1 je odvisna tudi od same zasnove modela. Pri zasnovi modela pa se nam je porodilo vprašanje o konsistentnosti vstopnih kriterijih za predlaganje bolnika, saj niso bili strogo določeni. Verjetno so se od revmatologa do revmatologa razlikovali, zato je bilo od vsakega revmatologa odvisno koga in kdaj ga bo predlagal za zdravljenje z RA. Tako nekateri predlagani bolniki sploh še niso bili zdravljeni s kombinacijo DMARD zdravil. Ta nekonsistentnost pa nakazuje tudi neustreznost vsebinske veljavnosti. Problematika nekonsistentnosti je podrobneje opisana v poglavju 10.2.

10.1.3. Primerjava modela RA_BTZ_V1 s podobnimi modeli

Kriterijsko veljavnost smo preverjali tudi s sovpadanjem odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1 in bolnikov, ki bi bili odobreni z ostalimi podobnimi modeli, torej z ujemanjem selekcij različnih modelov. V tujini so se namreč tudi soočali s podobnimi odločitvami kot v Sloveniji, katerim oz. kakšnim bolnikom z RA odobriti zdravljenje z BTZ. Predvidevali smo sovpadanje bolnikov, ki so bili odobreni po modelu RA_BTZ_V1, in bolnikov, ki bi bili odobreni po avstralskem, britanskem, finskem in francoskem modelu, osnovnem delu modela RA_BTZ_V2 ter modelu RA_BTZ_V3, kar bi potrdilo veljavnost slovenskega V1 modela.

Ujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 s selekcijo avstralskega modela

Selekcija bolnikov, to je frekvenca odobrenih in neodobrenih, modela RA_BTZ_V1 smo primerjali s hipotetično selekcijo avstralskega modela in če bi upoštevali pogoje avstralskega modela, bi 105 predlaganih bolnikov dobilo BTZ (poglavje 9.6.1). Selekciji avstralskega modela in modela RA_BTZ_V1 sta statistično različni med seboj, sovpadanje selekcij bolnikov med tema modeloma pa je kvečjemu naključno, saj med njima ne obstaja niti šibka povezava.

Kajti od teh potencialnih 105 odobrenih bolnikov po avstralskem modelu, jih je bilo po modelu RA_BTZ_V1 57 odobrenih in 48 neodobrenih. Prekrivanje med izbranimi bolniki teh dveh modelov je bilo zaradi različnih kriterijev premajhno. Tako majhno število odobrenih po avstralskem modelu je posledica tudi visokih kriterijev za hujši potek bolezni, saj zahtevajo povečano vrednost CRP ali ESR ali določeno število oteklih in bolečih sklepov. Pri predlaganih bolnikih pa je le 88 od 254 bolnikov imelo izmerjen CRP

(poglavje 9.1.4), poleg tega jih 13 tudi ni imelo izpolnjenih podatkov za število bolečih in oteklih sklepov ter ESR. Pri računanju 105 odobrenih bolnikov po avstralskem modelu smo upoštevali, da parameter, ki je bil manjkajoč, ni pozitiven in tako ni zadostoval za odobritev. Predvidevamo lahko, da bi bila številka odobrenih bolnikov po avstralskem modelu precej višja, če bi imeli vsi predlagani bolniki vse parametre, ki jih upošteva avstralski model, določene. Če pa bi upoštevali, da je manjkajoči parameter pozitiven, bi bilo po avstralskem modelu odobrenih 245 od 254 predlaganih bolnikov. Glede na to, da je bilo od 88 bolnikov z izmerjenim CRP 38 pozitivnih, lahko sklepamo, da bi bilo v realnosti po avstralskem modelu odobrenih 165 od 254 predlaganih bolnikov.

Ujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 s selekcijo britanskega modela

Pri primerjavi selekcije bolnikov modela RA_BTZ_V1 s hipotetično selekcijo britanskega modela (poglavje 9.6.1) smo ugotovili, da bi bilo precej več predlaganih bolnikov odobrenih za zdravljenje z BTZ, če bi se upoštevali britanski pogoji. Namesto 134 odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1, bi jih bilo 208 odobrenih po britanskem modelu. Selekciji teh dveh modelov sicer nista bili statistično pomembno različni, obstajala je namreč šibka povezava med selekcijama ($\kappa = 0,151$), saj bi bila večina odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1 odobrena tudi po britanskem. 15 bolnikov, ki so bili odobreni po modelu RA_BTZ_V1, ne bi bilo odobrenih po britanskem modelu. 89 bolnikov, ki pa niso bili odobreni po modelu RA_BTZ_V1, pa bi bili zdravljeni z BTZ po britanskem modelu.

Ujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 s selekcijo finskega modela

Pri primerjavi selekcije bolnikov modela RA_BTZ_V1 s hipotetično selekcijo finskega modela (poglavje 9.6.3) smo ugotovili, da bi bilo ob upoštevanju finskih pogojev približno enako predlaganih bolnikov odobrenih za zdravljenje z BTZ. Namesto 134 odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1, bi jih bilo 131 odobrenih po finskem modelu. Selekciji teh dveh modelov sta bili sicer statistično pomembno različni, saj med njunima selekcijama ni obstajala niti šibka povezava. Res je, da se modela v številu odobrenih nista bistveno razlikovala, sta se pa zelo razlikovala v tem, kako sta selekcionirala bolnike. Kajti kar 63 od teh 131 potencialno odobrenih bolnikov po finskem modelu, je bilo po modelu RA_BTZ_V1 neodobrenih, 68 pa odobrenih. Treba pa je upoštevati dejstvo, da je tako kot pri avstralskem modelu tudi pri finskem modelu bilo zahtevanih precej podatkov, ki niso

bili na voljo pri vseh predlaganih bolnikih. Tako je na primer kar pri 166 predlaganih bolnikih manjkal podatek o vrednosti CRP, prav tako je pri 30 predlaganih bolnikih manjkal podatek o času trajanja monoterapije z MTX. Glede na to, da smo za manjkajoči podatek predvidevali, da ni pozitiven, bi ob popolnih podatkih tudi po finskem modelu dobili precej višje število odobrenih bolnikov.

Ujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 s selekcijo francoskega modela

Ob upoštevanju francoskih pogojev bi bilo bistveno več predlaganih bolnikov odobrenih za zdravljenje z BTZ kot v primeru modela RA_BTZ_V1. Namesto 134 odobrenih bolnikov po modelu RA_BTZ_V1, bi jih bilo kar 243 odobrenih po francoskem modelu. Tudi selekciji teh dveh modelov sta bili statistično pomembno različni, saj med njunima selekcijama ni obstajala niti šibka povezava. Sicer se je izkazalo, da le 4 odobreni bolniki po modelu RA_BTZ_V1 ne bi bili odobreni po francoskem modelu, a bi jih bilo od 243 odobrenih po francoskih smernicah kar 113 neodobrenih po modelu RA_BTZ_V1.

Ujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 s selekcijo osnovnega dela modela RA_BTZ_V2

Model RA_BTZ_V2, ki je bil uporabljen v prehodnem obdobju, je imel kot pogoje za zdravljenje RA z BTZ upoštevan tako hujši potek bolezni kot neodzivnost na zdravljenje z določenimi DMARD terapijami. Hujši potek bolezni je pogojen s pogojema, da mora biti DAS 28 večji od 4,2 in število oteklih sklepov večje od 8. Neodzivnost na zdravljenje z določenimi DMARD terapijami pa je bila pogojena s terapijami, s katerimi je moral biti bolnik zdravljen, preden je bil predlagan za zdravljenje z RA.

Po pogojih osnovnega dela modela RA_BTZ_V2 bi bilo samo 57 predlaganih bolnikov odobrenih za zdravljenje z RA, od teh potencialnih 57 jih je bilo 25 odobrenih po modelu RA_BTZ_V1, 32 pa je bilo neodobrenih. Tako sta selekciji modela RA_BTZ_V1 in osnovnega dela modela RA_BTZ_V2 statistično značilno različni, povezava med njunima selekcijama bolnikov pa je zgolj naključna. Glavni omejujoč pogoj pri modelu RA_BTZ_V2 je bil trajanje RA manj kot 5 leta, ki pa je bil prisoten le v prehodni fazi od septembra 2007 do februarja 2008. S tem pogojem so omejili zdravljenje RA z BTZ na nove bolnike s trajanjem RA krajšim od 5 let. Za bolnike s trajanjem RA dlje od 5 let je bila prisotna varovalka, ki tudi njim omogoči dostop do zdravljenja RA z BTZ, in sicer bi bili obravnavani dodatno po modelu RA_BTZ_V1, ki je tako sestavni del nadgrajenega modela RA_BTZ_V2.

Ujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 s selekcijo novega modela RA_BTZ_V3

Model RA_BTZ_V3 je v bistvu evolucija osnovnega dela modela RA_BTZ_V2. Od februarja 2008 dalje, trajanje RA manj kot 5 let ni več pogoj za zdravljenje RA z BTZ. V bistvu trajanje RA sploh več ne vpliva na upravičenost do zdravljenja z BTZ. Prav tako sedaj ni več potrebe po odločanjih komisije, torej po modelu RA_BTZ_V3, saj je lahko bolnik z RA zdravljen z BTZ le če ustreza pogojem v modelu RA_BTZ_V3.

Po pogojih modela RA_BTZ_V3 bi bilo 148 predlaganih bolnikov odobrenih za zdravljenje z RA, od teh potencialnih 148 jih je bilo 80 odobrenih po modelu RA_BTZ_V1, 68 pa je bilo neodobrenih. Tako sta selekciji modelov RA_BTZ_V1 in RA_BTZ_V3 statistično značilno različni, povezava med njunima selekcijama bolnikov pa je zgolj naključna. Realno bi bilo po modelu RA_BTZ_V3 odobrenih več bolnikov kot 148, saj smo tako kot pri tujih modelih manjkajoče vrednosti za trajanje zdravljenja z DMARD in številu oteklih sklepov pri predlaganih bolnikih tretirali kot negativne.

Ujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 s selekcijami tujih modelov

Glede na to, da si selekcije avstralskega, britanskega, finskega in francoskega modela niso statistično različne med seboj in da obstaja vsaj šibka povezava med njihovimi selekcijami, lahko sklepamo, da imajo podobne pogoje. Med tem se sicer selekcija modela RA_BTZ_V1 ni razlikovala statistično značilno od britanskega modela, a so bile razlike v selekciji z avstralskim, finskim in francoskim modelom zaradi različnih pogojev odobritve zdravljenja z BTZ, prevelike. Britanski model ima precej ohlapne kriterije, tako da je bila večina bolnikov, odobrenih po modelu RA_BTZ_V1, odobrenih tudi po britanskem modelu. Povezava med modeloma pa je bila šibka, saj bi bilo po britanskem modelu odobrenih bistveno več bolnikov.

Vsi štirje tuji modeli so imela kot glavna pogoja za zdravljenje RA z BTZ postavljena visoka aktivnost RA in neodzivnost na zdravljenje z določenimi DMARD terapijami. Tudi model RA_BTZ_V1 je pri selekcioniranju upošteval neodzivnost na zdravljenje z določenimi DMARD terapijami, a je obenem upošteval tudi starost predlaganih bolnikov, ki je imela največji vpliv na selekcijo bolnikov. Namesto tega bi bilo mogoče bolj smiselno upoštevati kriterije, ki opisujejo trenutno aktivnost RA, na primer DAS 28, CRP, ESR, število bolečih in oteklih sklepov, samooceno bolečine po skali VAS ali anti-CCP.

Neujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 z ostalimi modeli nakazuje neustreznost kriterijske veljavnosti.

10.2. Zanesljivost modela

Zanesljivost smo ocenjevali na podlagi časovne in interne konsistentnosti ter napak, ki so se pojavljale pri vnosni shemi. Zanimalo nas je, do katerih napak je prihajalo pri uporabi vnosne sheme in kako bi se lahko tem napakam, do katerih je prihajalo pri uporabi modela RA_BTZ_V1, izognili. Prav tako smo želeli zvedeti ali je prihajalo do razlik v kriterijih in delovanju modela med leti in med odločnji komisije ter med različnimi podskupinami predlaganih bolnikov ločenih po spolu in regiji.

10.2.1. Napake v izračunu točk modela RA_BTZ_V1

Pri tako velikem številu predlaganih bolnikov prihaja seveda tudi do napak pri vnašanju podatkov v vnosno shemo oz. obrazec. Sicer je bil uporabljen obrazec predstavljen sodelujočim revmatologom, a standardni operativni postopek (SOP) ni bil napisan, kar je tudi eden od razlogov posameznih napak. V obrazcih je bilo precej neizpolnjenih polj, hkrati pa so bile ponekod možne tudi napačne razlage, kaj so zahtevani podatki. Tako so nekateri bolniki imeli vpisan čas trajanja terapije in tudi razlog prekinitve, niso pa imeli obkljukane te terapije. Napake v izpolnjevanju so bile manjše, ki niso vplivale na končni izid, torej na število točk, in večje, ki niso vplivale le na število točk, ampak tudi na to ali je bolnik dobil BTZ.

Vnosna shema oz. obrazec za vnašanje podatkov je bil v programu MS Excel, tako da se je starost in trajanje RA izračunalo avtomatsko na podlagi vnešene letnice rojstva in letnice postavljene diagnoze, ki je bila odšteta od letnice izpolnjevanja obrazca. V formuli za izračun teh dveh vrednosti je bilo tudi v letih 2005 in 2006 kot letnica izpolnjevanja podatkov upoštevano leto 2004. Tako je prihajalo do sistematične napake, ki so jo nekateri revmatologi opazili in so ročno popravili letnico v formuli za izračun, tako da so imeli nekateri bolniki upoštevano pravo starost in trajanje bolezni, pri drugih pa sta bili ti dve vrednosti za leto ali dve manjši od dejanskih. Izračunano starost so revmatologi upoštevali pri umestitvi bolnika v določeno starostno skupino, na podlagi česar so bolniki tudi prejeli točke. Tako je v letu 2005 ta napaka vplivala na število dobljenih točk pri 2 bolnikih, v letu 2006 pa pri 9 predlaganih bolnikih, ko so vsi prejeli preveliko število točk na račun starosti.

Napake so se pojavljale tudi pri računanju točk zaradi uporabljenih monoterapij imunomodulirajočih zdravil. Če je bilo obkljukano okence za uporabljeno določeno monoterapijo, je bila v elektronskem obrazcu povezava, ki je prištela točko k skupnemu

zbranemu številu točk. Nekateri bolniki so imeli obkljukano okence, da so bili v času izpolnjevanja obrazca na terapiji z metotreksatom, ker pa hkrati niso tega obkljukali tudi v okence, kjer so se zbirali podatki o že uporabljeni monoterapiji imunomodulirajočih zdravil, se to ni upoštevalo pri izračunu točk in je bil bolnik tako oškodovan za 1 točko. Prav tako smo opazili, da imajo nekateri bolniki vpisano trajanje terapije z določeno monoterapijo, ali celo izpolnjen razlog ukinitve te terapije, a ker zopet ni bilo obkljukano tudi okence, da je bila ta monoterapija že uporabljena, so bili oškodovani za 1 točko. Enak problem se je ponavljal pri izpolnjevanju podatkov o že uporabljeni kombinaciji imunomodulirajočih zdravil, le da je v tem primeru bolnik izgubil 2 točki, saj je obkljukano okence za že uporabljeno določeno kombinacijo prineselo 2 točki.

Kljub temu da je v letih od 2004 do 2006 prišlo do napake pri izračunu doseženih točk pri kar 43 predlogih, je bila pri le štirih, torej pri 1,6 % predlogih, napaka takšna, da je vplivala na končni izid. Vse skupaj je le en bolnik iz leta 2004 imel izračunano premajhno število točk, zaradi česar ni bil odobren za zdravljenje z BTZ. Če bi se upoštevalo dejansko stanje in bi bila obkljukana monoterapija za MTX, bi zbral zadostno število točk. Kljub temu je bil ta bolnik ponovno predlagan na poznejšem odločanju komisije, tako da je takrat zbral zadostno število točk in je bil na koncu vseeno zdravljen z BTZ. Trije predlagani bolniki, 1 v letu 2005 in 2 v letu 2006, pa so imeli izračunano preveliko število točk, zaradi česar so bili odobreni za zdravljenje z BTZ. V primeru, da ne bi bilo napak pri izračunu starosti, ti trije bolniki ne bi zbrali zadostnega števila točk. Sicer je res, da so bile napake pri izračunu točk prisotne pri kar 17 % predlogov, a bi se jim bilo možno izogniti z napisanim SOP-jem in manjšimi modifikacijami obrazca: sistematično preverjanje avtomatsko izračunane starosti in trajanja RA, sistematično primerjanje starostne skupine in dejanske starosti, avtomatsko vpisovanje podatkov glede terapije in anti-CCP testa v okenca iz logično povezanih podatkov, samodejno preverjanje, če so vpisani vsi podatki.

10.2.2. Indikacije in KI

V poglavju 9.1.3 vidimo, da 4 predlagani bolniki niso imeli obkljukanih kriterijev za RA in tako diagnoza ni bila potrjena po merilih Ameriškega združenja za revmatologijo (ACR 1987). Ker ti bolniki niso imeli obkljukan niti en kriterij za RA, lahko ugibamo, da je pri teh predlogih prišlo do napake revmatologa, ki je pozabil obkljukati kriterije za RA, in da so vsi predlagani bolniki imeli potrjeno diagnozo RA. Možno pa je, da so se po posvetu

komisije revmatologov odločili za zdravljenje RA z BTZ, kljub dokončno še nepotrjeni diagnozi.

Štirje od petih predlaganih bolnikov, ki so imeli obkljukane KI za zdravljenje z BTZ, so bili kljub temu zdravljeni z BTZ. V obrazcu za prijavo bolnika so bile kontraindikacije za zdravljenje z BTZ, ki jih predpisujejo različne smernice, a ker po podatkih proizvajalca BTZ to niso bile KI za določeno BTZ, to ni bil zadržek za pričetek zdravljenja.

10.2.3. Časovna konsistentnost - razlike med leti oz. med odločanju komisije

Časovna konsistentnost modela ni bila najboljša zaradi napake v izračunu starosti. Ta napaka se je pojavljala v odvisnosti od leta, v katerem je bilo odločanje komisije, in v odvisnosti od revmatologa, ki je obrazec izpolnjeval.

Tudi točkovna meja, potrebna za odobritev, ki je bila postavljena na odločanju komisije, ko so prejeli vse obrazce predlaganih bolnikov in njihove dosežene točke, se je med leti in odločanju komisije razlikovala (poglavje 9.2.2). Torej je bil najnižji prag za odobritev med leti in odločanju komisije različen.

Razlike v starosti med leti 2004, 2005 in 2006 niso bile statistično značilne, se je pa 2. odločanje komisije v letu 2005 statistično pomembno razlikoval od nekaterih drugih. A glede na to, da je bilo na 2. odločanju komisije v letu 2005 le 15 predlaganih bolnikov s podatki o starosti in je tako imel posamezen bolnik z nizko starostjo veliko večji vpliv na povprečno vrednost starosti na tem odločanju komisije, so te razlike klinično verjetno nepomembne.

Razlike med leti in odločanju komisije v povprečnih vrednostih trajanja RA, povprečnem številu bolnikov na terapiji z MTX in GK ter v povprečnem številu monoterapij in kombinacij DMARD, niso bile statistično značilne.

Tudi če primerjamo povprečne vrednosti kazalcev aktivnosti RA (anti-CCP, ESR, CRP, VAS, DAS 28 ter delež anti-CCP pozitivnih bolnikov), vidimo, da se predlagani bolniki niso razlikovali po aktivnosti RA med odločanju komisije oz. leti. Pričakovali bi, da bi bile vrednosti na prvih odločanjih komisije višje, saj naj bi revmatologi takrat predlagali najhujše primere RA. Ker je bilo povprečno trajanje RA vseh treh let večje od 10 let, lahko trdimo, da večina predlaganih bolnikov ni bila na novo diagnosticirana. Glede na to, da so te povprečne vrednosti kazalcev aktivnosti RA med leti in odločanju komisije statistično nerazlične in ker so se te vrednosti na zadnjih odločanjih komisije dvigovale in ne spuščale, lahko predvidevamo, da je bolnikov z visoko aktivnostjo RA še vedno precej in

da jih bodo revmatologi tudi v prihodnje predlagali v istem obsegu, vsaj dokler ne bo statistično pomembnega upada v povprečnih vrednostih kazalcev aktivnosti RA. To bi kazalo, da so revmatologi znižali kriterije za predlaganje bolnikov zaradi zmanjšanja števila bolnikov s hudim potekom bolezni, ki še niso zdravljeni z biološkim zdravilom.

10.2.4. Interna konsistentnost

Selekcija dodatnih bolnikov zaradi nedosežene kvote bolnikov s strani ZZZS

Točkovna meja, potrebna za odobritev, je bila postavljena naknadno, potem ko so prejeli vse obrazce predlaganih bolnikov in so lahko izračunali njihove dosežene točke. Če je bilo število predlaganih bolnikov, ki so dosegli točkovno mejo manjše od predvidenega s strani ZZZS, so revmatologi izmed predlaganih bolnikov na podlagi medicinskih razlogov izbrali dodatne bolnike (poglavje 6.2). Tako je omogočen nekakšen zasilni izhod oziroma izjema, torej da dobi BTZ bolnik, ki nujno potrebuje le-to, a na podlagi postavljenega modela ni upravičen do tega. To pa ni v prid interne konsistentnosti, saj se pri teh bolnikih ne upošteva istih kriterijev kot pri ostalih predlaganih bolnikih. Mogoče bi bilo bolje, da bi tudi v takih primerih sistematično upoštevali neke parametre, enakopravne do vseh, s katerimi bi dodatno ločili bolnike z enakim številom točk, recimo kazalce aktivnosti RA.

Vpliv revmatologov

Pokazalo se je, da je vpliv revmatologov na določene kazalce RA možen, saj so bile razlike v povprečnih vrednostih VAS, DAS 28, številu bolečih in oteklih sklepov med revmatologi statistično pomembne (poglavje 9.2.8). DAS 28 je namreč izračunan tudi na podlagi VAS ter številu vnetih in oteklih sklepov. Od vsakega revmatologa posebej pa je odvisno, na kakšen način predstavi skalo VAS bolniku. Od revmatologa je tudi odvisno, kdaj oceni, da so sklepi otekli. Subjektivna presoja bolnika je prisotna pri samooceni bolečine s skalo VAS, poleg tega pa tudi pri številu bolečih sklepov. Na podlagi teh dejstev bi lahko dvomili v objektivnost teh dveh kazalcev aktivnosti RA. A glede na to, da ti kazalci aktivnosti RA korelirajo še s CRP in ESR (poglavje 9.2.9), ki sta merjena parametra in zato objektivna, jim to potrjuje objektivnost.

Vpliv revmatologov na dejstvo ali bolnik prejme BTZ pa se je pokazal pri predlaganju bolnikov za zdravljenje RA z BZ ter pri načinu zdravljenja teh bolnikov. Če se je revmatolog hitreje odločal za začetek in ukinitve terapije ali za uporabo kombinacije DMARD zdravil, kot njegovi kolegi, so bili njegovi bolniki v prednosti. Prav tako je

možna obratna situacija, kjer pa bi bili bolniki takšnega revmatologa v slabšem položaju. Vpliv revmatologov tako ne potrjuje interne konsistence.

Razlika v demografiji med odobrenimi in neodobrenimi bolniki - spol

Iz literature je znano, da je pogostost RA 2-3 krat večja pri ženskah (poglavje 3.2), v populaciji predlaganih bolnikov pa je žensk skoraj 5 krat več (poglavje 9.1.1). Postavlja se vprašanje, zakaj je temu tako. Ali je mogoče hujši potek RA bolj pogost pri ženskah kot moških, čeprav tega v literaturi nismo zasledili? Ali je ta rezultat posledica višje razširjenosti RA med ženskami v Sloveniji? Mogoče pa je tudi, da je tolikšna razlika med spoloma posledica dejstva, da je odločitev revmatologa, koga in kdaj bo predlagal za zdravljenje z BTZ subjektivna in se prej odloči za zdravljenje žensk. Seveda mora odločitev revmatologa temeljiti na strokovnih dejstvih, a obenem je prisotna tudi subjektivna ocena revmatologa, kako obremenjen je posamezni bolnik z RA. Subjektivni dejavnik je namreč tako revmatolog kot sam bolnik, saj se subjektivnost odraža predvsem v oceni: oteklih in bolečih sklepov, bolečine na skali VAS, trajanja jutranje okorelosti, trajanja utrujenosti in okrnjeni gibljivosti (23). Opazili smo tudi, da so predlagane ženske bolj zdravljene od moških, saj so imele povprečno predpisane več monoterapij in kombinacij DMARD kot moški (poglavji 9.2.6 in 9.2.7). To je lahko posledica ali težjega poteka RA pri ženskah ali pa večjega sočutja zdravnikov do žensk, ki jih začnejo prej in bolj agresivno zdraviti. Zaradi tega razloga je smiselna uveljavitev sistema, kot so na primer britanski, avstralski in nov slovenski model, kjer so točno določeni uniformni kriteriji, ki morajo biti izpolnjeni za pričetek zdravljenja z BTZ. Tako se lahko izloči subjektivna odločitev, koga predlagati za zdravljenje RA z BTZ in se predlaga vse, ki ustrezajo določenim kriterijem oz. pogojem.

Kljub temu, da so bile predlagane bolnice statistično značilno starejše od predlaganih moških, ni bilo razlik v povprečnem trajanju RA. Pričakovali bi, da bo zaradi višje starosti tudi trajanje RA daljše pri ženskah, bilo pa je ravno obratno, a ta razlika ni bil statistično značilna. Taki rezultati so lahko posledica zgodnejšega zbolevanja moških, ali pa poznejše postavitve diagnoze RA pri ženskah.

Razlika v demografiji med odobrenimi in neodobrenimi bolniki - regija

Iz poglavja 9.1.1 vidimo, da je relativno majhen delež predlaganih bolnikov prihajal iz primorske regije. Bolniki iz te regija, torej iz Izole in Nove Gorice, so imeli tudi nižji delež

odobrenih predlogov kot v ostalih regijah, vključenih v model. Manjše število predlaganih bolnikov in nižji delež odobrenih predlogov je lahko posledica nižje razširjenosti RA in RA s težjim potekom. Ta nižja razširjenost pa je lahko posledica okolja, primorske prehrane in načina življenja. Primorsko bi tako lahko enačili s sredzemskimi državami. Nedavne raziskave namreč kažejo, da je razširjenost RA nižja v Južni Evropi, kjer je ocenjena med 0,3 % in 0,7 % v primerjavi s povprečno svetovno razširjenostjo 1 % (poglavje 3.2). Druga možna razlaga manjšega števila predlaganih bolnikov iz primorske regije je, da imajo primorski revmatologi drugačne osebne kriterije za predlaganje, kot revmatologi iz osrednje Slovenije. Manjša uspešnost njihovih predlogov pa je lahko posledica razlik v zdravljenju, saj število terapevtskih poizkusov z monoterapijami in kombinacijami DMARD zelo vpliva na možnosti uspeha predlaganega bolnika.

11. SKLEP:

Ob delu na diplomski nalogi smo prišli do naslednjih sklepov:

- Model RA_BTZ_V1 je v odvisnosti od višine finančnih virov, ki so bila na voljo za zdravljenje RA z BTZ, izbiral bolnike, ki so bili bolj upravičeni do zdravljenja RA z BTZ. Po tem modelu so bili v prednosti mlajši in na zdravljenje s klasičnimi DMARD bolj rezistentni bolniki, saj so točke pridobili na račun nižje starosti in čim večjega števila terapevtskih poizkusov.
- Z opredelitvijo populacije predlaganih bolnikov, kdo od njih dobi BTZ ter primerjavo populacije odobrenih in populacije neodobrenih bolnikov določenih z modelom RA_BTZ_V1, smo potrdili konstruktno veljavnost. Model RA_BTZ_V1 je uspel selekcionirati odobrene bolnike, ki so imeli težji potek RA in so potrebovali dodatno zdravljenje z BTZ.
- Primerjava populacije odobrenih in neodobrenih bolnikov je nakazala, da vsebinska in kriterijska veljavnost nista ustrezni. Izkazalo se je, da se odobreni niso razlikovali od neodobrenih v kazalcih aktivnosti RA. Razlikovali so se le v tistih parametrih, na podlagi katerih so bili ločeni. Sklepamo, da model RA_BTZ_V1 ni bil uspešen v selekcioniranju predlaganih bolnikov, ki so imeli višjo trenutno aktivnost bolezni navzlic zdravljenju od tistih, ki so imeli kljub zdravljenju malo nižjo trenutno aktivnost RA.
- Doseženo število točk, izračunano po modelu RA_BTZ_V1, ne korelira z nobenim od naslednjih parametrov oz. kazalcev aktivnosti RA: ESR, CRP, VAS, DAS 28, število oteklih sklepov, število bolečih sklepov in anti-CCP vrednost. To dejstvo nakazuje neustreznost vsebinske in kriterijske veljavnosti. Sklepamo, da model RA_BTZ_V1 ni ločeval predlaganih bolnikov na podlagi aktivnosti RA.
- Tuji modeli izbora bolnikov za zdravljenje RA z BTZ (avstralski, britanski, francoski) so manj restriktivni kot model RA_BTZ_V1, zaradi česar so njihovi bolniki z RA lažje in hitreje zdravljeni z BTZ kot slovenski bolniki.
- Selekcije tujih modelov izbora bolnikov za zdravljenje RA z BTZ (avstralski, britanski, francoski, finski) med sabo niso statistično različne, so pa razen britanskega statistično različni od selekcije modela RA_BTZ_V1. Neujemanje selekcije modela RA_BTZ_V1 z ostalimi modeli nakazuje neustreznost kriterijske veljavnosti, ki so posledica omejenih finančnih virov.

- Potrebno bo povečanje sredstev, namenjenih za zdravljenje RA z BTZ, če želimo, da so slovenski bolniki z RA vsaj enakovredno zdravljeni bolnikom v drugih razvitih državah.
- Od septembra 2007 do februarja 2008 je bil v Sloveniji v uporabi nadgrajen model RA_BTZ_V2, po katerem bi bilo po osnovnem delu samo 57 predlaganih bolnikov med letoma 2004 in 2007 odobrenih za zdravljenje z RA, saj je bil glavni omejujoč kriterij trajanje RA manj kot 5 let. Bolniki s trajanjem RA dlje od 5 let pa so bili v tem predhodni fazi ocenjeni po modelu RA_BTZ_V1, ki je bil tako na nek način del modela RA_BTZ_V2.
- Od februarja 2008 dalje je v uporabi nov model RA_BTZ_V3, ki je dejansko evolucija modela RA_BTZ_V2. Po modelu RA_BTZ_V3 bi bilo 148 predlaganih bolnikov med letoma 2004 in 2007 odobrenih za zdravljenje RA z BTZ. Med pogoji za odobritev zdravljenja RA z BTZ ni več trajanja RA, prav tako pa bolniki, ki ne ustrezajo pogojem, niso ovrednoteni po modelu RA_BTZ_V1, torej odločanj komisije ni več. Odobreni bolniki so sedaj vključeni tudi v register, ki se imenuje Evidenca bolnikov z vnetno revmatično boleznijo zdravljenih z biološkimi zdravili.
- Pri uporabi modela RA_BTZ_V1 je prišlo, zaradi pomankljivosti pri vnosni shemi, do napak pri izračunu točk pri 43 bolnikih. Le pri štirih je bila napaka takšna, da je vplivala na končni izid.
- Napake pri izračunu točk so bile prisotne pri kar 17 % predlogov, a bi se jim bilo možno izogniti z napisanim SOP-jem in manjšimi modifikacijami obrazca: sistematično preverjanje avtomatsko izračunane starosti in trajanja RA, sistematično primerjanje starostne skupine in dejanske starosti, avtomatsko vpisovanje podatkov glede terapije in anti-CCP testa v okenca iz logično povezanih podatkov ter samodejno preverjanje, če so vpisani vsi podatki.
- Časovna konsistentnost modela ni bila najboljša, tudi zaradi napake v izračunu starosti.
- Dodatno določanje bolnikov za zdravljenje RA z BTZ, ki niso zbrali zadostnega števila točk za odobritev, ni v prid interni konsistenci modela RA_BTZ_V1, navkljub utemeljenim medicinskim razlogom, saj ti bolniki niso bili odobreni po istem sistematičnem načinu kot ostali..
- Iz literature je znano, da je pogostost RA 2-3 krat večja pri ženskah, v populaciji predlaganih bolnikov pa je žensk skoraj 5 krat več.

- Iz primorskih regij Nova Gorica in Izola je bilo manjše število predlaganih bolnikov in nižji delež odobrenih predlogov kot iz ostalih regij, kar je lahko posledica nižje razširjenosti RA in RA s težjim potekom v Primorju ali pa je to vpliv revmatologov.
- Najbolj uporabljeni monoterapiji pri predlaganih bolnikih sta bili monoterapija metotreksata in monoterapija leflunomida.
- Najbolj uporabljeni kombinaciji DMARD zdravil sta bili kombinacija metotreksat, sulfasalazin in/ali antimalarik in kombinacija metotreksat in leflunomid.
- Delež predlaganih bolnikov, pri katerih ni bil opravljen anti-CCP test, se je s časom manjšal, kar je vzpodbudno, saj je anti-CCP test zelo dober prognostični dejavnik, ki kaže na bolj neugoden potek bolezni z zelo zgodnjim pojavom erozij.
- Glede na nakazane neustreznosti vsebinske in kriterijske veljavnosti, kljub ustrezni konstruktni veljavnosti, ne moremo potrditi veljavnosti modela RA_BTZ_V1.
- Ne moremo potrditi zanesljivosti modela RA_BTZ_V1 zaradi ugotovljenih napak pri vnosih, slabše časovne in interne konsistence.

12. LITERATURA:

1. Praprotnik S. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika, elektronska verzija. URL: www.revma.net (Dostop: 1.10.2007)
2. Harris ED. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277-89.
3. Tomšič M. Revmatične bolezni. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. 3. izd., Littera picta, 2005; 13: 1315-1442.
4. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005 Mar; 4(3): 130-6.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis, 2002 Update. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb; 46(2): 328-346
6. Tocilizumab (Actemra™) for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. V *New and Emerging Technology Briefing*, National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, January 2006
7. Doan T, Massarotti E. Rheumatoid Arthritis: An Overview of New and Emerging Therapies. *J. Clin. Pharmacol.* 2005; 45; 751-762.
8. Berkow R, Fletcher A J, Beers M H. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 16th ed. Merck Research Laboratories, 1992; 10: 1305-12
9. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. 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 Jan; 66(1):34-45.
10. Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J* 2007;83:251–260.
11. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006 Aug 17; 355(7): 704-12.
12. Konttinen YT, Seitsalo S, Lehto M, Santavirta S. Current management: Management of rheumatic diseases in the era of biological anti-rheumatic drugs. *Acta Orthop*. 2005 Oct; 76(5): 614-9.

13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar; 31(3): 315-24.
14. Božič B. Laboratorijska diagnostika in spremljanje revmatičnih bolezni. *Farm Vest* 2004; 55: 113-118
15. Dodatek k povzetku glavnih značilnosti zdravila Bextra; URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2005/2005101310132/anx_10132_sl.pdf (dostop 6.1.2008)
16. Povzetki glavnih značilnosti zdravil navedenih v tabeli; Baza podatkov o zdravilih; URL: <http://www.zdravila.net/> (dostop 6.1.2008)
17. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006 Nov; 10(42): iii-iv, xi-xiii, 1-229.
18. Cardiel MH; Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jun; 45 Suppl 2:ii7-ii22.
19. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, and the Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 930–6.
20. Asif M, Siddiqui A. The efficacy and tolerability of newer biologics in rheumatoid arthritis: best current evidence. *Curr Opin Rheumatol*, 2007 Lippincott Williams & Wilkins; 19: 308–313.
21. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford).* 2005 Feb; 44(2): 157-63.
22. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006 Dec; 33(12): 2398-408.

23. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul; 46(7): 1140-7
24. Štrukelj B. Razvoj, delitev in vloga bioloških zdravil. V Štrukelj B, Kos J. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine*, 1. izd., Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2007; 1: 4-25
25. Kristl J. Interlevkini in interferoni. V Štrukelj B, Kos J. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine*, 1. izd., Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2007; 13: 370-428
26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Orencia; URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2007/2007052123390/anx_23390_sl.pdf
(Dostop: 1.6.2007)
27. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Enbrel; URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2007/2007082929490/anx_29490_sl.pdf
(Dostop: 1.6.2007)
28. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kineret; URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2007/2007042423450/anx_23450_sl.pdf
(Dostop: 1.6.2007)
29. Obermajer N, Premzl A, Kos J. Terapetska monoklonska protitelesa V Štrukelj B, Kos J. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine*, 1. izd., Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2007; 16: 532-578
30. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Remicade; URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2007/2007072428633/anx_28633_sl.pdf
(Dostop: 1.6.2007)
31. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Humira; URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2007/2007062926489/anx_26489_sl.pdf
(Dostop: 1.6.2007)
32. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mabthera; URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2007/2007090329829/anx_29829_sl.pdf
(Dostop: 1.6.2007)
33. Recept, Bilten o zdravilih iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Letnik 5 / št. 2 / 11. december 2007.
34. Register zdravila RS; URL: http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil2/KAZALO.HTM
(Dostop: 5.01.2008)

35. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, Emery P, Keystone EC, Schiff MH, Mease P, van Riel PL, Fleischmann R, Weisman MH, Weinblatt ME. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66 Suppl 3:iii2-22
36. Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 253–7.
37. Internetna stran oddelka za revmatologijo univerzitetnega kliničnega centra Nijmegen, Nizozemska; URL: <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html>
38. Lu CY, Williams KM, Day RO. The funding and use of high-cost medicines in Australia: the example of anti-rheumatic biological medicines. *Aust New Zealand Health Policy*. 2007 Mar 1;4:2.
39. Geborek P, Nitelius E, Noltorp S, Petri H, Jacobsson L, Larsson L, Saxne T, Leden I: Population based studies of biological antirheumatic drug use in southern Sweden: comparison with pharmaceutical sales. *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 1805-1807.
40. Cush JJ: Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis* 2005, 64: iv18-iv23.
41. Lu CY, Williams KM, Day RO. Access to tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis treatment under the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: are we on target? *Intern Med J*. 2006 Jan; 36(1): 19-27.
42. Symmons DP, Silman AJ. The world of biologics. *Lupus*. 2006; 15(3): 122-6.
43. Smith N, Gadsby K, Butt S, Carruthers D, Deeming A, Ledingham J, Fletcher M, Mulherin D, Roskell S, Kay L, Nicholl K, Cooper R, Worsley A, Deighton C. Is pre-assessment for anti-TNF therapy in RA necessary in the UK? Analysis of DAS28 in six centres. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Oct; 46(10): 1557-9.
44. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loët X, Goupille P, Guillemin F, Ravaud P, Cantagrel A, Dougados M, Puéchal X, Sibilia J, Soubrier M, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation; Société Française de Rhumatologie. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2007 Dec;74(6):627-37. Epub 2007 Oct 29.
45. Smolen JS, Aletaha D, Keystone E.; Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction? *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):2975-83.

13. PRILOGA:

Priložen je prijavni obrazec za predlaganje bolnika z RA v obravnavo po modelu RA_BTZ_V1.

REVMATOIDNI ARTRITIS

DATUM VNOSA PODATKOV

PRIIMEK

IME

SPOL

MOŠKI

ŽENSKI

LETO ROJSTVA

STAROST

STAROST

< 30

30-40

41-50

51-60

61-70

>70

REGIJA

LJ

KR

NG

IZ

NM

LEČEČI REVMATOLOG

LETO POSTAVITVE DIAGNOZE

TRAJANJE BOLEZNI (leta)

KRITERIJI ZA RA

jutranja okorelost v sklepih in okoli njih vsaj 1 uro *

artritis treh ali več skupin sklepov sočasno *

artritis sklepov rok (zapestij/ MCF/ PIF) *

simetrični artritis *

revmatoidni vozlički

revmatoidni faktor

erozije ali obsklepna osteopenija na RTG zapestij ali rok

* vsaj 6 tednov

ZADNJI RTG POSNETKI:

EROZIVEN

DA

NE

anti-CCP pozitiven

DA

NE

NI DELAN

anti-CCP VREDNOST

DOSEDANJA TERAPIJA

TRENUTNO METOTREKSAT	DA	<input type="checkbox"/>
	NE	<input type="checkbox"/>

GLUKOKORTIKOID	DA	<input type="checkbox"/>
	NE	<input type="checkbox"/>

MONOTERAPIJA			TRAJANJE TERAPIJE (meseci)	RAZLOG UKINITVE ZDRAVILA		
				neučinkovitost	neželeni učinek	drugo
	MTX	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SULFASALAZIN	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ANTIMALARIK	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	LEFLUNOMID	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	SOLI ZLATA	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	CIKLOSPORIN A	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	AZATIOPRIN	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	DRUGO (ne biološka)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KOMBINACIJA			TRAJANJE TERAPIJE (meseci)	RAZLOG UKINITVE ZDRAVILA		
				neučinkovitost	neželeni učinek	drugo
	MTX, SULFASALAZIN IN/ALI ANTIMALARIK	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	MTX, LEFLUNOMID	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	MTX, CIKLOSPORIN A	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	MTX, AZATIOPRIN	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ZLATO, SULFASALAZIN ALI ANTIMALARIK	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	DRUGO (ne biološka)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

UPORABLJENA BIOLOŠKA ZDRAVILA	<input type="checkbox"/>	ŠE NI BIL ZDRAVLJEN
	<input type="checkbox"/>	INFLIXIMAB (Remicade)
	<input type="checkbox"/>	ETANERCEPT (Enbrel)
	<input type="checkbox"/>	ADALIMUMAB (Humira)
	<input type="checkbox"/>	ANAKINRA (Kineret)

PRISOTNE KONTRAINDIKACIJE ZA anti-TNF alfa TERAPIJO	
<input type="checkbox"/>	nosečnost, dojenje ali nezanesljiva kontracepcija
<input type="checkbox"/>	aktivna okužba
<input type="checkbox"/>	veliko tveganje za to, da pride do okužbe - kamor sodijo: <ul style="list-style-type: none"> ⇒ kronična ulkusna bolezen goleni ⇒ stanje po preboleli tuberkulozi ⇒ septični artritis v zadnjih 12 mesecih ⇒ stanje po artritisu umetnega sklepa, če proteza ni bila zamenjana ⇒ stalne ali ponavljajoče se okužbe spodnjih dihal ⇒ vstavljen urinski kateter
<input type="checkbox"/>	lupus ali multipla skleroza
<input type="checkbox"/>	malignomi ali premaligna stanja (izključen je bazaliom ali če je bil malignom odkrit in zdravljen pred več kot 10 leti)

PRESAJALNE PREISKAVE V SMERI TUBERKULOZE

PRIIMEK		IME	
----------------	--	------------	--

DATUM IZPOLNJEVANJA	
----------------------------	--

ANAMNESTIČNI PODATEK O SIMPTOMIH SKLADNIH Z AKTIVNO TUBERKULOZO	DA	NE
KAŠELJ Z IZMEČEKOM VSAJ 3 TEDNE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEMOPTIZE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POVIŠANA TELESNA TEMPERATURA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOČNO POTENJE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NEJEŠČNOST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUJŠANJE (> 10 KG GLEDE NA IDEALNO TEŽO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PRITRDILEN ODGOVOR NA VSAJ ENO OD ZGORNJIH POSTAVK ZAHTEVA ISKANJE **AKTIVNE TBC**

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA REAKTIVACIJO LATENTNE OKUŽBE	DA	NE
ZDRAVLJENJE Z GLUKOKORTIKOIDI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZDRAVLJENJE S CITOSTATIKI IN DRUGIMI IMUNOSUPRESIVI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIV OKUŽBA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SLADKORNA BOLEZEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SILIKOZA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZLORABA DROG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OSEBE IZ ENDEMSKIH PODROČIJ ZA TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POZITIVNA DRUŽINSKA ANAMNEZA O TUBERKULOZI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NEDAVNI STIK Z BOLNIKOM S TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POKLICNA IZPOSTAVLJENOST TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MANTOUX TEST

PRVI	DATUM TESTA	
	INDURACIJA	mm

RTG p.c.	datum preiskave		
	IZVID PREISKAVE	DA	NE
	NORMALEN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	KALCINIRAN KOMPLEKS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	AKTIVNA PLJUČNA TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ocena aktivnosti RA z DAS 28

PRIIMEK

IME

DESNO		SKLEP	LEVO	
OTEKLI	BOLEČI		OTEKLI	BOLEČI
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RAMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	KOMOLEC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ZAPESTJE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCF 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCF 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCF 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCF 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MCF 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIF 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIF 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIF 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIF 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PIF 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	KOLENO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OTEKLI SKLEPI	SKUPNO	BOLEČI SKLEPI
0		0

ESR: [mm/h]
 CRP:

bolnikova ocena aktivnosti boleznj po 100 mm VAS skali
 VAS: mm

ŠTEVILO OTEKLIH SKLEPOV (0-28)	0
ŠTEVILO BOLEČIH SKLEPOV (0-28)	0
HITROST SEDIMENTACIJE 100mm VAS	0
DAS 28	#NUM!

AKTIVNOST PO DAS 28 SKALI

DAS 28 > 5,1: VISOKA AKTIVNOST
5,1 ≤ DAS 28 ≤ 3,2 : SREDNJA AKTIVNOST
3,2 < DAS 28 ≤ 2,6 : NIZKA AKTIVNOST
DAS 28 < 2,6 : REMISIJA BOLEZNI

učinek zdravljenja			
KONČNA DAS 28	POZ. SPREMEMBA DAS28		
	> 1,2	0,6 -1,2	< 0,6
< 3,2	DOBER	SREDNJI	NONRESPONDER
3,2 - 5,1	SREDNJI	SREDNJI	NONRESPONDER
> 5,1	SREDNJI	NONRESP	NONRESPONDER