

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANINA OSTROVRŠNIK

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITNI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANINA OSTROVRŠNIK

**SODELOVANJE PACIENTOV Z REVMATOIDNIM ARTRITISOM
PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI V SLOVENIJI**

**PATIENT ADHERENCE TO ANTIREUMATIC MEDICATION IN
SLOVENIA**

ENOVITNI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo ter Kliničnim oddelkom za revmatologijo UKC Ljubljana pod mentorstvom izr. prof. dr. Mitja Kosa, mag. farm. (FFA) ter somentorstvom prof. dr. Matija Tomšiča, dr. med., spec. (UKC Ljubljana).

Zahvala

Hvala izr. prof. dr. Mitji Kosu za vodstvo, pomoč in nasvete. Hvala prof. dr. Matiji Tomšiču za vso pomoč pri organizaciji, za vodstvo pri praktičnem delu in nadaljnjem usmerjanju. Hvala tudi vsem zdravnikom in sestram (še posebej Aniti) za sodelovanje in članom katedre za Socialno farmacijo. Hvala tebi Ana za vso pomoč, nasvete, usmerjanje in stalno razpoložljivost.

Največja zahvala pa gre tebi Jaka, za vso pomoč, podporo in potrpežljivost za vsa študijska leta. Brez tebe mi ne bi uspelo.

In hvala mami in oči ..., ker sta vedno verjela vame.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko/magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Mitja Kosa, mag. farm. ter somentorstvom prof. dr. Matija Tomšiča, dr. med., spec..

Anina Ostrovršnik

VSEBINA

1	UVOD	1
1.1	Revmatoidni artritis.....	1
1.1.1	Etiopatogeneza	1
1.1.2	Klinična slika	1
1.1.3	Diagnostika RA.....	2
1.1.4	Laboratorijske preiskave	3
1.1.5	Avto protitelesa	3
1.1.6	Zdravljenje	4
1.1.7	Nefarmakološko zdravljenje	5
1.1.8	Farmakološko zdravljenje	5
1.1.9	Smernice zdravljenja.....	9
1.2	Sodelovanje pri zdravljenju	10
1.2.1	Terminologija.....	11
1.2.2	Vplivi na sodelovanje bolnikov	11
1.3	Metode za vrednotenje sodelovanja.....	12
1.4	Vprašalniki	13
1.4.1	The Compliance Questionnaire in Rheumatology (CQR)	14
1.4.2	MORISKY vprašalnik.....	15
1.4.3	MedicationAdherenceReportScale (MARS).....	15

1.5	HAQ vprašalnik	15
2	NAMEN DELA	17
3	METODE	18
3.1	Pregled literature	18
3.1.1	Sestava iskalnega profila.....	18
3.2	Medsebojna primerjava izbranih vprašalnikov	18
3.3	Prevod in validacija vprašalnika v slovenščino	19
3.4	Sestava celotne ankete.....	19
3.4.1	Demografski podatki in lastnosti zdravljenja.....	19
3.4.2	Vprašalnik za vrednotenje sodelovanja.....	20
3.4.3	HAQ vprašalnik	20
3.4.4	Ocena zdravnika.....	20
3.5	Izvedba raziskave	21
3.5.1	Vzorec	21
3.5.2	Vključevanje bolnikov	21
3.5.3	Izvedba raziskave	22
3.6	Analiza podatkov	23
3.6.1	Kodiranje podatkov	23
3.6.2	Združevanje spremenljivk v kategorije.....	24
3.6.3	Statistična analiza podatkov	25
4	REZULTATI.....	26

4.1	Izbor vprašalnika.....	26
4.2	Velikost vzorca.....	27
4.3	Testiranje normalnosti nekategoričnih spremenljivk.....	27
4.4	Manjkajoče vrednosti	28
4.5	Demografski podatki.....	28
4.5.1	Izobrazba	28
4.5.2	Kraj bivanja.....	30
4.5.3	Število oseb v gospodinjstvu.....	31
4.5.4	Število zdravil, ki jih prejema zaradi drugih bolezni	32
4.6	Podatki o zdravljenju revmatoidnega artritisa.....	34
4.6.1	Mesto pregleda	34
4.6.2	Dolžina zdravljenja RA.....	35
4.6.3	Vrsta farmakološkega zdravljenja RA	36
4.6.4	Aktivnost bolezni	39
4.6.5	Funkcionalna prizadetost (HAQ-100).....	42
4.7	Sodelovanje pri zdravljenju bolnikov z revmatoidnim artritisom.....	43
4.7.1	Dejavniki, ki vplivajo na sodelovanje.....	44
4.7.2	Zdravnikova ocena o sodelovanju bolnika.....	48
4.7.3	Napovedovanje sodelovanja.....	49
5	RAZPRAVA	52
5.1	Izbor vprašalnika.....	52

5.2	Manjkajoče vrednosti	52
5.3	Vzorec	53
5.4	Zdravljenje RA.....	54
5.5	Sodelovanje	55
5.6	Omejitve raziskave.....	58
6	SKLEP	61
7	LITERATURA.....	62
8	PRILOGA	69

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I. Merila Ameriškega revmatološkega združenja in Evropske lige proti revmatizmu za postavitev diagnoze revmatoidnega artritisa ⁱ (13).	2
Preglednica II. Ocena aktivnosti RA po DAS28 (14, 15).....	4
Preglednica III. Najpogostejše uporabljeni sDMARD	6
Preglednica IV. Biološka imunomodulatorna zdravila	8
Preglednica V. Primerjava vprašalnikov: CQR, MARS, Morisky.....	26
Preglednica VI. Test normalnosti numeričnih spremenljivk	27
Preglednica VII. Izobrazba	29
Preglednica VIII. Kraj bivanja.....	30
Preglednica IX. Število oseb v gospodinjstvu	32
Preglednica X. Število zdravil, ki jih bolnik prejema za zdravljenje bolezni poleg RA....	33
Preglednica XI. Razvrstitev bolnikov glede na mesto pregleda	34
Preglednica XII. Dolžina zdravljenja RA	35
Preglednica XIII. Vrsta farmakološkega zdravljenja RA.....	36
Preglednica XIV. Aktivnost bolezni	39
Preglednica XV. Aktivnost bolezni po kategorijah.....	39
Preglednica XVI. Povprečna starost glede na stopnjo aktivnosti bolezni	40
Preglednica XVII. Delež bolnikov z remisijo RA glede na demografske značilnosti.....	40
Preglednica XVIII. Delež bolnikov z remisijo bolezni glede na trajanje zdravljenja RA	41
Preglednica XIX. HAQ-100.....	42

Preglednica XX. Vrednost HAQ glede na stopnjo aktivnosti bolezni	42
Preglednica XXI. Vrednost HAQ glede sodelovanje.....	43
Preglednica XXII. Sodelovanje bolnikov z RA.....	43
Preglednica XXIII. Sodelovanje glede na demografske značilnosti	44
Preglednica XXIV. Sodelovanje glede na trajanje zdravljenja RA	45
Preglednica XXV. Sodelovanje glede na vrsto zdravljenja RA.....	46
Preglednica XXVI. Sodelovanje glede na stopnjo aktivnosti bolezni	47
Preglednica XXVII. Vrednost DAS28 glede na sodelovanje	48
Preglednica XXVIII. Sodelovanje glede na zdravnikovo oceno sodelovanja.....	49
Preglednica XXIX. Statistični parametri logistične regresije v našem vzorcu	49
Preglednica XXX. Statistični parametri logistične regresije v podskupini	50
Preglednica XXXI. Izobrazba	53

KAZALO PREGLEDNIC V PRILOGI

Preglednica I. Manjkajoče vrednosti posameznih odgovorov na CQR in HAQ vprašalnik	69
Preglednica II. Sodelovanje glede na demografske značilnosti.....	70
Preglednica III. Sodelovanje glede na trajanje zdravljenja RA.....	71
Preglednica IV. Sodelovanje glede na vrsto zdravljenja RA	71
Preglednica V. Sodelovanje glede na stopnjo aktivnosti bolezni.....	72
Preglednica VI. Sodelovanje glede na vrsto DMARD	74
Preglednica VII. Povprečna starost glede na stopnjo aktivnosti bolezni v podskupini* ...	75
Preglednica VIII. Delež bolnikov z remisijo RA glede na demografske značilnosti	76
Preglednica IX. Delež bolnikov z remisijo bolezni glede na trajanje zdravljenja RA.....	77
Preglednica X. Remisija glede na vrsto zdravljenja RA	78

KAZALO SLIK

Slika 1. Skupine bioloških zdravil (17).....	8
Slika 2. Izobrazba.....	29
Slika 3. Kraj bivanja.....	30
Slika 4. Število oseb v gospodinjstvu	32
Slika 5. Število zdravil, ki jih bolnik prejema za zdravljenje bolezni poleg RA	33
Slika 6. Dolžina zdravljenja RA.....	35
Slika 7. Zdravljenje s sDMARD	37
Slika 8. Zdravljenje z bDMARD	38
Slika 9. Ocena zdravnika.....	48

POVZETEK

Nesodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili predstavlja velik problem, saj močno vpliva na uspešnost zdravljenja. Še posebej nizko je pri kroničnih boleznih, med katere spada tudi revmatoidni artritis (RA), pri katerem je bilo sodelovanje bolnikov do sedaj slabo raziskano. RA je avtoimuna, kronična, vnetna bolezen, ki prizadene predvsem sklepe, lahko pa tudi katerikoli drug organski sistem. Nezdravljenje vodi v nepopravljive okvare sklepov, invalidnost, lahko tudi v smrt, hkrati pa doprinese k višjim stroškom zdravljenja.

Z namenom ovrednotenja sodelovanja in dejavnikov vpliva na sodelovanje pri bolnikih z RA v Sloveniji smo naredili sistematični pregled strokovne literature in primerjavo ustreznih vprašalnikov za vrednotenje. Na podlagi tega smo izbrali CQR vprašalnik, ga prevedli in ustrezno prilagodili za slovensko populacijo bolnikov. Poleg tega smo želeli oceniti povezavo med sodelovanjem, aktivnostjo bolezni (izmerili z DAS28) in kakovostjo življenja (HAQ vprašalnik). Vključili smo tudi nekaj demografskih podatkov in osebnih karakteristik bolnikov, ki smo jih izbrali na podlagi pregleda strokovne literature s področja dejavnikov vpliva na sodelovanje.

Presečno raziskavo smo izvajali dva meseca na KO za revmatologijo v bolnišnici Petra Držaja in v raziskavo vključili bolnike, ki so ustrezali v naprej postavljenim kriterijem. Anketiranje bolnikov je potekalo v ambulantah in dnevni bolnišnici, izvajala pa ga je diplomantka.

Za opredelitev morebitnih povezav med raziskovanimi spremenljivkami smo zbrane podatke obdelali s programom SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Uporabili smo metode opisne in sklepne statistike ter z logistično regresijo skušali opredeliti model, s katerim bi napovedovali sodelovanje bolnikov.

V raziskavi je sodelovalo 471 bolnikov (78 moških; 16,6%), povprečne starosti 62 let (12; 24-90), 92% jih ustrezno izpolnilo CQR vprašalnik. Večina bolnikov (66,9%) je bila sodelujočih, pri čemer nismo dokazali vpliva preiskovanih demografskih značilnosti. Zdravljenje s sulfasalazinom v monoterapiji ali kombinaciji z ostalimi DMARD se je izkazala kot edina neodvisna spremenljivka, ki vpliva na slabše sodelovanje ($p=0,016$). V podanalizi smo iz vzorca bolnikov odstranili bolnike, ki prejemajo samo intravensko

terapijo. V pridobljeni podskupini smo prav tako dokazali, da bolniki, ki se zdravijo s sulfasalazinom v monoterapiji ali kombinaciji z ostalimi DMARD, slabše sodelujejo (0,020), ter statistično potrdili, da je pri nesodelujočih bolnikih aktivnost bolezni glede na DAS28 višja ($p = 0,038$).

V preiskovanem vzorcu so imeli moški v povprečju krajši čas zdravljenja ($p=0,001$), večji delež se jih zdravi s sinteznimi zdravili, medtem ko je večji odstotek žensk, ki uporabljajo biološka zdravila ($p=0,007$). Pri tem so ženske glede na HAQ vprašalnik izrazile večjo funkcionalno prizadetost ($p=0,002$). Statistično značilen je vpliv starosti ($p=0,037$), izobrazbe ($p=0,027$) in manj dodatnih zdravil ($p=0,02$) na aktivnost bolezni - mlajši, bolj izobraženi z manj dodatnimi zdravili imajo glede na DAS28 manj aktivno bolezen.

Z logistično regresijo smo opredelili tudi model napovedovanja sodelovanja bolnikov. Edini statistično ustrezen model (Hi-kvadrat; $p=0,023$; $df=1$) je kot spremenljivko vseboval zdravljenje s sulfasalazinom. V zgoraj opisani podskupini je statistično značilen model poleg zdravljenja s sulfasalazinom vseboval tudi DAS28 (Hi-kvadrat; $p=0,023$; $df=2$), a je po Waldovih kriterijih le zdravljenje s sulfasalazinom statistično značilno prispevalo k napovedovanju nesodelovanja ($p=0,037$). Oba modela se glede na Cox&Snell R^2 in Nagelkerke R^2 nista izkazala kot ustrezna pri napovedovanju nesodelovanja, saj je bil odstotek pravilno napovedanih nesodelujočih bolnikov premajhen.

ABSTRACT

Patient adherence to medication treatment remains a great problem, as it greatly impacts the treatment outcome. Adherence is especially low in chronic diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), in which not many studies assessing adherence were performed. RA is autoimmune, chronic, inflammatory disease that mainly affects joints, although any organ system can be involved. Insufficiently treated disease leads to irreversible joint damage, invalidity, greater mortality and also higher treatment costs.

With the purpose of assessing adherence and risk factors leading to poor adherence among adult patients with RA in Slovenia, we firstly checked the scientific literature and compared different questionnaire for assessing adherence. The method we chose has been

the questionnaire called Compliance questionnaire in rheumatology (CQR) which was translated into Slovenian language using forward and backward translation by independent translators followed by bilingual group evaluation and consensus on item translation. Other purposes of our study were assessing the possible connection between adherence, disease activity and functional disability (measured by Health assessment questionnaire-HAQ) of patients with RA. We also collected demographic characteristics of patients in our study.

We performed cross-sectional study at Department of Rheumatology in University clinical centre Ljubljana. Patient that met the inclusion criteria were enrolled in the study. Patients were handed out the complete form of demographic data and the two questionnaires. Technically the study was carried out by a graduate.

To identify possible association between observed variables we analyzed our data with the use of Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). In statistical analysis we used descriptive, inferential statistics and logistic regression, with which we wanted to produce a model for adherence prediction.

471 RA patients were enrolled in the study (78 men; 16,6%), average age 62 years (12; 24-90), 92% adequately filled out CQR questionnaire. Most of the patients (66,9%) were adherent, however no statistical significant association with demographic data was found. Treatment with sulphasalazine in monotherapy or in combination with other DMARD was the only variable that showed statistical significant effect on lower adherence ($p=0,016$). In the sub analysis, where we excluded patients that only received intravenous treatment for RA, we also showed lower adherence among patients treated with sulphasalazine ($p=0,020$). In addition, in this newly formed subgroup, there was a higher DAS28 among non-adherent patients ($p=0,038$).

In our study sample men on average had shorter treatment duration ($p=0,001$), higher proportion of sDMARD treated patients in contrast to women who had higher proportion of bDMARD treated patients ($p=0,007$). According to HAQ women had higher functional disability ($p=0,002$). Analysis also showed statistically significant effect of age ($p=0,037$), education ($p=0,027$) and number of medications taken for other diseases ($p=0,020$) on disease activity as younger patients with higher education and no additional medications had lower disease activity score (DAS28).

We performed logistic regression in order to find a model that would successfully predict non-adherent patients. The only statistical significant model (Chi-square test; $p=0,023$; $df=1$) was the one containing treatment with sulphasalazine as a variable. In a described subgroup we proved statistical significance for a model containing DAS28 in addition to treatment with sulphasalazine (Chi-square test; $p=0,023$; $df=2$), however only treatment with sulphasalazine satisfied Wald criteria for prediction of non-adherence. Based on Cox&Snell R^2 and Nagelkerke R^2 values both models were unsatisfactory in predicting non-adherence as the percentage of correctly predicted non-adherent patients was too low.

SEZNAM OKRAJŠAV

bDMARD-kombinacija	imunomodulirajoča zdravila v kombinaciji s sDMARD
bDMARD monoterapija	imunomodulirajoča zdravila v monoterapiji
CQR	Compliance Questionnaire in Rheumatology
DAS 28	indeks aktivnosti bolezni (Disease Activity Score)
HAQ	The Health Assessment Questionnaire
KO	klinični oddelek
MARS	Medication Adherence Report Scale
MTX	metotreksat
NSAID	nesteroidna protivnetna zdravila
NSAR	nesteroidni antirevmatiki
RA	revmatoidni artritis
sDMARD	sintetizirana imunomodulirajoča zdravila
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences®

1 UVOD

1.1 Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis (RA) je kronična, sistemska vnetna bolezen avtoimunske narave, ki prizadene prvenstveno sklepe, lahko pa tudi katerikoli organski sistem (1). Vnetje se klinično odraža kot simetrični sinovitis (vnetje sklepne ovojnice) predvsem malih sklepov rok in nog, redkeje tudi večjih sklepov. Sklepi so boleči, okoreli ter na videz pordeli in otekli (2). Nezdravljena bolezen vodi v nepopravljive okvare sklepov in invalidnost, bolniki pa imajo tudi večje tveganje za srčno žilne bolezni ter limfom, kar posledično vodi v prezgodnjo smrt (3, 4).

RA je razširjen po vsem svetu in prizadene ljudi vseh ras in etničnih skupin. Prevalenca je nižja v Južni Evropi (0,3 - 0,7 %), ter višja v Severni Evropi in Severni Ameriki (0,5 - 1,1 %) (5). Ocenjujemo, da je glede na približno prevalenco RA v Sloveniji (0,5-1,0%), med 10000 in 20000 bolnikov z RA (1). Pojavi se lahko v vsaki starosti, največ bolnikov pa zboli med 30. in 55. letom. Ženske zbole vajo dva do trikrat pogosteje kot moški (1).

1.1.1 Etopatogeneza

Natančnega vzroka, ki sproži proces avtoaktivnosti in nastanek bolezni ne poznamo. V RA je avtoimuno vnetje usmerjeno proti antigenu sinovialne sklepne ovojnice. Vemo, da gre za multifaktorski vpliv. Glavni faktorji vpliva so genska predispozicija (prispeva do 30%) (6), spol (ženska v rodni dobi in nosečnost povečata možnost nastanka RA) (7) in dejavniki okolja (najbolje dokazan vpliv je kajenje, medtem ko vpliva mikrobov do sedaj niso uspeli dokazati) (8-10).

1.1.2 Klinična slika

Začetek bolezni je navadno počasen z morebitnimi spremljajočimi splošnimi znaki, kot so blago povišana temperatura, utrujenost, slabotnost, znojenje, izguba teka, hujšanje, nespečnost. Značilen je simetrični artritis malih sklepov (zapestji, metakarpofalangealni in proksimalnih interfalangealni sklepi rok ter metatarzofalangealni sklepi stopal). Čeprav so lahko prizadeti vsi periferni sklepi, RA redko prizidane tudi večje sklepe (komolci,

ramena, gležnji, kolena, kolki). Izvzeta ni prizadetost hrbtenice, predvsem v vratnem delu, ki neprepoznana lahko vodi v hudo nevrološko okvaro hrbtenjače. Bolečina v sklepih je stalna, najhujša je v zgodnjih jutranjih urah, spremlja jo jutranja okorelost, ki traja dlje kot eno uro. V zelo redkih primerih RA prizadene tudi druge organe (pljuča, srce, oči, sistemski vaskulitis, itd.)

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 (11).

1.1.3 Diagnostika RA

Klinična slika je najpomembnejše merilo za postavitve diagnoze revmatoidnega artritisa, v pomoč pa so tudi anamnestični podatki in nekateri laboratorijski kazalniki. Ocena sklepnega statusa je odraz preiskovalčeve subjektivne ocene, poleg tega večina tipičnih kliničnih sprememb nastane šele pozneje v poteku bolezni (12).

Preglednica I. Merila Ameriškega revmatološkega združenja in Evropske lige proti revmatizmu za postavitve diagnoze revmatoidnega artritisaⁱ (13).

Prizadetost sklepovⁱⁱ: • en velik sklepⁱⁱⁱ – 0 točk • dva do deset velikih sklepov – 1 točka • en od trije mali sklepi^{iv} (z ali brez prizadetosti velikih sklepov) – 2 točki • štirje do deset malih sklepov – 3 točke • več kot 10 malih sklepov – 5 točk
Serologija: • nista pozitivna niti RF niti ACPA – 0 točk • pozitivna RF ali ACPA v nizkem titru (več kot zgornja meja normale, a manj kot trikratna zgornja meja normale) – 2 točki • pozitivna RF ali ACPA v visokem titru (več kot trikratna zgornja meja normale) – 3 točke
Akutni parametri vnetja: • reaktivni protein C (CRP) ni zvišan in hitrost sedimentacije eritrocitov (SR) ni

pospešena – 0 točk
• CRP je zvišan, SR je pospešena – 1 točka
Trajanje simptomov:
• manj kot 6 tednov – 0 točk • 6 tednov ali več – 1 točka

- i: bolniki prejmejo najvišjo točko, ki jo dosežejo v posamezni enoti. Diagnozo RA potrdimo, če ima bolnik vsoto točk posameznih enot 6 ali več;
- ii: pomeni prisotnost sinovitisa; iz ocene so izključeni distalni interfalangealni sklepi, prva karpometakarpalna sklepa in prva metatarzofalangealna sklepa;
- iii: veliki sklepi – ramena, komolci, kolki, kolena, gležnji;
- iv: mali sklepi – metakarpofalangealni sklepi, proksimalni interfalangealni sklepi, prva interfalangealna sklepa, drugi do peti metatarzofalangealni sklep, zapestja.

1.1.4 Laboratorijske 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 %) (11). Koncentracija C reaktivnega proteina v serumu je običajno povišana hkrati s sedimentacijo eritrocitov. Pogosto se pojavlja normocitna ali makrocitna anemija (zmanjšana koncentracija serumskega železa, zvečan volumen plazme, pomanjkanje eritropoetina, skrite krvavitve, nastale predvsem zaradi zdravljenja). Pri bolnikih z aktivno boleznijo je običajno zvišano število trombocitov (1). Spremembe serumskih proteinov pri RA so nespecifične. Lahko so povišani globulini α_2 in fibrinogen kot odraz akutnega vnetja, medtem ko je povišana koncentracija globulinov γ odraz imunskega odziva organizma na kronično antigensko stimulacijo. Poleg tega pri RA v serumu odkrijemo znižano koncentracijo albuminov (11).

1.1.5 Avto protitelesa

Pri 80 odstotkih bolnikov se v krvi pojavlja RF, takrat govorimo o serološko pozitivnem revmatoidnem artritisu. Pozitivni revmatoidni faktorji brez ustrezne klinične slike nimajo diagnostične vrednosti, negativni testi pa – posebno v prvih dveh letih bolezni ne morejo – izključiti revmatoidnega artritisa.

Protitelesa proti jedrnim antigenom so navzoča pri 60 odstotkih bolnikov, pogostejše pri tistih, ki imajo poleg revmatoidnega artritisa še Sjögrenov sindrom. Protitelesa proti

citruliranem peptidu (ACPA) so visoko specifična za revmatoidni artritis. Poleg diagnostične vrednosti, ki jo imajo, so tudi zelo dober prognostični kazalec. Sočasna navzočnost ACPA in RF razreda IgM namreč kaže na najbolj neugoden potek bolezni z zelo zgodnjim pojavom erozij. Aktivnost serumskega komplementa je navadno normalna ali zvišana, znižana je le v primeru, če revmatoidni artritis spremlja vaskulitis (1, 11).

1.1.6 Zdravljenje

RA je zaradi ne povsem poznane etiopatogeneze neozdravljiva bolezen. Cilj zdravljenja je remisija, ki jo je ob zgodnjem in intenzivnem zdravljenju možno doseči (14). Z zdravljenjem želimo preprečiti trajno sklepno okvaro in s tem invalidnost ter izboljšati kakovost življenja in hkrati preprečiti resne okvare drugih tkiv in organov (11).

Uspešnost zdravljenja ocenjujemo z oceno aktivnosti bolezni ob rednem pregledu v ambulantni. Aktivnost bolezni ocenjujemo z različnimi med seboj primerljivimi validiranimi kazalniki aktivnosti bolezni, ki so sestavljeni iz različnih dejavnikov. Najbolj poznan in razširjen je DAS (DiseaseActivityScore) 28 (Preglednica II). Le-ta je sestavljen iz ocene prizadetosti 28 sklepov, hitrosti sedimentacije eritrocitov in bolnikove subjektivne ocene aktivnosti bolezni na vizualni analogni skali (od 0 do 100) (1, 15).

Preglednica II. Ocena aktivnosti RA po DAS28 (14, 15)

DAS28 > 5,1	visoka aktivnost
5.1 < DAS28 < 3,2	srednja aktivnost
3.2 < DAS28 < 2,6	nizka aktivnost
DAS28 < 2,6	remisija bolezni

Vodilo sodobnega zdravljenja RA predstavljajo štiri ključne točke:

- zgodnja postavitve diagnoze
- intenzivno nefarmakološko in farmakološko zdravljenje

- intenzivno ambulantno spremljanje bolnika
- k cilju usmerjeno zdravljenje

1.1.7 Nefarmakološko zdravljenje

S fizioterapijo dosežemo povrnitev, ohranitev in izboljšanje funkcij, ki so bile prizadete zaradi RA. Namen fizioterapije je tudi lajšanje bolečin, preprečevanje mišičnega neravnovesja in ohranjanje primerne telesne vzdržljivosti (1).

1.1.8 Farmakološko zdravljenje

Pri farmakološkem zdravljenju uporabljamo:

- nesteroidne antirevmatike (NSAR) in analgetike
- glukokortikoide
- sintetizirana imunomodulirajoča oziroma temeljna zdravila (ang. sDMARD)
- biološka imunomodulirajoča zdravila (ang. bDMARD)

1.1.8.1 Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in analgetiki

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so zdravila, ki zavirajo encime iz skupine ciklooksigenaz (COX). Zaradi zmanjšanja sinteze prostaglandinov delujejo protibolečinsko, protivnetno in protivročinsko. Čas do nastopa delovanja je 1-2 uri. Najpogosteje se uporabljajo naproksen, diklofenak, ketoprofen, ibuprofen, ki neselektivno zavirajo COX in celekoksib ter etorikoksib, ki zavirata izoencim COX-2. NSAR poteka RA ne ustavijo, temveč le zmanjšujejo simptome, nastale zaradi vnetja, zato jih uvrščamo med simptomatska zdravila (1).

Za lajšanje simptomov se uporabljajo tudi zdravila, ki na vnetje ne vplivajo, imajo pa protibolečinsko delovanje – imenujemo jih analgetiki. Mednje uvrščamo paracetamol ter opiatne analgetike (najpogosteje se uporablja tramadol v kombinaciji s paracetamolom).

1.1.8.2 Glukokortikoidi (GK)

So steroidni hormoni, ki svoj učinek v glavnem izražajo preko vpliva na izražanje genov, deloma pa tudi brez vpliva na prepisovanje genov. Na molekularnem nivoju se delovanje odraža na zmanjšani sintezi prostaglandinov, zaviranju vazodilatacije ter zmanjšani

prepustnosti in migraciji levkocitov skozi žilno steno (16), kar se klinično odraža kot protivnetno ter imunomodulatorno delovanje. Čas do nastopa delovanja je v primerjavi s sDMARD kratek (približno 1 dan), zato hitro umirijo vnetje, a je zaradi neželenih učinkov ob dolgotrajnem zdravljenju (osteoporoza, steroidni diabetes, arterijska hipertenzija, supresija nadledvične žleze ...) potrebna previdnost (14). Zaradi neželenih učinkov se uporabljajo v manjših odmerkih, kot premostitveno zdravljenje, dokler ne nastopi delovanje temeljnih zdravil. V to skupino uvrščamo številne učinkovine, z namenom sistemskega delovanja pa se v revmatologiji uporabljata predvsem prednizon in metilprednizolon. V Sloveniji se sicer najpogosteje uporablja metilprednizolon, saj ima manj izraženo mineralokortikoidno delovanje.

1.1.8.3 Sintezna imunomodulirajoča zdravila

Sintezna imunomodulirajoča zdravila pogosto imenujemo temeljna zdravila (ang. Synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs – sDMARD).

So zdravila, ki po različnih mehanizmi, ki pogosto niso povsem raziskani, zavirajo imunski sistem. Najpogosteje delujejo citotoksično, zavirajo proizvodnjo določenih proinflammatory citokinov in s tem zmanjšajo obseg in intenzivnost celičnega in humoralnega imunskega odziva ali pa z zaviranjem sinteze nukleotidov preprečujejo proliferacijo limfocitov.

Skupna značilnost teh zdravil je, da začnejo delovati počasi, saj je učinek običajno dosežen šele 1 do 3 mesece po začetku zdravljenja. Uporabljajo se v monoterapiji ali v kombinaciji z glukokortikoidi in/ali biološkimi imunomodulirajočimi zdravili (ang. Biologic disease modifying anti-rheumatic drug-bDMARD) za indukcijo in vzdrževanje remisije (11). Mednje uvrščamo metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, antimalarike, soli zlata, ciklosporin in azatioprin (1).

Preglednica III. Najpogosteje uporabljeni sDMARD

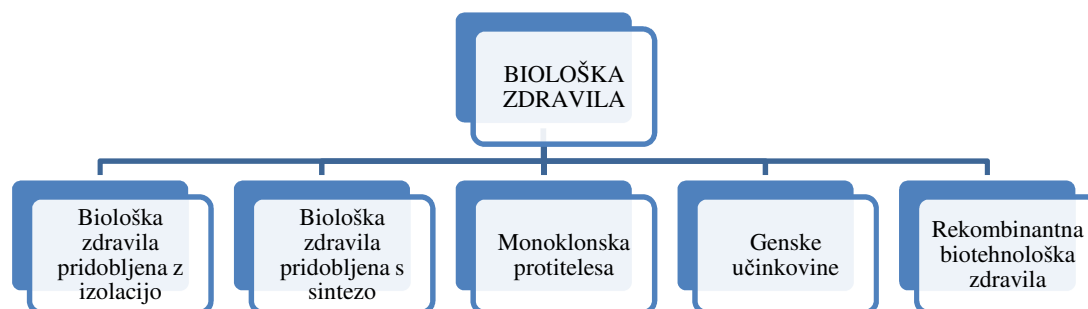
ZDRAVILO	MEHANIZEM DELOVANJA	RAZPOLOVNA DOBA	POSEBNOST
Metotreksat	Vsi mehanizmi	3-15 ur	Zdravilo

	delovanja za enkrat še niso poznani, glavni je zaviranje encima dihidrofolat reduktaza, ki je potreben v sintezi DNA (11).		prvega izbora (14).
Leflunomid	Zavira sintezo pirimidinskih baz in s tem limfocitno proliferacijo (11).	15–18 dni	Zelo dolga razpolovna doba (15–18 dni), saj vstopa v enterohepatično cirkulacijo (1).
Sulfasalazin	Protivnetno in imunomodulatorno delovanje ni v celoti pojasnjeno, poteka pa prek inhibicije izločanja vnetnih citokinov in zavore aktivacije makrofagov ter spodbujanja apoptoze limfocitov T (1).	5-10 ur	Pri zdravljenju RA se sulfasalazin redko uporablja kot monoterapija, pogosteje se uporablja v kombinaciji s MTX (15).

1.1.8.4 Biološka imunomodulirajoča zdravila

Biološka zdravila lahko razdelimo na tradicionalna biološka zdravila in sodobna biološka zdravila. Med tradicionalna uvrščamo zdravila pridobljena z izolacijo učinkovine iz rastlin, živali in človeške krvi, in zdravila pridobljene s klasično biotehnologijo (antibiotiki in steroidi) (17). Sodobna biološka zdravila so razvita s pomočjo rekombinantne tehnologije DNA oziroma hibridomske tehnologije. bDMARD na različne načine zavirajo delovanje

citokinov (TNF-alfa, IL-1 in IL-6) ali limfocitov B in tako zmanjšajo vnetni odziv in upočasnijo napredovanje bolezni (11).



Slika 1. Skupine bioloških zdravil (17)

Ker gre za proteine, ki bi se po zaužitju razgradili v prebavilih, so biološka zdravila na voljo le v parenteralni obliki (1).

Preglednica IV. Biološka imunomodulatorna zdravila

Prijemališče delovanja	Predstavniki	Mehanizem	Interval odmerjanja	Posebnosti
Zaviralci tumor nekrotizirajočega dejavnika-alfa (TNF-alfa) (14)	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab.	TNF-alfa je eden glavnih citokinov, ki spodbujajo vnetje.	Odvisno od predstavnika – od enega do osmih tednov.	Pri vseh je potrebno zdravljenje v kombinaciji z metotreksatom ali leflunomidom.
Zaviralec IL-1 receptorja (1, 11)	Anakinra	IL-1 spodbuja vnetje z indukcijo IL-6 in COX-2.	Enkrat dnevno	Pri zdravljenju RA se danes redko uporablja.
Zaviralec IL-6	Tocilizumab	IL-6 spodbuja	Na 4 tedne	Lahko se ga

receptorja (17, 18)		vnetje in ima širok spekter delovanja.		uporablja v monoterapiji (18).
Zdravila usmerjena proti limfocitom B (11, 19)	Rituksimab	Limfociti B so na več ravneh vpleteni v nastanek vnetja; rituksimab se veže na antigen CD20 nezrelih limfocitov in sproži njihovo apoptozo.	Na 6 mesecev dva odmerka v 14 dneh.	Potrebno zdravljenje v kombinaciji z metotreksatom ali leflunomidom (19).
Zaviralec IL-12 in IL-23	Ustekinumab	IL-12 in IL-23 spodbujata vnetje s širokim spektrom delovanja	Trenutno ima indikacijo za zdravljenje psoriatičnega artritis in je v fazi pridobivanja dovoljenja za promet za zdravljenje RA (20).	

1.1.9 Smernice zdravljenja

Ob postavitvi diagnoze v najkrajšem možnem času pričnemo s farmakološkim zdravljenjem. Po najnovejših smernicah ameriškega in evropskega revmatološkega združenja (14) zdravljenje prvega izbora predstavljajo zdravila s skupina sintetiziranih imunomodulirajočih zdravil (ang. synthetic immunomodulatory drugs – sDMARD). Najprej uvedemo zdravljenje z metotreksatom. V primeru, da je zdravljenje deloma učinkovito, lahko uvedemo kombinirano zdravljenje z leflunomidom ali sulfasalazinom oziroma metotreksat zamenjamo z leflunomidom, v kolikor se je metotreksat izkazal za neučinkovitega oziroma je povzročil neželene učinke. V primeru neučinkovitosti novo

uvedenega zdravljenja ali pojava neželenih učinkov preidemo na zdravljenje z biološkimi imunomodulirajočimi zdravili (ang. biologic immunomodulatory drugs – bDMARD).

Med bDMARD zdravljenje prvega izbora predstavljajo TNF-alfa zaviralci. Zaradi različnega načina delovanja v primeru neučinkovitosti ali neželenih učinkov prvo uvedenega zamenjamo z drugim TNF-alfa zaviralcem, ki ima drugačen način delovanja. Ob odpovedi zdravljenja s TNF-alfa zaviralci se odločimo za zdravljenje s tocilizumabom ali rituksimabom. V primeru nadaljnje neučinkovitosti vseh uvedenih bDMARD, v zdravljenje uvedemo starejša sDMARD zdravila (antimalariki, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin A, parenteralno zlato) (14).

1.2 Sodelovanje pri zdravljenju

Na uspešnost zdravljenja katerekoli bolezni vpliva mnogo dejavnikov. Pri uvedbi farmakološkega zdravljenja je zelo pomembno, da bolnik pri zdravljenju sodeluje in zdravila redno prejema po navodilih zdravstvenega osebja.

Sodelovanje pri zdravljenju bolnika (ang. Adherence) (21) je pri kroničnih boleznih še posebej nizko (okoli 50%) in predstavlja pomemben faktor pri uspešnosti in stroških zdravljenja bolezni (22).

Tako kot pri ostalih kroničnih boleznih je tudi sodelovanje bolnikov pri zdravljenju revmatoidnega artritisa velikega pomena, saj ima neustrezno zdravljena bolezen hude posledice (3, 4). V primerjavi z drugimi kroničnimi obolenji je sodelovanje bolnikov z RA slabo raziskano. V tuji literaturi lahko zasledimo, da se njene vrednosti gibajo med 30 in 80 odstotki (23), v strokovnih virih podatkov za Slovenijo ni zaslediti, iz česar sklepamo, da tovrstna raziskava še ni bila izvedena.

Neustrezno sodelovanje pri zdravljenju delimo na nenamerno, katere glavni vzrok je pozabljenost in fizična oslabelelost bolnika, in namerno, ki temelji na bolnikovi zavestni odločitvi, da določenega zdravila ne bo uporabljal ali pa ga bo uporabljal po lastni presoji. Glavni razlog za namerno nesodelovanje je bolnikovo prepričanje, da ima več koristi, če pri zdravljenju sledi lastni presoji namesto nasvetom zdravstvenega osebja (23).

1.2.1 Terminologija

V strokovni literaturi se pojavljajo različni izrazi v povezavi z bolnikovim upoštevanjem navodil zdravstvenega delavca. Najpogostejši so kompliance (ang. compliance), adherenca (ang. adherence) in konkordanca (ang. concordance) (21, 24).

Izraz compliance se v slovenščini pojmuje kot vodljivost in si ga razlagamo kot bolnikovo upoštevanje navodil, ki jih je dobil od zdravstvenega delavca, kjer gre za paternalističen odnos med zdravnikom in bolnikom. Namesto izraza adherenca v slovenščini uporabljamo izraz sodelovanje pri zdravljenju. Gre za dogovor o zdravljenju oziroma sodelovanje med zdravnikom in bolnikom pri zdravljenju, ki se ga bolnik nato drži. Konkordanca pa je izraz, ki predvsem opisuje aktiven odnos med zdravnikom in bolnikom in ga prevajamo kot sodelovanje med bolnikom in zdravstvenim delavcem (21, 23).

1.2.2 Vplivi na sodelovanje bolnikov

Na sodelovanje bolnikov lahko vpliva več različnih dejavnikov, ki jih delimo v pet skupin (22):

- socialni in ekonomski vpliv:

cena zdravila, oddaljenost in drag prevoz do bolnišnice, slabe družinske razmere lahko ogrozijo bolnikovo sodelovanje še posebej v primeru slabšega finančnega stanja bolnika. Prav tako so se izkazali bolj ogroženi bolniki s slabšo izobrazbo in imigranti.

- zdravstveni sistem in vplivi zdravstvenega osebja:

odnos zdravnika in ostalih zdravstvenih delavcev, ter možnost pridobivanja dodatnih informacij lahko vplivajo na bolnikovo sodelovanje.

- vplivi povezani s farmakološkim zdravljenjem:

kompleksnejše in dolgotrajnejše zdravljenje, pojavljanje neželenih učinkov, nenadne spremembe v zdravljenju ter neuspešno predhodno zdravljenje lahko povzročijo tveganje za nesodelovanje bolnika.

- vplivi bolnikove osebnosti, karakteristik:

osebno prepričanje, motivacija za zdravljenje, bolnikova pričakovanja o rezultatih zdravljenja, poznavanje svoje bolezni, strah pred neželenimi učinki, pozabljivost ter slabo psihično stanje bolnika so nekateri izmed vplivov, ki pogosto vodijo v nesodelovanje bolnika.

- vplivi vezani na bolezen:

resnost simptomov, stopnja invalidnosti (fizične, psihične, socialne in poklicne), hitrosti napredovanja ter resnost bolezni in dostop do zdravljenja so z boleznijo povezani dejavniki, ki vplivajo na bolnikovo sodelovanje. Poleg tega je pomembno, kako bolnik dojema pomen zdravljenja in ali ima ter število pridruženih bolezni (depresija, zloraba drog in alkohola).

V strokovni literaturi je moč zaslediti raziskave, kjer so z različnimi metodami merjenja vrednotili dejavnike tveganja za nesodelovanje bolnikov s kroničnimi boleznimi pri zdravljenju z zdravili, med drugim tudi na bolnikih z RA. Pri RA so sicer opravili veliko manj raziskav za opredelitev dejavnikov tveganja za nesodelovanje, a so za nekaj faktorjev uspeli statistično dokazati vpliv na sodelovanje (glej poglavji 4.7.1 in 5.5).

1.3 Metode za vrednotenje sodelovanja

Sodelovanje pri zdravljenju lahko določamo na različne načine, ki se med seboj razlikujejo po zanesljivosti, načinu izvajanja, ceni, in podobnem.

Glede na vrednotenje jih delimo (23):

Subjektivno: samoporočanje bolnika, ko ga zdravnik vpraša po jemanju zdravil. Metoda je nezanesljiva, neobčutljiva, rezultati se pogosto ne ujemajo s štejem tablet.

Neposredno: merjenje zdravila/metabolitov v serumu ali biokemičnih markerjev. Ponavadi na ta način merimo samo kratkoročno sodelovanje, na merjenje vpliva tudi individualni metabolizem, poleg tega je metoda invazivna in draga.

Posredno:

- Izdaja zdravil (angl. Pharmacy refills): vemo samo ali je bolnik prevzel zdravila v lekarni, ne pa, ali jih je dejansko zaužil. Prednost te metode je, da se bolnik merjena ne zaveda.
- Elektronske naprave (angl. Medication event monitoring system-MEMS): beležijo, kolikokrat je bil vsebnik z zdravilom odprt ter čas odpiranja vsebnika (interval jemanja). Merjenja se bolnik zaveda. Metoda velja kot zlati standard merjenja rednosti jemanja zdravil. Slabosti sta, da ni nujno, da je bolnik zdravilo dejansko vzel, ter cena metode.
- Štetje tablet: ob kontrolnem pregledu bolnik prinese s seboj tablete, ki so mu ostale od prejšnje izdaje recepta, zdravnik pa izračuna, koliko bi mu jih dejansko moralo ostati. Pri tem ne vemo, ali je zdravila dejansko jemal.
- Vprašalniki: možna je validacija, s katero izmed zanesljivejših metod. Bolnik se merjenja zaveda. Dobra stran so nizki stroški in preprostost uporabe, slabost pa predvsem to, da standardnega vprašalnika za merjenje sodelovanja pri različnih boleznih ni.

1.4 Vprašalniki

Med pogosteje uporabljenimi vprašalniki za vrednotenje sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili pri bolnikih z RA so The Compliance Questionnaire in Rheumatology (CQR), Medication Adherence Report Scale (MARS) in Morisky medication adherence scale (Morisky vprašalnik) (23).

V literaturi se običajno ne glede na metodo merjenja bolnike razdeli v skupini sodelujočih in nesodelujočih bolnikov. V literaturi nismo zasledili jasnih smernic kakšna stopnja sodelovanja je potrebna, da bolnika z RA smatramo kot sodelujočega ali nesodelujočega. Pri retrospektivni analizi bolnikov z različnimi boleznimi (shizofrenija, sladkorna bolezen,

arterijska hipertenzija, zastojna srčna odpoved, hiperlipidemija) so ugotovili, da se meja zadostnega sodelovanja med boleznimi razlikuje (od 63% do 89%) (25). V večini raziskav o sodelovanju bolnikov s kroničnimi boleznimi se kot meja sodelovanja, zdaj že tradicionalno od leta 1975, uporablja 80%, kar pa je bilo postavljeno arbitrarno, brez zanesljivih podatkov o realni meji. (26)

1.4.1 The Compliance Questionnaire in Rheumatology (CQR)

CQR je vprašalnik, ki je bil razvit posebej za vrednotenje sodelovanja pri bolnikih z revmatološkimi boleznimi. Namenjen je merjenju sodelovanja bolnikov z RA pri zdravljenju z zdravili. Sestavljen je iz devetnajstih vprašanj, pri čemer se odgovori točkujejo po štiri stopenjski Likertovi lestvici. Šest vprašanj je zastavljenih nikalno, zato se le-ta točkujejo obratno (27).

Razvil ga je Eric de Klerk s sodelavci na bolnikih z revmatoidnim artritisom, revmatično polimialgijo in putiko. Na podlagi intervjujev bolnikov so sestavili vprašalnik sestavljen iz devetnajstih trditev. Prvotna validacija je bila izvedena v primerjavi s starejšim vprašalnikom (Long Term Medication Behavior Scale oz. LTMBBS) in na majhnem vzorcu bolnikov (28). Pri tej validaciji so sestavili enostavno formulo (glej prilogo), iz katere dobimo vrednost na lestvici od 0 do 100, pri čemer višja vrednost predstavlja boljše sodelovanje. Vendar se ob validaciji vprašalnika z MEMS (najboljši približek zlatega standarda) ta formula ni izkazala kot ustrezna ocena sodelovanja.

Kasneje je bila izvedena ponovna validacija z MEMS, v primerjavi s katerim je vprašalnik pokazal dobre rezultate (27). S to validacijo so pridobili dvodimenzionalnost vprašalnika, ki omogoča izračun sodelovanja pri zdravljenju in pravilnost jemanja predpisanega odmerka (slednja pride v poštev predvsem pri večkratnem dnevnem odmerjanju). Obe formuli so razvili tudi glede na to, ali je arbitrarna meja sodelovanja oziroma meja pravilnosti jemanja odmerka 80 ali 50 odstotna. Za obe meji so avtorji v Microsoft Excelu sestavili ustrezni formuli (prosto dostopno v obliki Excelove tabele na spletu), v kateri vstavimo odgovore na posamezna vprašanja (glej poglavje 3.6.1). Vsa vprašanja namreč nimajo enake »teže« oziroma »moči« in imajo tako različen doprinos h končnemu rezultatu. Dobljeni rezultat je v obliki številke, ki jo glede na to, kateri parameter merimo,

primerjamo z mejno vrednostjo, ki določa, ali je bolnik sodelujoč ali nesodelujoč oziroma ali pravilno jemlje predpisan odmerek. Torej je informacija o sodelovanju bolnika, ki jo pridobimo z vprašalnikom, kategorične in ne numerične narave (27, 29).

1.4.2 MORISKY vprašalnik

Vprašalnik je bil sestavljen in validiran na bolnikih z arterijsko hipertenzijo, pri kateri so opazovali vrednosti krvnega tlaka pri bolnikih, ki so se s pomočjo vprašalnika ocenili kot sodelujoče (30).

Na revmatoloških bolnikih so ga uporabili v primerjavi z MARSom in CQRjem. Rezultati te študije so pokazali, da je ta vprašalnik slab pokazatelj sodelovanja za to populacijo bolnikov, saj je od vseh treh najslabše ocenil sodelovanje (29).

1.4.3 MedicationAdherenceReportScale (MARS)

Vprašalnik sestavlja 10 vprašanj, na katera bolnik odgovarja z DA oziroma NE. Štiri vprašanja so iz Morisky vprašalnika, ostala vprašanja pa so od DAI (drug attitudes inventory) vprašalnika. Vprašalnik se osredotoča na specifično sodelovanje in ovire pri doseganju le-te (31).

Razvit in validiran je bil na 17 bolnikih s shizofrenijo, katerim so v krvi določali tudi nivo litija in na podlagi tega določali dejansko sodelovanje (32). Ob ponovni validaciji je bilo bolnikov več, kot merilo absolutnega sodelovanja pa so postavili subjektivno oceno zdravstvenega delavca o tem ali je bolnik sodeluje (31).

1.5 HAQ vprašalnik

The Health Assessment Questionnaire (HAQ) je bil prvič objavljen leta 1980 in je danes eden najpogostejše uporabljenih vprašalnikov pri celostni obravnavi bolnika. Prvotno se je uporabljal pri revmatičnih boleznih (revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis, itd.), kasneje pa je bil uporabljen tudi v raziskavah bolnikov s HIV-om oziroma AIDS sindromom, raziskavah staranja ter nekaterih populacijskih raziskavah. Namenjen je funkcionalni oceni stanja kot dopolnilo k zdravnikovi oceni stanja bolnika. Zaradi obsežnosti (sestavljen iz 41 postavk) in želji po izboljšavi je bilo v nadaljnjih letih objavljenih veliko modifikacij vprašalnika. V Sloveniji se pri revmatoloških bolnikih

uporablja Promis-HAQ oziroma Improved-HAQ (nadgradnja Promis-HAQ) verzija vprašalnika, predvsem pri tistih bolnikih, ki se zdravijo z biološkimi imunomodulirajočimi zdravili. Podobno kot prvotna verzija vsebuje oceno opravljanja dnevnih aktivnosti sestavljeno iz 20 postavk. Bistvena razlika je v tem, da v novejši verziji na postavke bolnik odgovarja po 5-stopenjski lestvici (vrednost 0 pomeni brez vseh težav, 5 pa da navedenega dnevnega opravila bolnik ne zmore), namesto 4-stopenjski kot v prvotni verziji. S to modifikacijo so zmanjšali učinek tal (floor effect), kjer je večina odgovorov zbranih okrog najnižje kategorije. Čas izpolnjevanja je približno 5 min. Rezultati so podani na lestvici 0-100, pridobljeni pa so s pomočjo določene formule (v prilogi). Improved-HAQ je pokazal boljše psihometrične lastnosti kot prvotni HAQ, a ker ta še vedno velja kot zlati standard, Improved-HAQ še ni v široki uporabi. Dodatno težavo predstavlja tudi drugačni točkovni sistem, zaradi česar rezultatov obeh verzij vprašalnikov ne moremo primerjati. (33)

Promis-HAQ poleg Improved-HAQ vsebuje še tri postavke: **1.)** V kolikšni meri je bolnik sposoben vsakodnevnih fizičnih dejavnosti, kot so hoja, vzpenjanje po stopnicah, in tako dalje (odgovor bolnik poda na lestvici 0-4, 0 pomeni sploh ne zmorem, 4 pomeni zmorem v celoti). **2.)** Bolečine v preteklem tednu (bolnik poda numerično oceno na lestvici 0-100, 0 pomeni brez bolečin, 100 pa hude bolečine). **3.)** Splošna ocena zdravja (bolnik poda numerično oceno na lestvici 0-100, 0 pomeni zelo dobro, 100 zelo slabo).

HAQ-vprašalnik je skupaj z razlago točkovnika podan v prilogi.

2 NAMEN DELA

Namen magistrskega dela je ovrednotiti sodelovanje pri zdravljenju z zdravili ter dejavnike tveganja za nesodelovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Hkrati pa oceniti povezavo med nesodelovanjem, aktivnostjo bolezni in funkcionalno prizadetostjo (in posledično kakovost življenja).

Z namenom izbire primernega vprašalnika za določanje sodelovanja pri zdravljenju RA bomo naredili sistematični pregled strokovne literature v podatkovni bazi Pubmed iz omenjenega področja, ter izbrani vprašalnik prilagodili za izvedbo raziskave v Sloveniji (validacija, pomenski prevod).

3 METODE

3.1 Pregled literature

Na podlagi sistematičnega pregleda strokovne literature smo naredili pregled metodologije raziskovanja sodelovanja in dejavnikov, ki vplivajo na sodelovanje, ter izbirali najustreznejšo metodo za vrednotenje sodelovanja.

3.1.1 Sestava iskalnega profila

Pri izboru najustreznejšega vprašalnika za predviden vzorec (revmatološki bolniki) smo si pomagali s sestavo iskalnega profila, ki smo ga uporabili v podatkovni bazi PUBMED.

(rheumatol* OR rheumatoid arthritis) AND (medication compliance OR medication adherence) AND (questionnaire)

Na podlagi izbranih izključitvenih dejavnikov smo naredili ožji izbor člankov, ki smo jih vključili v sistematični pregled.

Izključitveni dejavniki:

- specifične revmatološke bolezni, ki niso revmatoidni artritis
- specifična zdravila
- akutno zdravljenje
- sodelovanje pri zdravljenju RA v pediatriji (juvenilni artritis)
- merjenje sodelovanja pri specifičnih boleznih, ki so povezane z revmatologijo (npr. nastanejo kot posledica zdravljenja z določenimi zdravili, ki se uporabljajo v revmatologiji), a samostojno ne sodijo med revmatične bolezni.

3.2 Medsebojna primerjava izbranih vprašalnikov

Ob pregledu literature smo bili pozorni na vprašalnike, ki so glede na dosedanje raziskave pokazali najboljše rezultate za ugotavljanje sodelovanja pri zdravljenju kroničnih bolezni oziroma RA. Izbrane vprašalnike smo nato medsebojno primerjali in izbrali najustreznejšega. Med kriteriji izbire so bili ustrezne psihometrične lastnosti (veljavnost,

ponovljivost, občutljivost, specifičnost), način validacije izvirnika, katerim bolnikom je bil prvotno namenjen, kakšne rezultate je pokazal pri različnih profilih bolnikov.

3.3 Prevod in validacija vprašalnika v slovenščino

Pri prevodu izbranega vprašalnika v slovenščino smo poskušali zagotoviti vsebinsko veljavnost in ustrezen čas reševanja. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO oziroma angleško WHO) smo pri prevodu uporabili metodo dvosmernega prevajanja (22). Dve osebi, z dobrim znanjem angleškega jezika, katerih materni jezik je slovenščina, sta neodvisno druga od druge prevedli originalen vprašalnik v slovenščino. Tretja oseba, prav tako govorec slovenščine z dobrim znanjem angleškega jezika, je usklajen prevod prevedla nazaj v angleščino. Slednjega smo primerjali z originalnim vprašalnikom, ga pomensko uskladili in z izvedbo pilotne študije zagotovili vsebinsko razumevanje slovenske različice vprašalnika ter potrdili potreben čas za izpolnjevanje (22, 34).

3.4 Sestava celotne ankete

Pri sestavi ankete, ki smo jo izročili bolnikom (glej prilogo), smo stremeli k pridobivanju kar se da veliko pomembnih podatkov (demografski podatki, lastnosti zdravljenja RA, sodelovanje pri zdravljenju z zdravili, funkcionalna prizadetost), a hkrati želeli obdržati primerno dolžino, da bi bolnike čim manj obremenili. Poleg ankete so bolniki prejeli tudi izjavo o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi, ter bistvene informacije o raziskavi v pisni obliki. Končna anketa je tako sestavljala štiri strani.

3.4.1 Demografski podatki in lastnosti zdravljenja

V anketo smo vključili demografske podatke, ki bi glede na rezultate do sedaj opravljenih raziskav lahko vplivali na sodelovanje (starost, spol, izobrazba), dodatno pa smo zbrali tudi podatke o kraju bivanja ter številu oseb v gospodinjstvu.

Pri lastnostih zdravljenja smo v anketo vključili število dodatnih zdravil, ki jih prejema zaradi drugih bolezni, čas zdravljenja RA in zdravila, ki jih prejema za zdravljenje RA.

Demografski podatki in lastnosti zdravljenja so predstavljali prvi del ankete – 8 postavk, pri katerih je bolnik bodisi izbral enega izmed možnih odgovorov, bodisi v odgovor zapisal ustrezno število (glej prilogo).

3.4.2 Vprašalnik za vrednotenje sodelovanja

Drugi del ankete je predstavljal CQR vprašalnik (za opis vrste in lastnosti vprašalnika glej podpoglavje 1.4.1), s katerim smo ovrednotili sodelovanje pri zdravljenju z zdravili.

3.4.3 HAQ vprašalnik

Tretji del vprašalnika je predstavljal HAQ vprašalnik, s katerim smo želeli opredeliti funkcionalno prizadetost bolnika oziroma njegovo potrebo po pomoči pri vsakodnevni opravi. Vprašalnik je bil predhodno že preveden, validiran in prilagojen za slovensko populacijo, kjer se uporablja predvsem pri bolnikih, ki se zdravijo z biološkimi imunomodulirajočimi zdravili. Pri revmatoloških bolnikih se v vsakodnevni praksi uporablja Promis-HAQ oziroma Improved-HAQ (nadgradnja Promis-HAQ) verzija vprašalnika.

3.4.4 Ocena zdravnika

Podatka zdravnikove ocene predhodno nismo zasledili v nobeni literaturi. Vključitev v raziskavo je temeljila na subjektivni oceni potrebe po primerjavi ocene sodelovanja, določenega na podlagi subjektivne metode (mnenje zdravnika) ter validirane in uveljavljene metode (vprašalnik). Gre za subjektivno oceno zdravnika glede bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju. Zdravnik jo je podal po končanem pregledu bolnika v ambulantni, pri čemer ni imel vpogleda v njegovo izpolnjeno anketo. Ocene prav tako niso imele na vpogled bolniki, saj jo je zdravnik oddal po njihovem odhodu.

Oceno zdravnika smo merili samo pri bolnikih, ki so bili pregledani v redni revmatološki ambulantni. Ocena je bila podana na lestvici od 1 do 4, pri čemer je 1 pomenila nesodelovanje pri zdravljenju bolnika z zdravili in 4 popolno sodelovanje.

3.5 Izvedba raziskave

3.5.1 Vzorec

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so ustrezali izbranim vključitvenim dejavnikom. Ti so bili:

- starost nad 18 let,
- postavljena diagnoza revmatoidnega artritisa,
- predpisano zdravljenje z vsaj enim zdravilom za zdravljenje revmatoidnega artritisa,
- opravljena ocena aktivnosti bolezni (DAS28) največ tri mesece nazaj in
- sposobnost popolne komunikacije v slovenskem jeziku.

Velikost vzorca smo izračunali s pomočjo podatkov o sodelovanju pri zdravljenju RA iz mednarodne literature, ki je znašalo od 30 do 80 odstotkov (5). Za osnovo izračuna velikosti vzorca smo vzeli srednjo vrednost tega razpona (55%), ki predstavlja pričakovano vrednost deleža sodelujočih bolnikov. Delež teh bolnikov smo ocenili s 5 odstotnim absolutnim dovoljenim odstopanjem (ang. margin of error) in na osnovi enačbe za izračun 95 odstotnega intervala zaupanja:

$$n = \frac{p(1-p)z^2}{d^2}$$

n = velikost vzorca oz. število prostovoljcev

p = pričakovani delež sodelujočih: 55%

z = kritična meja: 1,96 (pri stopnji tveganja 0,05)

d = absolutno dovoljeno odstopanje: 5%

3.5.2 Vključevanje bolnikov

Pridobivanje podatkov je potekalo na KO za revmatologijo UKC Ljubljana, ki se nahaja v Bolnici dr. Petra Držaja. Ustrezne bolnike, ki so bili vključeni v raziskavo, smo pridobili v različnih ambulantnih prostorih KO za revmatologijo:

- redna revmatološka ambulanta,
- sestrsko ambulanta in
- dnevni hospital, ki je namenjen intravenozni aplikaciji bioloških zdravil.

Bolniki z RA prihajajo na preglede k specialistu v redno revmatološko ambulanto običajno na pol leta oziroma pogosteje, če je to potrebno. Zdravnik jim ob vsakem pregledu opravi klinično oceno prizadetosti sklepov in jih napoti v laboratorij.

V kolikor je RA že dalj časa v neaktivni obliki (remisiji), bolnika revmatolog v času med dvema rednima pregledoma napoti na pregled v sestrsko ambulanto. Na ta način lahko med pregledoma pri specialistu preteče daljši časovni interval. V sestrski ambulanti diplomirana medicinska sestra oceni ali je njihova bolezen še vedno v remisiji ali je vmes prišlo do poslabšanja. V slednjem primeru take bolnike napotijo k specialistu revmatologu.

V dnevnem hospitalu se vodijo bolniki, ki se zdravijo z intravensko aplikacijo bioloških zdravil, po naravi dela pa se bistveno ne razlikuje od dela v redni revmatološki ambulanti. Ti bolniki lahko poleg biološkega zdravila prejema tudi katero izmed zdravil temeljnega izbora (iz skupine sDMARD) ali pa so biološka zdravila njihova edina zdravila za zdravljenje RA. Pogostost njihovih obiskov v hospitalu je odvisna od vrste zdravila, ki ga prejema in se giblje med enim in šestimi meseci.

3.5.3 Izvedba raziskave

Izvajanje raziskave (izročanje anketnih vprašalnikov bolnikom, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem in ostalo zbiranje podatkov) je potekalo od 6.2.2014 do 9.4.2014 in ga je izvajala diplomantka Fakultete za farmacijo.

Pred vsakim začetkom tedna je specializant revmatologije s pomočjo programa medicinske dokumentacije (Hipokrat) sestavil sezname bolnikov z diagnozo RA za prihajajoči teden. S tem smo pridobili seznam bolnikov in okvirne ure prihoda v ambulanto, sestrsko ambulanto in dnevni hospital. Tako je zbiranje podatkov lahko potekalo hkrati v ambulanti, sestrski ambulanti in dnevnem hospitalu.

Vsako jutro, pred začetkom rednih ambulant, je diplomantka predstavila raziskavo ustreznim bolnikom v dnevnem hospitalu, nato pa odšla v ambulantni del bolnišnice. Tam je s pomočjo seznama bolnikov z RA usklajevala delo med dvema revmatološkima in sestrsko ambulanto. Med delom je bila v sobi z medicinsko sestro, h kateri je bolnik napoten po končanem pregledu pri revmatologu. Tako je pri bolniku, ko je prišel iz ambulate, preverila ali je na seznamu bolnikov z RA. V primeru, da je bolnik ustrezal vključitvenim kriterijem, mu je na kratko predstavila raziskavo ter mu pojasnila njegove pravice in poudarila, da revmatolog njegovih odgovorov ne bo videl. Po podpisu pristopne izjave je bolnik v čakalnici rešil anketo. Podatke je pridobivala v jutranjem in popoldanskem času pregledov.

Oceno aktivnosti bolezni (DAS28) revmatolog poda po vsakem pregledu bolnika z RA in je dostopna v dokumentaciji in računalniškem sistemu. Ocena običajno ni podana na dan pregleda, saj del ocene predstavlja laboratorijski podatek (hitrost sedimentacije), ki v času pregleda še ni izmerjen, zato je diplomantka DAS28 pridobila v dneh po pregledu bolnika.

Pred pričetkom izvajanja raziskave je bilo pridobljeno mnenje Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije o etični sprejemljivosti raziskave.

3.6 Analiza podatkov

Vse pridobljene podatke smo vnesli v tabelo programa MS Excel®. Temu je sledilo urejanje, preverjanje in dopolnjevanje podatkov. Prečiščeno in urejeno bazo podatkov smo prenesli v statistični program Statistical Package for the Social Sciences® (v nadaljevanju SPSS). Podatke smo najprej opredelili z opisno statistiko, sledilo je združevanje spremenljivk v razrede, preverjanje statističnega porazdeljevanja, postavitev hipotez in na podlagi tega določitev testov, s katerimi smo nato izvedli sklepno statistiko.

3.6.1 Kodiranje podatkov

Podatke smo najprej kodirali in jih s tem pripravili na nadaljnjo statistično obdelavo. Pri tem smo se držali sistema ocenjevanja od 1 do 4 oziroma od 0 do 4, odvisno od števila

možnih odgovorov in vrste postavke. Izjema je bilo peto vprašanje, kjer so naštet zdravila, ki jih prejemajo za zdravljenje RA (vrednost 1 je pomenila, da ima bolnik to zdravilo predpisano in 0, da ga nima). Manjkajoče odgovore smo označili z 9999.

S programom MS Excel® smo na podlagi DAS28 bolnika razvrstili v eno izmed štirih skupin aktivnosti bolezni: remisija bolezni-1, nizko aktivna bolezen-2, srednje aktivna bolezen-3, visoko aktivna bolezen-4 ($DAS28 < 2,6$ v 1; $2,6 < DAS28 < 3,2$ v 2; $3,2 < DAS28 < 5,1$ v 3; $DAS28 > 5,1$ v 4).

Za vrednotenje CQR in HAQ vprašalnika smo uporabili formule, ki so bile podane ob objavi vprašalnika v literaturi.

Glede na to, da je večina raziskav s področja sodelovanja uporabila 80 odstotno mejo ustreznega sodelovanja, smo za izračun ali je bolnik sodelujoč ali ne izbrali sledečo formulo, ki ima mejo sodelovanja postavljeno pri 80 odstotkih (za podrobnejšo razlago glej poglavji 1.4.1, 5.6. in prilogo).

Formula (O_n -odgovor na vprašanje/trditev; $1 < n < 19$):

$$\begin{aligned} = & -3,478 - (0,445 * O_1) - (0,952 * O_2) + (1,676 * O_3) - (0,21 * O_4) - (0,024 * O_5) - (0,535 * O_6) + (0,003 \\ & * O_7) + (0,014 * O_8) - (0,011 * O_9) - (0,255 * O_{10}) + (0,102 * O_{11}) + (0,115 * O_{12}) + (0,025 * O_{13}) + (0,109 \\ & * O_{14}) + (0,447 * O_{15}) + (0,228 * O_{16}) + (0,535 * O_{17}) - (0,419 * O_{18}) + (0,683 * O_{19}) \end{aligned}$$

Kratika O_n predstavlja posamezni odgovor na vprašanja.

V to formulo smo vnesli odgovore in dobili rezultat. V primeru, da je bila ta vrednost večja od -0,5849, je izbrani bolnik sodelujoč, sicer je nesodelujoč.

3.6.2 Združevanje spremenljivk v kategorije

Po opravljeni opisni statistiki smo opazili, da so frekvence pri nekaterih kategorijah oziroma vrednostih spremenljivk zelo majhne. Zaradi manjše razdrobljenosti podatkov in boljše nadaljnje analize smo nekatere razrede že obstoječih kategoričnih spremenljivk združili. Poleg kategoričnih postavk, smo se zaradi neenakomerne razporeditve podatkov odločili, da bomo pri postavki o številu zdravil, ki jih ima bolnik predpisane za ostale bolezni in pri postavki o številu oseb v istem gospodinjstvu, podatke kategorizirali. S tem smo iz numeričnega števila dobili kategorične podatke (glej poglavje 4.5).

3.6.3 Statistična analiza podatkov

Večino spremenljivk, ki so vključene v našo raziskavo, uvrščamo med kategorične spremenljivke (spol, izobrazba trajanje zdravljenja, število ostalih zdravil, število oseb v skupnem gospodinjstvu, kraj bivanja, CQR rezultat); starost, DAS 28 in HAQ-100 pa med numerične. Normalnost porazdelitve nekategoričnih spremenljivk smo opredelili s Shapiro-Wilkovim testom. Na podlagi pridobljenih rezultatov smo se odločili za nadaljnjo uporabo neparametričnih testov in logistične regresije.

Za ugotavljanje, ali je med dvema kategoričnima spremenljivkama (npr. spolom in izobrazbo) morebiti statistično pomembna razlika, smo uporabili Hi- kvadrat test, za dve numerični spremenljivki (npr. HAQ-100 in vrednost DAS28) Kruskal-Wallisov test in Mann-Whitneyjev U-test pri vsaj eni ordinalni spremenljivki (npr. povprečna starost med kategorijami aktivnosti bolezni).

Za oceno, ali imajo zbrani podatki napovedno vrednost pri ocenjevanju neustreznega sodelovanja bolnika, smo izvedli binarno logistično regresijo. Z namenom opredelitve, katere neodvisne spremenljivke bi lahko uporabili v modelu za napovedovanje nesodelovanja bolnikov, smo izbrali osnovno kategorijo (kategorijo, ki je imela glede na opisno statistiko najboljše sodelovanje) in z njo primerjali ostale kategorije neodvisne spremenljivke, ko se vrednost le-te spremeni za eno enoto.

Ustreznost modela smo opredelili s Hi-kvadrat testom. Preverili smo p-vrednost, ki mora biti manjša od 0,05, da je izračunana razlika statistično značilna. Napovedno vrednost modela za oceno nesodelovanja bolnika smo opredelili z Cox&Snell R^2 in Nagelkerke R^2 testom (35).

Zaradi vpliva spola (7, 10) na razvoj RA (glej poglavje 1.1.1) smo pri posameznih podatkih pridobljene rezultate ovrednotili tudi glede na spol bolnikov.

4 REZULTATI

4.1 Izbor vprašalnika

Dne 21.8.2013 smo na podlagi določenega iskalnega profila (poglavje 3.1.1) v podatkovni bazi Pubmed dobili 72 zadetkov. Te članke smo natančneje pregledali in na njihovi podlagi izbrali tri najustreznejše vprašalnike: MARS, Morisky in CQR vprašalnik (opis v poglavju 2.4).

Po primerjavi izbranih vprašalnikov (Preglednica V), smo ugotovili, da za izbrano populacijo bolnikov najbolj ustreza CQR vprašalnik.

Preglednica V. Primerjava vprašalnikov: CQR, MARS, Morisky

VPRAŠALNIK- osnovni podatki	STATISTIČNE ZNAČILNOSTI	OPOMBE
CQR: – sestavljen iz 19 vprašanj Predviden čas reševanja 12 min	Zanesljivost: koeficient alfa (Cronbach) = 0,77 Ponovljivost: $r = 0,60$ $n = 68$	-vprašalnik je bil razvit posebej za revmatološke bolnike (28)
	Občutljivost 62% in specifičnost 95% za zaznavanje nesodelovanja	
MORISKY: prvotno iz 4 vprašanj, kasneje razvit z 8 vprašanji Predviden čas reševanja 5 min (36)	Zanesljivost: koeficient alfa (Kuder-Richardson) = 0,25 Ponovljivost: $r = 0,72$ $n = 69$	-razvit na bolnikih z arterijsko hipertenzijo -novejši vprašalnik iz osmih vprašanj je pokazal podobne rezultate kot prvotni s štirimi vprašanji, s to izjemo, da podaja tudi podatke kaj bi lahko bil vzrok za nesodelovanje (34).
	Občutljivost 81% in specifičnost 44% za zaznavanje nesodelovanja	

MARS – razvitih več različic; prvotna sestavljena iz petih vprašanj, v primerjalni raziskavi, pa je iz devetih vprašanj	Zanesljivost: koeficient alfa (Cronbach) = 0,77 Ponovljivost: $r = 0,60$ ($n = 59$)	-uporabljen pri več kroničnih boleznih (astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, srčno-žilne bolezni) -malo raziskav je validacijskih, pri čemer podatka o občutljivosti in specifičnosti nismo našli
--	--	---

i Vrednosti so podane iz podatkov raziskave, ki je primerjala vse tri vprašalnike (29)

ii Podatki so podani iz validacijskih raziskav (27, 31)

4.2 Velikost vzorca

Za zagotovitev ustrezne moči študije smo statistično izračunali (glej poglavje 3.5.1), da je potrebno zajeti 380 bolnikov.

V raziskavo smo zajeli 471 bolnikov, ki so ustrezali v naprej postavljenim kriterijem. S tem smo zagotovili ustrezno moč raziskave.

4.3 Testiranje normalnosti nekategoričnih spremenljivk

Za oceno normalnosti smo uporabili Shapiro-Wilkov test, ki je pokazal, da se v našem preiskovanem vzorcu izbrane numerične spremenljivke ne porazdeljujejo normalno (Preglednica VI), kar smo pri opisni statistiki upoštevali pri izbiri testov za vrednotenje ali so ugotovljene razlike statistično pomembne.

Preglednica VI. Test normalnosti numeričnih spremenljivk

Statistični parametri	Starost N(%)	DAS28 N(%)	HAQ-100 N(%)
Veljavni podatki*	465 (98,7%)	459 (97,5%)	445 (94,5%)

Manjkajoči podatki**	6 (1,3%)	12 (2,5%)	26 (5,5%)
Shapiro-Wilkov test (p-vrednost)	0,988 (0,001)	0,964 (0,000)	0,923 (0,000)

* popolno in ustrezno izpolnjeni vprašalniki

**Za razlago glej poglavje Manjkajoče vrednosti

4.4 Manjkajoče vrednosti

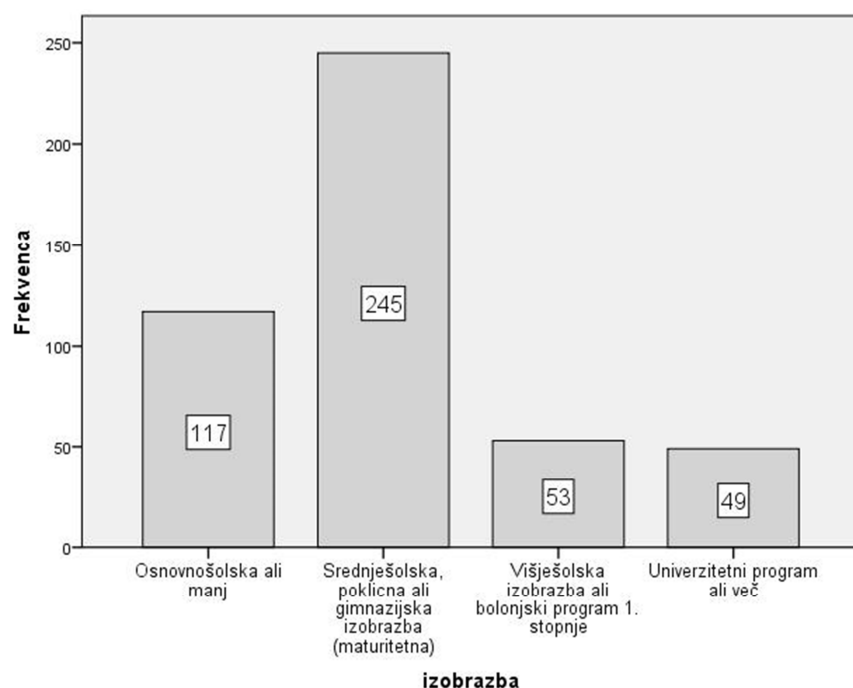
Kot manjkajoče vrednosti smo označili tiste, ki jih bolnik na vprašalniku ni označil oziroma podatka ni bilo možno pridobiti iz računalniškega sistema. Med demografskimi podatki je največkrat manjkal podatek o izobrazbi (7 manjkajočih vrednosti), v CQR vprašalniku 12. in 13. vprašanje (vsako po 23 manjkajočih vrednosti), v HAQ vprašalniku pa 17. in 19. vprašanje (14 manjkajočih vrednosti). Med podatki o zdravljenju (vrsta zdravljenja, dolžina zdravljenja, DAS28) je bil najpogostejše manjkajoč DAS28 (12 manjkajočih vrednosti) (preglednica vseh manjkajočih podatkov je v prilogi).

4.5 Demografski podatki

V raziskavo je bilo vključenih 471 bolnikov, od tega 78 moških (16,6%). Povprečna starost bolnikov je bila 62 (12; 24-90) let, brez statistično pomembne razlike med spoloma (Mann-Whitneyjev U test: $p=0,295$).

4.5.1 Izobrazba

Prvotno so se bolniki ob izpolnjevanju vprašalnika glede na izobrazbo razvrstili v eno izmed štirih skupin (Slika 2), vendar pa smo zaradi majhnih frekvenc podatkov 3. (višješolska izobrazba ali bolonjski program 1. stopnje) in 4. skupino (univerzitetni program ali več) združili (Preglednica VII).



Slika 2. Izobrazba

Dobra polovica bolnikov je imela srednješolsko, poklicno ali gimnazijsko izobrazbo, deleža bolnikov z osnovnošolsko oziroma višješolsko sta bila podobna (Preglednica VII). V razporeditvi izobrazbe med spoloma nismo opazili statistično pomembnih razlik (Hi-kvadrat test = 2,653; $p = 0,265$).

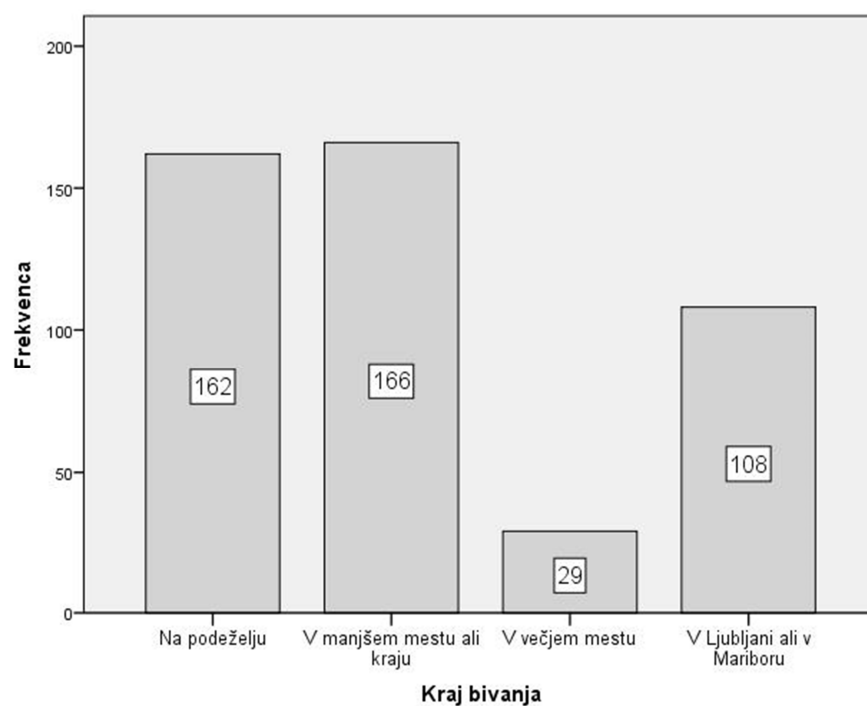
Preglednica VII. Izobrazba

Izobrazba	Frekvenca	Delež med vsemi	Delež med ustrezno izpolnjenimi	Frekvenca in delež med moškimi	Frekvenc a in delež med ženskami
Osnovnošolska ali manj	117	24,8%	25,2%	15 (19,5%)	102 (26,4%)
Srednješolska, poklicna ali gimnazijska izobrazba	245	52,0%	52,8%	47 (61%)	198 (51,2%)

(maturitetna)					
Višješolska izobrazba, bolonjski program 1. stopnje, univerzitetni program ali več	102	21,7%	22,0%	15 (19,5%)	87 (22,4%)
Manjkajoči podatki	7	1,5%			

4.5.2 Kraj bivanja

Bolniki so se ob izpolnjevanju vprašalnika glede na kraj bivanja razvrstili v eno izmed štirih skupin (Slika 3). Zaradi razdrobljenosti podatkov smo 3. (v večjem mestu) in 4. skupino (v Ljubljani ali v Mariboru) združili in tako dobili 3 skupine (Preglednica VIII).



Slika 3. Kraj bivanja

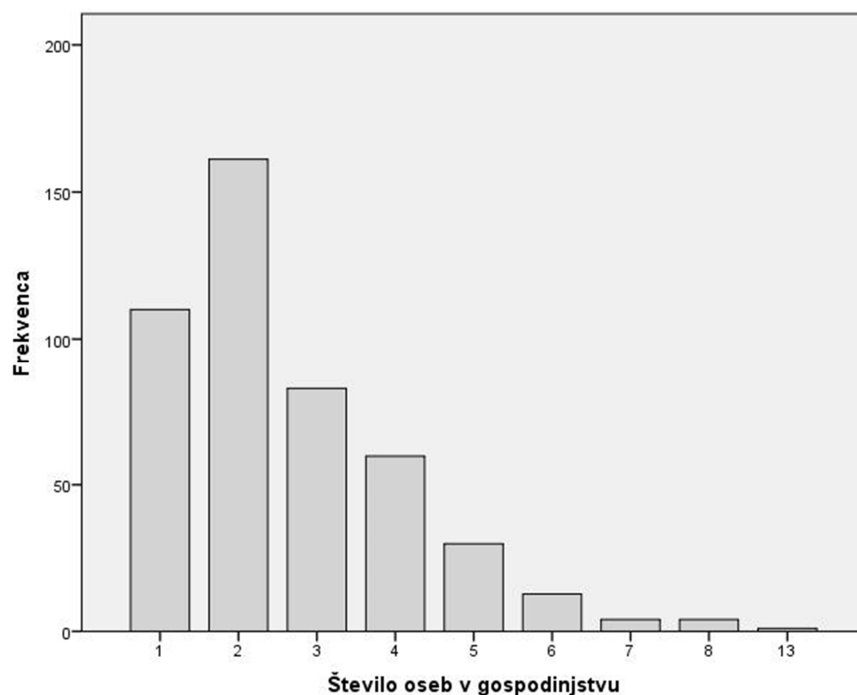
Preglednica VIII. Kraj bivanja

Kraj bivanja	Frekvenca	Delež	Delež med ustrezno izpolnjeni mi	Frekvenca in delež med moškimi	Frekvenca in delež med ženskami
Na podežlju	162	34,4%	34,8%	27 (35,1%)	135 (34,8%)
Manjše mesto	166	35,2%	35,7%	28 (36,4%)	138 (35,6%)
Večje mesto	137	29,1%	29,5%	22 (28,5%)	115 (29,6%)
Manjkajoči podatki	6	1,3%			

Deleži bolnikov, ki živijo na podežlju, v manjšem oziroma večjem mestu so podobni. Prav tako ni statistično pomembnih razlik med spoloma (Hi-kvadrat test = 0,038; $p = 0,981$).

4.5.3 Število oseb v gospodinjstvu

Prvotno so bolniki ob izpolnjevanju vprašalnika numerično navedli, s koliko osebami živijo v gospodinjstvu (Slika 4). Z namenom zmanjšanja razdrobljenosti podatkov smo bolnike združili v dve skupini (Preglednica IX).



Slika 4. Število oseb v gospodinjstvu

Preglednica IX. Število oseb v gospodinjstvu

Življenje v skupnosti	Frekvenca*	Delež*	Frekvenca in delež med moškimi	Frekvenca in delež med ženskami
Živijo sami	110	23,4%	14 (17,9%)	96 (24,4%)
Ne živijo sami	361	76,6%	64 (82,1%)	297 (75,6%)
Manjkajoči podatki	0	0%		

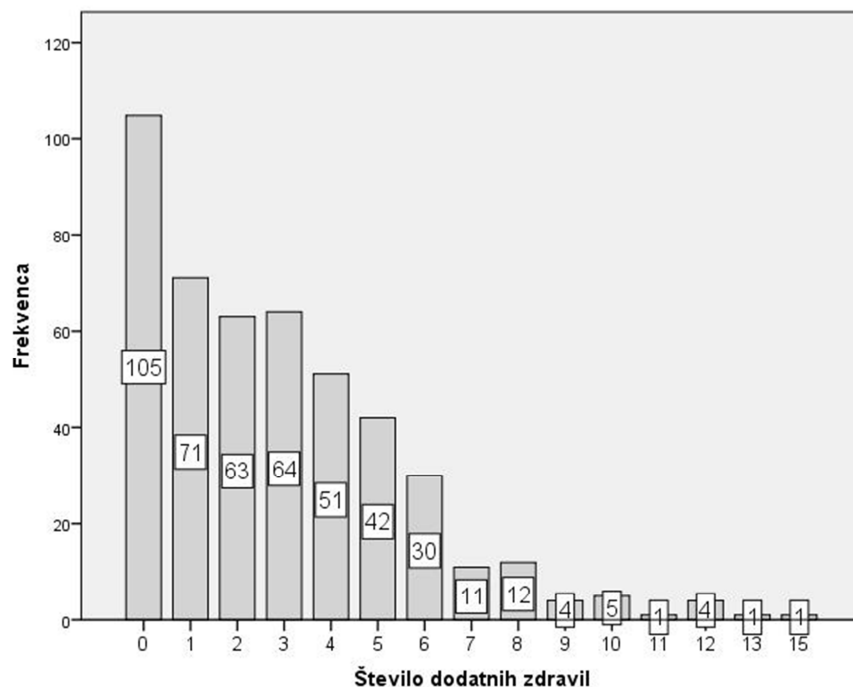
*Število in delež popolno in ustrezno izpolnjenih vprašalnikov

Večina bolnikov živi z vsaj še eno osebo. Med spoloma nismo opazali statistično pomembnih razlik (Hi-kvadrat test = 1,526; $p = 0,217$).

4.5.4 Število zdravil, ki jih prejemajo zaradi drugih bolezni

Tudi pri teh podatkih se je pri osnovni obdelavi izkazalo, da imajo določene kategorije zelo majhne frekvence (Slika 5), zato smo jih združili v štiri skupine (

Preglednica X).



Slika 5. Število zdravil, ki jih bolnik prejema za zdravljenje bolezni poleg RA

Preglednica X. Število zdravil, ki jih bolnik prejema za zdravljenje bolezni poleg RA

Število zdravil	Frekvenca*	Delež*	Frekvenca in delež med moškimi	Frekvenca in delež med ženskami
Brez dodatnih zdravil	105	22,3%	14 (17,9%)	91 (23,2%)
1-3 dodatna zdravil	198	42,0%	31 (39,7%)	167 (42,5%)
4-6 dodatnih zdravil	123	26,1%	27 (34,6%)	96 (24,4%)
7 ali več dodatnih zdravil	45	9,6%	6 (7,7%)	39 (9,9%)

Manjkajoči podatki	0	0%	
---------------------------	---	----	--

*Predstavljata pravilne in hkrati vse vrednosti.

Večina bolnikov prejema od 1 do 3 dodatnih zdravil. Podoben delež bolnikov prejema od 4 do 6 dodatnih zdravil oziroma dodatnih zdravil ne prejema. Majhen delež bolnikov se zdravi z več kot 7 dodatnimi zdravili. Med spoloma nismo opazili statistično pomembnih razlik (Hi-kvadrat = 3,834; $p = 0,280$).

4.6 Podatki o zdravljenju revmatoidnega artritisa

4.6.1 Mesto pregleda

Bolniki, ki so sodelovali v raziskavi, so bili obravnavani v različnih KO za revmatologijo (glej poglavje 3.5.3).

Večina bolnikov iz vzorca je bila pregledana v redni revmatološki ambulanti (Preglednica XI).

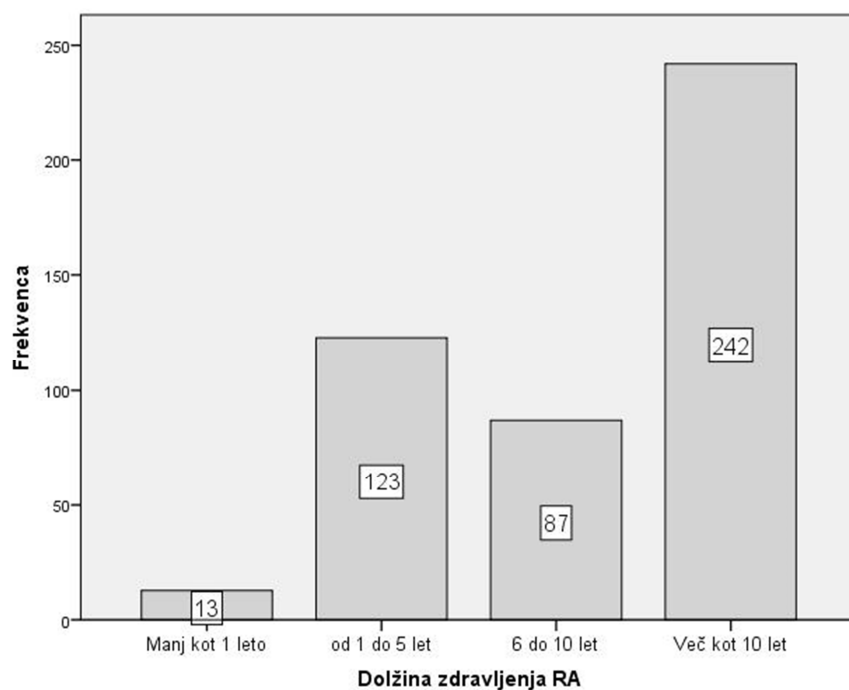
Preglednica XI. Razvrstitev bolnikov glede na mesto pregleda

Mesto pregleda	Frekvenca	Delež (v %)
Revmatološka ambulanta	295	62,6
Dnevni hospital-ocena aktivnosti bolezni na dan pregleda	98	20,8
Dnevni hospital-ocena aktivnosti bolezni ob predhodnem pregledu	42	8,9
Sestrška ambulanta	36	7,6

Skupaj	471	100,0
---------------	-----	-------

4.6.2 Dolžina zdravljenja RA

Bolniki so pri izpolnjevanju vprašalnika obkrožili eno izmed danih štirih kategorij dolžin zdravljenja RA (Slika 6). Z namenom manjše razdrobljenosti podatkov smo bolnike 1. in 2. skupine združili in tako dobili tri skupine (Preglednica XII).



Slika 6. Dolžina zdravljenja RA

Preglednica XII. Dolžina zdravljenja RA

Trajanje bolezni	Frekvenca	Delež	Delež med ustrezno izpolnjenimi	Frekvenca in delež med moškimi	Frekvenca in delež med ženskami
------------------	-----------	-------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

do 5 let	136	28,9%	29,2%	35 (45,5%)	101 (26%)
6-10 let	87	18,5%	18,7%	15 (19,5%)	72 (18,6%)
Več kot 10 let	242	51,4%	52,0%	27 (35,1%)	215 (55,4%)
Manjkajoči podatki	6	1,3%			

V preiskovanem vzorcu se večina bolnikov z diagnozo RA zdravi že več kot 10 let. Opazili smo statistično pomembno razliko v dolžini zdravljenja RA med spoloma ($p = 0,001$). V skupini s krajšim trajanjem zdravljenja bolezni je bilo več moških oziroma več žensk v skupini z daljšim trajanjem bolezni. V skupini s trajanjem bolezni do 5 let je bilo relativno več moških in več žensk v skupni s trajanjem bolezni več kot 10 let.

4.6.3 Vrsta farmakološkega zdravljenja RA

Pri peti postavki je bolnik izbral zdravila, ki jih je prejemal za zdravljenje RA na dan pregleda. Glede na vrsto zdravila oziroma kombinacijo zdravil smo jih razvrstili v tri skupine (Preglednica XIII): skupino, ki je prejela le sintetizirana imunomodulirajoča zdravila (sDMARD), skupino, ki je prejela biološka imunomodulirajoča zdravila v monoterapiji (bDMARD-monoterapija) in skupino, ki je prejela biološka imunomodulirajoča zdravila v kombinaciji s sDMARD (bDMARD-kombinacija).

Preglednica XIII. Vrsta farmakološkega zdravljenja RA

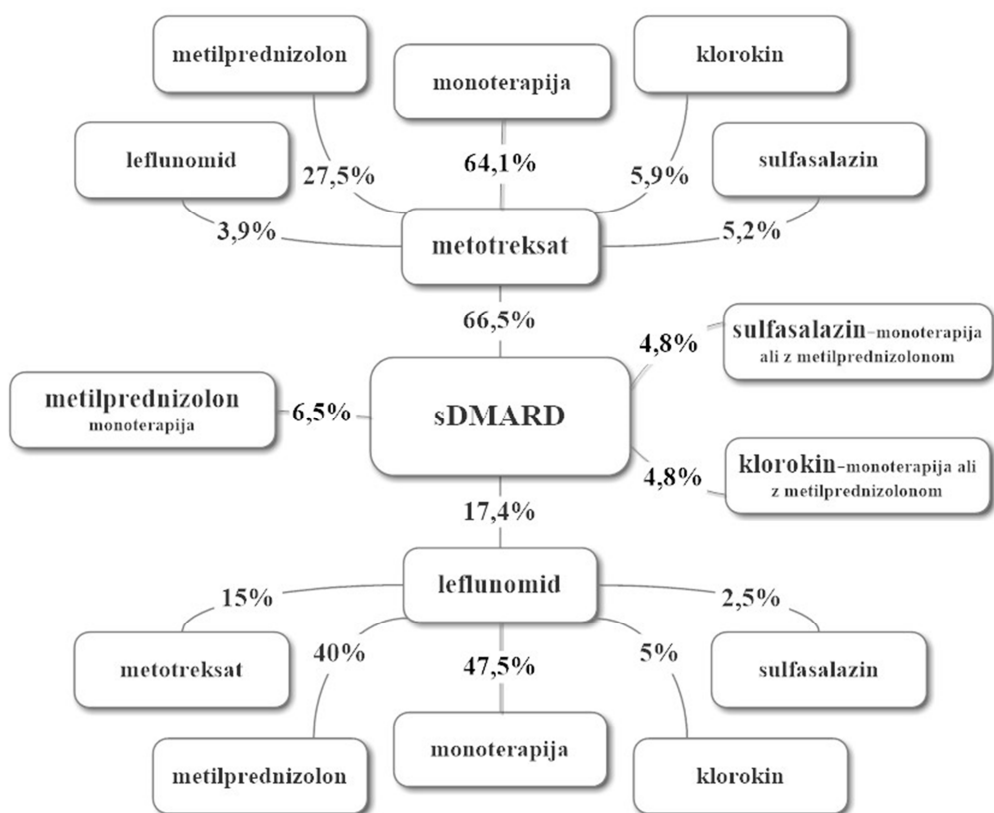
Zdravljenje RA	Frekvenca	Delež	Delež med ustrezno izpolnjenimi	Frekvenca in delež med moškimi*	Frekvenca in delež med ženskami*
sDMARD	230	48,8%	49,6%	49 (63,6%)	181 (46,7%)
bDMARD-monoterapija	83	17,6%	17,9%	5 (6,5%)	78 (20,2%)

bDMARD-kombinacija	151	32,1%	32,5%	23 (29,9%)	128 (33,1%)
Manjkajoči podatki	7	1,5%			

*frekvenca in delež glede na ustrezno izpolnjene podatke

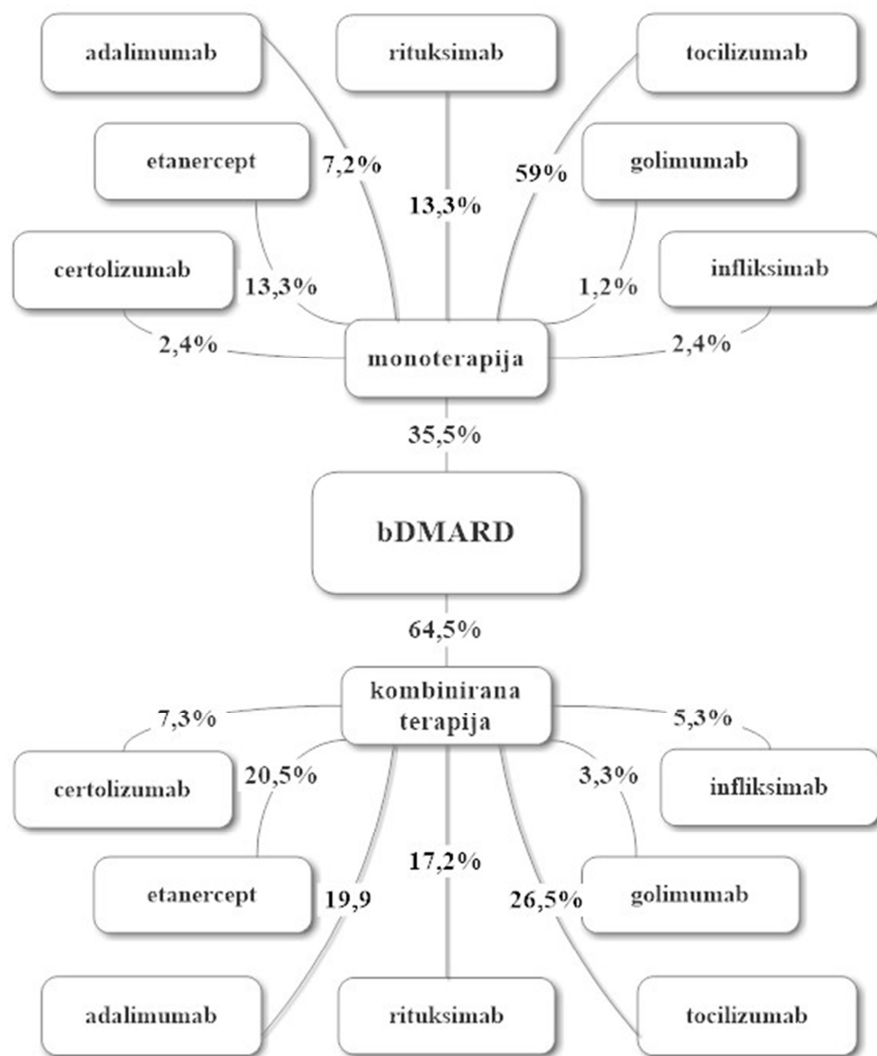
Polovica bolnikov se je zdravila s sDMARD, druga polovica pa (tudi) z bDMARD, med katerimi se je večina biološka zdravila prejela v kombinaciji s sDMARD.

Iz Preglednica XIII je razvidno, da se v primerjavi z moškimi z biološkimi zdravili (v monoterapiji ali kombinaciji s sinteznimi) zdravi večji delež žensk. Z namenom opredelitve ali je ta razlika statistično značilna smo zaradi majhnih frekvenc obeh bDMARD kategorij ti dve kategoriji združili in potrdili statistično značilnost (Hi-kvadrat test = 7,308; $p = 0,007$).



Slika 7. Zdravljenje s sDMARD

Navedeni odstotki predstavljajo deleže znotraj skupine iz katere izhajajo puščice. Vsota deležev ni 100 odstotna, saj je pri posameznem bolniku možno večtirno zdravljenje.



Slika 8. Zdravljenje z bDMARD

Navedeni odstotki predstavljajo deleže znotraj skupine iz katere izhajajo puščice. V skupini bDMARD-kombinirana terapija se je poleg bDMARD (ne glede na vrsto) z metilprednizolonom zdravilo 51 odstotkov, z leflunomidom 23,8 odstotkov oziroma metotreksatom 53 odstotkov bolnikov. Vsota deležev ni 100 odstotna, saj je pri posameznem bolniku možno zdravljenje z metilprednizolonom poleg leflunomida ali metotreksata.

4.6.4 Aktivnost bolezni

Ocena aktivnosti bolezni je podana s kazalcem aktivnosti bolezni DAS28. Bolniki v preiskovanem vzorcu so imeli v povprečju nizko aktivno bolezen (Preglednica XIV). Med spoloma nismo opazili statistično pomembnih razlik v DAS28 (Mann-Whitneyjev U test; $p = 0,209$). V skladu s standardno klinično prakso smo glede na DAS28 bolnike uvrstili v eno izmed štirih skupin (Preglednica XV).

Preglednica XIV. Aktivnost bolezni

DAS28		Moški	Ženske
Povprečje (SD; razpon)	3,02 (1,28; 0,49-7,82)	2,85 (1,37; 0,49-6,26)	3,06 (1,27; 0,49-7,82)
Manjkajoči podatki	12 (2,5%)		

Med obravnavanimi bolniki je imela večina bolnikov bolezen v remisiji. Statistično značilnih razlik med spoloma tudi v kategorični razporeditvi aktivnosti bolezni nismo opazili (Hi-kvadrat; $p = 0,198$).

Preglednica XV. Aktivnost bolezni po kategorijah

Stopnja aktivnosti bolezni	Frekvenca	Delež	Delež med ustrezno izpolnjenimi	Frekvenca in delež med moškimi	Frekvenca in delež med ženskami
Remisija bolezni	188	39,9%	40,4%	32 (41,6%)	156 (40,2%)
Nizko aktivna bolezen	98	20,8%	21,1%	20 (26,0%)	78 (20,1%)
Srednje aktivna bolezen	139	29,5%	29,9%	16 (20,8%)	123 (31,7%)

Visoko aktivna bolezen	40	8,5%	8,6%	9 (11,7%)	31 (8%)
Manjkajoči podatki	6	1,3%			

Pri analizi nas je zanimalo tudi ali demografske značilnosti oziroma število zdravil, ki jih prejema zaradi drugih bolezni, vplivajo na remisijo RA (Preglednica XVI in Preglednica XVII).

Preglednica XVI. Povprečna starost glede na stopnjo aktivnosti bolezni

Stopnja aktivnosti bolezni	Povprečna starost v letih	SD	Razpon	p-vrednost*
Remisija bolezni	60	12	24-84	0,037
Nizko aktivna bolezen	63	13	28-86	
Srednje aktivna bolezen	64	12	30-90	
Visoko aktivna bolezen	63	9	46-79	

*Kruskal-Wallis test

Preglednica XVII. Delež bolnikov z remisijo RA glede na demografske značilnosti

Demografske značilnosti		Delež bolnikov z remisijo RA znotraj demografske značilnosti	p-vrednost*
Spol	Moški	41,6%	0,198
	Ženska	40,2%	
Izobrazba	osnovnošolska ali manj	31,0%	0,027
	srednješolska, poklicna ali gimnazijska	40,2%	

	izobrazba (maturitetna)		
	višješolska izobrazba, bolonjski program 1. stopnje, univerzitetni program ali več	52%	
Število dodatnih zdravil	brez dodatnih zdravil	51,0%	0,020
	1-3 dodatna zdravila	41,3%	
	4-6 dodatnih zdravil	36,1%	
	7 ali več dodatnih zdravil	23,3%	
Življenje v skupnosti	živijo sami	35,8%	0,654
	ne živijo sami	41,9%	
Kraj bivanja	na podežlju	41,6%	0,619
	manjše mesto	35,8%	
	večje mesto	44,8%	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Izkazalo se je, da je med mlajšimi bolniki, bolje izobraženimi in tistimi, ki ne prejemajo dodatnih zdravil zaradi drugih bolezni, statistično značilno večji delež bolnikov, ki imajo RA v remisiji. Glede na trajanje bolezni ni bilo statistično pomembnih razlik v deležu bolnikov z RA v remisiji (Preglednica XVIII).

Preglednica XVIII. Delež bolnikov z remisijo bolezni glede na trajanje zdravljenja RA

Trajanje bolezni	Delež bolnikov z remisijo RA	p-vrednost*
------------------	------------------------------	-------------

do 5 let	43,7%	0,550
6-10 let	41,9%	
Več kot 10 let	38,1%	
Manjkajoči podatki	6	

*p-vrednost je izračunana s Hi-kvadrat testom

4.6.5 Funkcionalna prizadetost (HAQ-100)

Preglednica XIX. HAQ-100

HAQ-100		Moški	Ženske
Povprečje (SD; razpon)	26,34 (22,18; 0-98)	18,80 (17,46; 0-71)	27,89 (22,75; 0-98)
Manjkajoči podatki	26 (5,5%)		

Povprečna vrednost HAQ-100 bolnikov iz vzorca je bila 26,34 (Preglednica XIX). Opazili smo statistično pomembno razliko med spoloma (Mann-Whitney U test; $p=0,002$).

Preglednica XX. Vrednost HAQ glede na stopnjo aktivnosti bolezni

Stopnja aktivnosti bolezni	HAQ-100 povprečje (SD; razpon)	p-vrednost*
Remisija bolezni	18,48 (19,80;0-90)	$p<0,001$
Nizko aktivna bolezen	25,56 (20,17;0-88)	
Srednje aktivna	34,38 (21,04;0-94)	

bolezen		
Visoko aktivna bolezen	35,59 (25,97;0-98)	

*Kruskal-Wallis test

Iz Preglednica XX lahko vidimo, da je razlika v HAQ-100 med kategorijami aktivnosti boleznih statistično značilna.

Preglednica XXI. Vrednost HAQ glede sodelovanje

	HAQ-100 povprečje (SD; razpon)	p-vrednost*
Sodelujoči	26,53 (22,80;0-98)	0,961
Nesodelujoči	25,72 (20,60;0-88)	

* Mann-Whitney U test

Razlik v funkcionalni prizadetosti, merjeni s HAQ-100, med sodelujočimi in nesodelujočimi nismo zaznali.

4.7 Sodelovanje pri zdravljenju bolnikov z revmatoidnim artritisom

Na podlagi izpolnjenega vprašalnika CQR-19 smo bolnike ocenili kot sodelujoče oziroma nesodelujoče pri zdravljenju RA z zdravili. Večina izmed 471 bolnikov, ki so ustrezno izpolnili CQR vprašalnik je sodelujočih (72,6%), neustrezno pa je vprašalnik izpolnilo 37 bolnikov (Preglednica XXII). Opazili smo, da so bolniki, ki ne živijo sami, pogosteje neustrezno izpolnili CQR vprašalnik (Hi-kvadrat test = 4,706; $p = 0,030$). Sicer v ostalih spremenljivkah ni bilo razlik med skupinama z ustrezno oziroma neustrezno izpolnjenim CQR vprašalnikom.

Preglednica XXII. Sodelovanje bolnikov z RA

Sodelovanje	Frekvenca	Delež	Delež med
--------------------	------------------	--------------	------------------

			ustrezno izpolnjeni mi
Bolnik sodeluje	315	66,9%	72,6%
Bolnik ne sodeluje	119	25,3%	27,4%
Manjkajoči podatki	37	7,8%	

Rezultati so pokazali, da je približno četrtna preiskovanega vzorca bolnikov z RA nesodelujočih.

4.7.1 Dejavniki, ki vplivajo na sodelovanje

Rezultati glede dejavnikov vpliva naše študije niso pokazali razlike v starosti med skupino sodelujočih in nesodelujočih bolnikov (Mann-Whitneyev U test; $p=0,876$). Povprečna starost (SD; razpon) je bila v skupni sodelujočih 62 let (12; 26-90) in nesodelujočih prav tako 62 let (13;24-87).

Preglednica XXIII. Sodelovanje glede na demografske značilnosti

Demografske značilnosti		Frekvenca in delež sodelujočih v posamezni kategoriji demografskih značilnosti**	p-vrednost*
Spol	Moški	49 (67,1%)	0,252
	Ženska	266 (73,7%)	
Izobrazba	osnovnošolska ali manj	74 (69,2%)	0,379
	srednješolska, poklicna ali gimnazijska	173 (75,5%)	

	izobrazba (maturitetna)		
	višješolska izobrazba, bolonjski program 1. stopnje, univerzitetni program ali več	68 (70,1%)	
Število dodatnih zdravil	brez dodatnih zdravil	72 (74,2%)	0,130
	1-3 dodatna zdravila	133 (70%)	
	4-6 dodatnih zdravil	88 (79,3%)	
	7 ali več dodatnih zdravil	22 (61,1%)	
Življenje v skupnosti	živijo sami	69 (71,9%)	0,861
	ne živijo sami	246 (72,8%)	
Kraj bivanja	na podeželju	113 (75,3%)	0,493
	manjše mesto	113 (72,9%)	
	večje mesto	89 (69,0%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

**Med ustrezno izpolnjenimi vprašalniki

Poleg demografskih podatkov smo bili pozorni na to ali lastnosti zdravljenja RA (dolgotrajnost zdravljenja RA, vrsta farmakološkega zdravljenja, aktivnost bolezni, funkcionalna prizadetost), vplivajo na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju.

Dolžina zdravljenja se ni izkazala kot statistično pomembna spremenljivka, ki bi neodvisno vplivala na sodelovanje bolnikov (Preglednica XXIV).

Preglednica XXIV. Sodelovanje glede na trajanje zdravljenja RA

Dolžina	Frekvenca in delež sodelujočih v	p-vrednost*
----------------	---	--------------------

zdravljenja	posamezni kategoriji trajanja zdravljenja RA	
manj kot 5 let	98 (74,8%)	0,747
6-10 let	54 (70,1%)	
več kot 10 let	163 (72,1%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Pri vrsti farmakološkega zdravljenja je opazna razlika v sodelovanju med skupinami z različnimi vrstami zdravljenja (Preglednica XXV). Nakazano je, da je v skupini s bDMARD skupno več sodelujočih bolnikov, vendar razlika ni statistično značilna.

Pozorni smo bili tudi na povezavo med sodelovanjem bolnikov in vsakim zdravilom za zdravljenje RA posebej. Analiza je pokazala, da je med zdravili za zdravljenje RA zdravljenje s sulfasalazinom v monoterapiji ali v kombinaciji z ostalimi DMARD (v nadaljevanju sulfasalazin) edina neodvisna spremenljivka, ki vpliva na slabše sodelovanje (Hi-kvadrat test; $p = 0,016$). Analiza z vsakim zdravilom posebej je zaradi obsežnosti podana v prilogi. Noben izmed analiziranih DMARD ni vplival na boljše sodelovanje.

Preglednica XXV. Sodelovanje glede na vrsto zdravljenja RA

Vrsta farmakološkega zdravljenja	Frekvenca in delež sodelujočih v posamezni kategoriji vrste zdravljenja RA	p-vrednost*
sDMARD	153 (69,9%)	0,410
bDMARD-monoterapija	56 (75,7%)	
bDMARD-kombinacija	105 (75,5%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Ugotovili smo, da med različnimi kategorijami aktivnosti bolezni (DAS28) ni statistično pomembnih razlik v sodelovanju (Preglednica XXVI). Ob kategorizaciji bolnikov glede na DAS 28 bi lahko prišlo izgube razlik med skupinami bolnikov, zaradi česar smo želeli opredeliti, ali med skupinama sodelujočih oziroma nesodelujočih bolnikov obstaja statistično pomembna razlika v razporeditvi DAS28. Razliko smo statistično opredelili z Mann-Whitneyjevim U testom, ki je pokazal, da razlika ni statistično značilna ($p = 0,160$).

Preglednica XXVI. Sodelovanje glede na stopnjo aktivnosti bolezni

Stopnja aktivnosti bolezni	Frekvenca in delež sodelujočih v posamezni kategoriji stopnje aktivnosti bolezni	p-vrednost*
Remisija bolezni	134 (76,6%)	0,447
Nizko aktivna bolezen	61 (67,8%)	
Srednje aktivna bolezen	92 (71,9%)	
Visoko aktivna bolezen	25 (69,4%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Med izvajanjem raziskave smo opazili, da so imeli bolniki, ki za zdravljenje RA prejema le biološka zdravila v monoterapiji v obliki intravenskih infuzij, veliko težav z razumevanjem in pravilnim izpolnjevanjem vprašalnika. V podanalizi smo z odstranitvijo bolnikov, ki prejema intravensko infuzijo, pridobili novonastalo podskupino. V tej podskupini ($N = 402$; od tega je CQR neustrezno izpolnilo 25 bolnikov) se je izkazalo, da je, kot že v celotnem vzorcu, pri tistih bolnikih, ki se zdravijo s sulfasalazinom, sodelovanje slabše (Hi-kvadrat; $p = 0,020$). Poleg tega pa je bila v nastali podskupni vrednost DAS28 v skupini nesodelujočih bolnikov višja (Preglednica XXVII). V podskupini med kategorijami spremenljivk demografskih podatkov in podatkov o

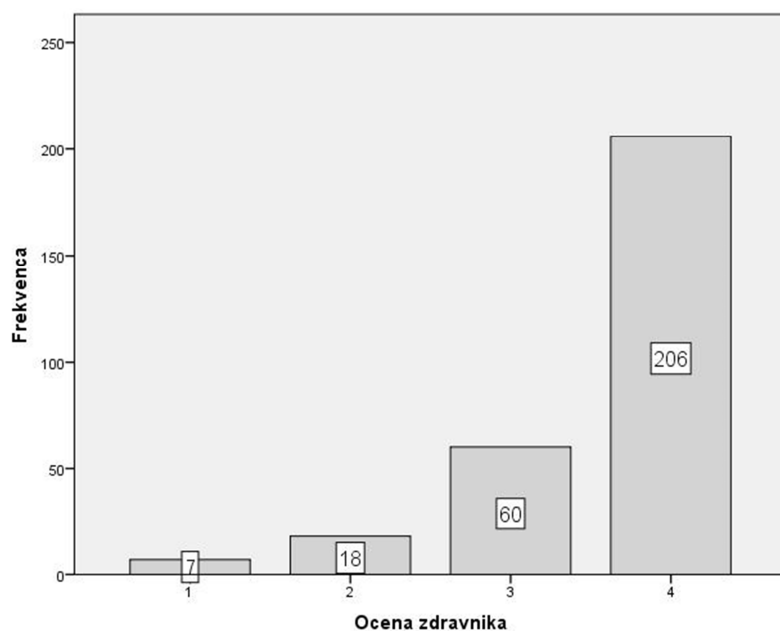
zdravljenju ni bilo statistično pomembnih razlik v sodelovanju bolnikov (celotna analiza je v prilogi).

Preglednica XXVII. Vrednost DAS28 glede na sodelovanje

DAS28	Sodelujoči bolniki	Nesodelujoči bolniki	Mann-Whitney U test
Povprečje (SD; razpon)	2,95 (1,23;0,49-7,78)	3,22 (1,20;0,63-6,8)	p = 0,038

4.7.2 Zdravnikova ocena o sodelovanju bolnika

Pri bolnikih, ki so bili pregledani v redni revmatološki ambulanti, je zdravnik poleg običajne ocene aktivnosti bolezni podal tudi njegovo subjektivno oceno o sodelovanju njegovega bolnika na lestvici od 1 do 4, pri čemer višja številka pomeni boljše sodelovanje (Slika 9).



Slika 9. Ocena zdravnika

Zaradi nizkih frekvenc prvih dveh kategorij smo 1. in 2. skupino združili in dobili 3 skupine. Večina zdravnikov je svoje bolnike ocenila kot sodelujoče. Polovica bolnikov, ki so bili s strani zdravnika ocenjeni kot nesodelujoči, je bilo sodelujočih, medtem, ko je bilo pri višji zdravnikovi oceni, tudi dejansko sodelovanje bolnika boljše oziroma večje (Preglednica XXVIII).

Zanimalo nas je predvsem, ali se lahko ocena zdravnika uporablja kot ocena sodelovanja bolnika oziroma kot enakovredna ocena ostalim metodam ocenjevanja sodelovanja. Sicer statistično značilne povezave nismo uspeli dokazati, je pa bila p-vrednost zelo blizu meje statistične značilnosti (Preglednica XXVIII).

Preglednica XXVIII. Sodelovanje glede na zdravnikovo oceno sodelovanja

Zdravnikova ocena sodelovanja	Frekvenca in delež sodelujočih v posamezni kategoriji zdravnikove ocene sodelovanja	p-vrednost*
Ni sodelujoč	12 (52,2%)	0,054
Srednje sodelujoč	42 (70,0%)	
Sodelujoč	148 (75,5%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

4.7.3 Napovedovanje sodelovanja

Z namenom opredelitve, katere dejavnike bi lahko uporabili za napovedovanje nesodelovanja, smo izvedli logistično regresijo. V celotnem vzorcu bolnikov, ki so ustrezno izpolnili CQR vprašalnik, se je izkazalo, da je model, ki vsebuje zdravljenje s sulfasalazinom kot edino spremenljivko, ustrezen z vidika statistične značilnosti (Hi-kvadrat = 5,192; $p = 0,023$; $df = 1$). Po Waldovih kriterijih je torej zdravljenje s sulfasalazinom statistično značilno prispevalo k nesodelovanju (Preglednica XXIX).

Preglednica XXIX. Statistični parametri logistične regresije v našem vzorcu

Razmerje obetov (RO)	95% interval zaupanja RO		p-vrednost
	Spodnja meja	Zgornja meja	
2,630	1,164	5,943	0,02

Kljub temu, da je model statistično značilen, saj vrednosti Cox&Snell R^2 (0 .012) in Nagelkerke R^2 (0.017) prikazujeta šibko povezavo med odvisno in neodvisno spremenljivko je samo zdravljenje s sulfasalazinom slab napovedni dejavnik za nesodelovanje bolnikov. Model je namreč celokupno pravilno napovedal 72,7 odstotkov bolnikov, pri čemer je bila pravilnost napovedovanja za nesodelovanje 0 odstotna, za sodelovanje pa 100 odstotna.

4.7.3.1 Napovedovanje sodelovanja v podskupini

V zgoraj opisani podskupini se je kot statistično ustrezen izkazal model, ki kot spremenljivko vsebuje zdravljenje s sulfasalazinom in DAS28. Po Waldovih kriterijih pa je le zdravljenje s sulfasalazinom kot neodvisna spremenljivka prispevala k napovedovanju nesodelovanja (Preglednica XXX).

Preglednica XXX. Statistični parametri logistične regresije v podskupini

Razmerje obetov (RO)		95% interval zaupanja RO		p-vrednost
		Spodnja meja	Zgornja meja	
Sulfasalazin	2,459	1,057	5,724	0,037
DAS28	1,198	0,997	1,441	0,054

Značilnosti modela: Hi-kvadrat = 7,560; p = 0,023; df = 2

Kljub temu, da je naš model statistično značilen, vrednosti Cox&Snell R^2 (.020) in Nagelkerke R^2 (.029) prikazujeta šibko povezavo med odvisno in neodvisnima spremenljivkama. Zdravljenje s sulfasalazinom in višje aktivnost bolezni sta torej slab napovedni dejavnik za nesodelovanje. Celokupno je model pravilno napovedal 72,1

odstotka bolnikov, pri čemer je bila pravilnost napovedovanja za nesodelovanje 2,0 odstotna, za sodelovanje pa 98,9 odstotna.

5 RAZPRAVA

5.1 Izbor vprašalnika

Ob določitvi prednosti in slabosti izbranih vprašalnikov (glej preglednico III) smo bili osredotočeni predvsem na specifične lastnosti revmatoloških bolnikov in naravo bolezni.

Glede na rezultate primerjave ožjega izbora vprašalnikov (glej poglavje 4.1., Preglednica V) smo se odločili za CQR vprašalnik. Glede na dosedanje raziskave se je pri bolnikih z RA pri ocenjevanju sodelovanja najboljše izkazal, ima visoko zanesljivost in specifičnost, bolniki pa so ga dobro sprejeli.

Poleg tega je bil edini razvit posebej za revmatološke bolnike, kar je pomembno, saj je narava tovrstnih bolezni drugačna od ostalih kroničnih bolezni. Morisky vprašalnik je bil razvit na bolnikih s hipertenzijo, za katere je značilno, da imajo povišane vrednosti krvnega tlaka, kar so tudi uporabili pri določanju kriterijske veljavnosti vprašalnika. Prav tako so pri razvoju MARS vprašalnika merili vrednosti litija v krvi. Torej so pri obeh postavili kritično mejo za določitev sodelovanja oziroma nesodelovanja na podlagi enega objektivno določenega telesnega parametra. Pri bolnikih z RA ne moremo z enim telesnim parametrom določiti diagnoze ali spremljati uspešnosti zdravljenja. Poleg tega je CQR edini pokazal dobre rezultate v primerjavi s MEMS, ki velja za »zlati standard« oziroma najboljši približek temu pri merjenju sodelovanja.

5.2 Manjkajoče vrednosti

Delež ustrezno izpolnjenih CQR vprašalnikov je bil precej velik (92%). Podatek o najpogostejše manjkajočih odgovorov na 12. in 13. vprašanje je skladen tudi z opazovanjem med izvajanjem raziskave. Bolniki so imeli namreč najpogostejše težave z razumevanjem ravno teh dveh vprašanj.

Pri HAQ vprašalniku sta bila najpogostejše manjkajoča odgovora na 17. in 19. vprašanje. Tudi pri teh dveh vprašanjih sklepamo, da je bil glavni problem nerazumevanje.

Bolniki so imeli predvsem težave z izpolnjevanjem vprašanj, ki so opisovala aktivnosti, ki jih sami ne izvajajo oziroma se z izvajanjem te aktivnosti niso znali poistovetiti. Tako je na primer ob 19. vprašanju (bolnik mora opredeliti ali lahko samostojno izstopi iz avtomobila) kar nekaj bolnikov dopisalo, da ne ve, ker ne vozi avtomobila.

5.3 Vzorec

Velikost vzorca (471 ustreznih bolnikov), ki smo ga zajeli v presečni raziskavi, je v primerjavi z doslej opravljenimi raziskavami o sodelovanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom med večjimi, saj se je velikost vzorcev v do sedaj opravljenih raziskavah gibala okoli 100 bolnikov (37).

Datuma postavitve diagnoze nismo zabeležili, so se pa bolniki opredelili v katero kategorijo glede na čas trajanja zdravljenja RA spadajo. Upoštevajoč povprečno starost našega vzorca (62 let) in trajanje zdravljenja več kot 10 let pri večini bolnikov, lahko ocenimo, da incidenčni vrh pojava simptomov RA sovpada z vrhom pojavnosti RA, in sicer med 30. in 55. letom. V literaturi je opisano, da ženske zbolevajo trikrat do štirikrat pogosteje od moških (1, 38), v našem vzorcu pa je bilo zajetih petkrat več žensk kot moških. Pri tem je zaradi narave in kratkega trajanja raziskave težko oceniti ali se populacija bolnikov z RA v Sloveniji razlikuje od svetovne.

Preglednica XXXI. Izobrazba

Izobrazba	Delež med ustrezno izpolnjenimi	Delež med polnoletnimi v RS*
Osnovnošolska ali manj	25,2%	24,8%
Srednješolska, poklicna ali gimnazijska izobrazba (maturitetna)	52,8%	55,1%
Višješolska izobrazba, bolonjski program 1. stopnje,	22,0%	20,1%

univerzitetni program ali več		
--------------------------------------	--	--

*izračunano za leto 2013 iz podatkov dostopnih na portalu SI-STAT Statističnega urada RS

Večina bolnikov poleg zdravil za RA prejema vsaj eno zdravilo, kar je skladno s tem, da bolniki z RA pogosteje zbole vajo tudi za določenimi drugimi boleznimi (srčno-žilne bolezni, malignomi) (3, 4). Podatkov o tem, zaradi katerih drugih bolezni so prejemali zdravila, nismo zbirali.

Menimo, da podatki o izobrazbi niso povsem zanesljivi, saj so kategorijo izobrazbe, v katero spadajo, izbrali samostojno, poleg tega pa se je v Republiki Sloveniji (RS) šolski sistem v preteklosti pogosto spreminjal. Slednje bi lahko privedlo do napačne izbire kategorije izobrazbe predvsem pri starejši populaciji vzorčnih bolnikov. Ob predpostavki, da je večina bolnikov kategorijo izbrala pravilno, je izobrazba bolnikov v našem vzorcu podobna kot v splošni populaciji RS (Preglednica XXXI). Po pričakovanjih nismo opazili razlik v razporeditvi RA glede na kraj bivanja, opazili pa smo, da večina bolnikov ne živi samih.

5.4 Zdravljenje RA

Dolžina in vrsta farmakološkega zdravljenja

Pri dolžini zdravljenja smo med spoloma opazili statistično razliko. Več moških je bilo v skupini s krajšim trajanjem bolezni (do 5 let) in več žensk v skupini z daljšim (več kot 10 let). Poleg tega smo zaznali statistično razliko med spoloma pri vrsti predpisanega zdravila (več moških se zdravi s sDMARD in več žensk z bDMARD).

Aktivnost bolezni

Na dan pregleda je imela večina bolnikov RA v remisiji oziroma je bila bolezen nizko aktivna. Delež bolnikov z RA v remisiji v našem vzorcu je večji od opisanega v svetovni literaturi (38), kar je, kot že omenjeno, zaradi narave naše raziskave, težko primerjati z ostalimi raziskavami. Ugotovili smo, da je med mlajšimi, bolj izobraženimi in bolniki brez zdravil zaradi drugih bolezni večji delež bolnikov z RA v remisiji. Ob tem so bolniki, ki

imajo bolj aktivno bolezen dosegli višje vrednosti HAQ, kar smo glede na literaturo tudi pričakovali (39, 40).

V literaturi so poleg naših ugotovitev (vpliv starosti, izobrazbe in števila dodatnih zdravil na aktivnost bolezni) kot napovedni dejavnik za remisijo bolezni navajali tudi spol, krajše trajanje zdravljenja RA, redno fizično aktivnost in manjše število pridruženih bolezni (38). Podatkov o specifičnih pridruženih boleznih nismo zbirali, a je število zdravil, ki jih bolnik prejema zaradi drugih bolezni, posredni pokazatelj pridruženih bolezni. Med spoloma, kategorijami trajanja zdravljenja RA, kraja bivanja, življenja v skupnosti in vrsti zdravljenja RA (sDMARD ali bDMARD) nismo zasledili statistično pomembnih razlik v deležu bolnikov z RA v remisiji. Logistične regresije z namenom ocene napovedne vrednosti opisanih spremenljivk za napovedovanje možnosti remisije RA nismo izvajali, saj to presega namen te magistrske naloge.

Funkcionalna prizadetost (HAQ-100)

Statistično smo dokazali, da so ženske v povprečju dosegle višje vrednosti pri izpolnjevanju vprašalnika HAQ oziroma imajo večjo funkcionalno prizadetost kot moški. Večja funkcionalna prizadetost je pokazatelj kroničnih okvar sklepnih struktur, ki so posledica aktivne bolezni in časa, ki je potekel od nastanka simptomov do umiritve vnetja. Podatkov o aktivnosti RA in zdravljenja le tega v preteklosti nismo zbirali, zato ocene o morebitni težje potekajoči bolezni pri ženskem spolu nismo mogli podati. Sicer smo med spoloma primerjali aktivnost bolezni, ki je bila podana na dan pregleda, ko je bolnik sodeloval v naši raziskavi, a nismo zaznali razlik. Pri tem smo ugotovili, da je ne glede na spol pri bolj aktivni bolezni vrednost HAQ-100 večja (večja funkcionalna prizadetost). Pozorni smo bili tudi na morebiten vpliv funkcionalne prizadetosti na sodelovanje, a razlik v vrednosti HAQ-100 med sodelujočimi oziroma nesodelujočimi nismo zaznali.

5.5 Sodelovanje

Sodelovanje bolnikov, ki smo ga ocenili s CQR vprašalnikom, je v našem vzorcu precej visoko (72,6%) v primerjavi s podatki v svetovni literaturi (41-43). Kot možne dejavnike, ki vplivajo na sodelovanje bolnikov z RA, so najpogosteje raziskovali vpliv starosti, spola,

trajanja zdravljenja, rase, odnosa zdravstvenega osebja do bolnika, izobrazbe, števila predpisanih zdravil, zaposlitve, etičnosti, poznavanja bolezni, cene zdravila. Večina raziskav ni dokazala vpliva katerega koli faktorja tveganja razen starosti (44-47), etničnosti (48), rase (49), možnosti telefonskega posveta z zdravstvenim osebjem (49), odnosa zdravstvenega osebja do bolnika (49), ter neželenih učinkov zdravil (50). Poleg tega ni bila povsod izvedena logistična regresija oziroma druga ustrezna metoda, ki bi podala napovedno vrednost dejavnikov.

V našem vzorcu nobena izmed demografskih značilnosti (starost, spol, izobrazba, kraj bivanja, število oseb v gospodinjstvu) ni statistično značilno vplivala na sodelovanje. Izjema so vpliv etičnosti in rase, ki ju nismo raziskovali, saj je bil pričakovan vzorec rasno in etnično homogen, ter preučevanje odnosa zdravstvenega osebja in neželenih učinkov zdravil zaradi težje izvedbe in že precej obsežne ankete nismo izvedli.

Podatki o vplivu starosti so si v literaturi precej nasprotujoči. Nekatere raziskave so namreč pokazale, da imajo mlajši bolniki boljše sodelovanje, druge ravno obratno, da imajo starejši bolniki boljše sodelovanje (44-47). Osebnop opažanje revmatologov na KO za revmatologijo, ki sicer ni podprto z raziskavo, je, da mlajši in bolj izobraženi bolniki želijo več informacij o sami bolezni in zdravljenju, ter so bolj informirani o neželenih učinkih zdravljenja. Dejstvo, da je med temi bolniki večji delež remisije, bi si lahko razložili s tem, da se, kljub večjim zahtevam po pojasnjevanju, bolj zavedajo pomena zdravljenja in so zato bolj sodelujoči, a kot že omenjeno vpliva starosti in izobrazbe na sodelovanje nismo dokazali. Najverjetneje na večji delež remisije pri mlajših in bolj izobraženih bolnikih brez dodatnih zdravil vplivajo do sedaj še nepoznani dejavniki, oziroma, da izbrana metoda sodelovanja ni pravilno ovrednotila.

Večje število pridruženih bolezni je neposredno povezano z večjim številom zdravil, ki jih posameznik prejema. Ugotovitev, da je med bolniki z večjim številom dodatnih zdravil, delež remisije manjši, bi si lahko razložili s slabšim sodelovanjem zaradi polifarmakoterapije, a povezave med polifarmakoterapijo in slabšim sodelovanjem s statistično analizo nismo dokazali.

Pozorni smo bili tudi na značilnosti zdravljenja RA (dolžina zdravljenja RA, vrsta zdravila) na sodelovanje. Izkazalo se je, da dolžina zdravljenja na sodelovanje ne vpliva. Vpliva terapevtske skupine (sDMARD, bDMARD) prav tako nismo dokazali. Ob pregledu vpliva posameznih zdravil na sodelovanje, pa smo ugotovili, da zdravljenje s sulfasalazinom statistično značilno vpliva na sodelovanje. Delež sodelujočih bolnikov, ki

so se zdravili s sulfasalazinom, je bil namreč manjši, pri čemer ni bilo razlik v deležu remisije glede na zdravljenje s sulfasalazinom. Razlog slabšega sodelovanja bolnikov, ki se zdravijo s sulfasalazinom, je najverjetneje režim zdravljenja, saj ga je med vsemi imunomodulirajočimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje RA, potrebno jemati dvakrat dnevno.

Aktivnost bolezni in sodelovanje

Predvsem nas je zanimalo ali sodelovanje bolnikov v našem vzorcu vpliva na stopnjo aktivnosti bolezni. Presenetljivo se je izkazalo, da med različnimi stopnjami aktivnosti bolezni ni statistično pomembnih razlik v sodelovanju. Manj verjetna razlaga za to ugotovitev bi lahko bila, da za umiritev vnetja pri RA ni potrebno visoko sodelovanje, oziroma da se stopnja sodelovanja, ki je potrebna, da se doseže remisija bolezni, med bolniki razlikuje. Verjetnejša razlaga je, da bolniki vprašanj/trditev niso pravilno razumeli. Ob izvedbi raziskave smo namreč opazili, da so imeli bolniki, ki za zdravljenje RA prejemajo le intravenozno zdravljenje, pri izpolnjevanju vprašalnika nemalo težav. Le-ta jih namreč sprašuje po njihovem sodelovanju pri zdravljenju RA z zdravili, o katerem ob zgolj intravenoznem zdravljenju težko govorimo. Omenjene bolnike smo v dodatni analizi nato odstranili in dobili novo podskupino bolnikov, med katerimi so imeli vsi predpisano vsaj eno zdravilo za zdravljenje RA, ki so ga jemali doma. V novi podskupini se je izkazalo, da obstaja statistično pomembna razlika v DAS28 glede na sodelovanje bolnikov, a med kategorijami stopnje aktivnosti bolezni tudi v podskupini ni bilo razlik v sodelovanju.

Sklepamo lahko, da je slabše sodelovanje povezano z višjo stopnjo bolezni, vendar pa to ni enostavno statistično opredeliti. Težava je predvsem, kako nesodelovanje ustrezno izmeriti. Na tem področju, predvsem pri RA, ni bilo izvedenih veliko raziskav. Raziskava, kjer so sodelovanje bolnikov z RA merili s pomočjo MEMS, je pokazala, da je boljše sodelovanje povezano z nižjo stopnjo aktivnosti bolezni (51).

Napovedovanje nesodelovanja

Z namenom napovedovanja, kateri bolniki imajo neustrezno sodelovanje pri zdravljenju, smo z zbranimi podatki izvedli logistično regresijo. Kot edini statistično ustrezen model se je izkazal model, ki kot edino spremenljivko vsebuje zdravljenje s sulfasalazinom. V

podskupini, ki je nastala z odstranitvijo bolnikov, ki prejemajo le intravensko zdravljenje, smo prav tako izvedli logistično regresijo, kjer smo opredelili model, ki je poleg zdravljenja s sulfasalazinom vseboval tudi DAS28. Glede na Hi-kvadrat test za oceno ustreznosti modela sta bila oba modela ustrezna, a sta imela zelo slabo napovedno vrednost. Z zbranimi in na zgoraj opisan način kategoriziranimi podatki nismo uspeli opredeliti modela, ki bi ustrezno napovedal, kateri bolnik je slabo sodelujoč. Ustrezno napovedovanje sodelovanja pri slovenskih bolnikih z RA tako ostaja problem, a hkrati izziv za nadaljnje raziskovanje.

5.6 Omejitve raziskave

Iskalni profil

S sestavljenim iskalnim profilom (glej poglavje 3.1.1) smo se omejili na določeno število člankov. Kljub velikemu številu pridobljene in s tem pregledane strokovne literature je možno, da smo spregledali morebitne že opredeljene dejavnike tveganja nesodelovanja oziroma druge pomembne podatke. Glede na velikost baze podatkov in različne terminologije na področju sodelovanja, bi bilo težko z za gotovostjo trditi, da smo z določenim iskalnim profilom zajeli vse pomembne podatke.

Izbrana metoda vrednotenja

Kljub številnim prednostim izbrane metode vrednotenja (vprašalnik), gre za samoporočanje bolnika, ki na lastno sodelovanje gleda subjektivno. Zanesljivejše bi bile bolj objektivne metode (npr. MEMS), ki zaradi visokih stroškov niso prišle v poštev. Merjenje sodelovanja z vprašalnikom ima tako za naše razmere najboljše razmerje med stroški in učinkovitostjo. Dodatno omejitev te metode predstavlja zavedanje bolnikov, da smo izvajali raziskavo, zaradi česar so lahko lažno poročali boljše sodelovanje. Zaradi etičnega kodeksa je potrebno bolnika obvestiti o izvajanju raziskave, zaradi česar se je temu težko izogniti.

Pri merjenju sodelovanja se pojavi tudi pomislek glede arbitrarno postavljene meje zadostne stopnje sodelovanja, pri kateri delimo bolnike na vodljive in nevodljive. V večini pregledane literature so izbrali mejo 80%. Izjema so predvsem raziskave pri bolnikih, ki

prejemajo antiretrovirusna zdravila za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti, kjer je meja najnižjega še sprejemljivega sodelovanja 95% (52). Pri revmatoidnem artritisu, in tudi pri ostalih kroničnih boleznih, ni natančno opredeljeno, kakšna je kritična meja sodelovanja, pod katero ni zadovoljivega učinka zdravljenja. Ugotovili so, da imajo bolniki s sodelovanjem slabšim od 80% bolj aktiven RA (51), a je možno, da bi bila razlika med skupina še večja, v kolikor bi uporabili realno kritično mejo sodelovanja.

Mejo v naši raziskavi smo izbrali na podlagi prej navedenih razlogov (glej 1.4, 3.6.1 in prilogo) 80%, izbirali pa smo med 50 in 80% saj so ti dve meji uporabili pri razvoju CQR vprašalnika.

Trajanje raziskave

Število bolnikov v našem vzorcu je glede na ostale raziskave veliko, vendar še vedno ne moremo z gotovostjo trditi, da lahko ugotovljene podatke prenesemo na celotno populacijo bolnikov z RA v Sloveniji. V času izvajanja raziskave smo podatke zbirali v dopoldanskem in popoldanskem času, zato bi večji vzorec in s tem večjo reprezentativnost dobili z daljšim izvajanjem raziskave.

Zdravljenje

Omejitev bi lahko predstavljalo dejstvo, da nismo zbirali podatkov tem, koliko časa se bolniki že zdravijo z določenim zdravilom. Polni učinek večina zdravil za zdravljenje RA se namreč pokaže v nekaj mesecih. Tako nimamo podatka, ali je bila ocena aktivnosti RA izvedena v času, ko bi moralo zdravilo že pokazati svoj učinek. Podatka nismo vključili v vprašalnik, saj se bolniki običajno svojih zdravstvenih podatkov ne spominjajo zanesljivo (53). Podatke bi tako morali posredovati zdravniki s pregledom pretekle dokumentacije, saj diplomantka ni imela dostopa do le-teh, kar pa bi bilo zaradi njihove preobremenjenosti težko izvedljivo.

Ocena zdravnika

Omejitev predstavlja tudi ocena zdravnika o sodelovanju bolnika, predvsem zaradi razlik med zdravniki samimi. Le-ti na sodelovanje svojega bolnika prav tako gledajo subjektivno in ga tudi različno strogo ocenjujejo. Zanimivo bi bilo torej izvesti raziskavo, kjer bi

različni zdravniki ocenjevali sodelovanje istega bolnika. Poleg tega zdravniki, ki so sodelovali v naši raziskavi ne opravljajo ambulantnega dela enako pogosto in imajo zato različno število bolnikov z RA, zaradi česar so pri končnem rezultatu imeli različen vpliv. To bi lahko izboljšali, če bi ovrednotili ocene in sodelovanje za vsakega zdravnika ločeno, vendar zaradi obsega raziskave tega nismo izvedli.

6 SKLEP

Ugotovili smo, da imajo v Sloveniji mlajši in bolj izobraženi bolniki brez zdravil zaradi drugih bolezni večjo možnost za remisijo, a med njimi nismo uspeli dokazati boljšega sodelovanja. Kljub temu smo uspeli dokazati, da je merjenje sodelovanja s CQR ustrezna metoda, saj so imeli nesodelujoči bolniki višjo aktivnost bolezni. Zato menimo, da bi bilo smiselno uporabiti vprašalnik pri starejših bolnikih s srednje ali visoko aktivno boleznijo, ki poleg zdravil za RA prejemajo tudi zdravila zaradi drugih bolezni. Pri taki skupini bolnikov je najverjetneje uvedba sulfasalazina neustrezna, saj le to poveča možnost za slabo sodelovanje.

Z izbrano metodo smo ugotovili, da je sodelovanje pri zdravljenju z zdravili slovenskih bolnikov z RA dokaj visoko. Po pričakovanjih smo zavrgli vpliv demografskih in osebnih vplivov na sodelovanje, a hkrati odkrili in dokazali povezavo sodelovanja z uporabo sulfasalazina in posledično nakazali na možnost vpliva kompleksnosti zdravljenja na sodelovanje. Glede na te rezultate se nam zdi smiselno, da bi se v prihodnosti osredotočili na bolnike, ki prejemajo sulfasalazin in pri njih podrobneje raziskati vpliv kompleksnejšega zdravljenja.

7 LITERATURA

1. Tomšič M, Praprotnik S, et al. Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika: Revma.net; 2012.
2. Harris ED, Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. The New England journal of medicine. 1990 May 3;322(18):1277-89.
3. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. Rheumatology. 2007 Feb;46(2):350-7.
4. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. The Journal of rheumatology. 1998 Jun;25(6):1072-7.
5. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmunity reviews. 2005 Mar;4(3):130-6.
6. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 1987 Nov;30(11):1205-13.
7. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1996 Feb;55(2):94-8.
8. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, Ronnelid J, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AH, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. American journal of human genetics. 2007 May;80(5):867-75.
9. Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. Current opinion in immunology. 2006 Dec;18(6):650-5.

10. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(4):R133.
11. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, Andoljšek D, et al. *Interna medicina: Littera picta*; 2011.
12. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2007 Jan;66(1):34-45.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Sep;62(9):2569-81.
14. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013 Oct 25.
15. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1995 Jan;38(1):44-8.
16. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1711-23.
17. Štrukelj B, Kos J, Bozovičar K, Bratkovič T, Lunder M, Glavač I, et al. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine: Slovensko farmacevtsko društvo*; 2007.
18. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients

with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 Jan;69(1):88-96.

19. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012 Mar;71(3):374-7.

20. Janssen Research & Development L. A Study of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab (STELARA) and CNTO 1959 Administered Under the Skin of Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Despite Existing Methotrexate Therapy: *clinicaltrials.com*; 2014 [updated 15.5.2014; cited 2014 13.10.]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01645280?term=%22ustekinumab%22+AND+%22rheumato id+arthritis+%22&rank=1>.

21. Treharne GJ, Lyons AC, Hale ED, Douglas KM, Kitas GD. 'Compliance' is futile but is 'concordance' between rheumatology patients and health professionals attainable? *Rheumatology*. 2006 Jan;45(1):1-5.

22. Sabat e E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003.

23. Bemt B, Zwikker-de Jong H, Ende C. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. 2012.

24. Humar M, Korbar J , Obreza A. Farmaceutski terminolo ki slovar: Zalo ba ZRC; 2011.

25. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Current medical research and opinion*. 2009 Sep;25(9):2303-10.

26. Sackett D, Gibson E, Wayne Taylor D, Brian Haynes R, Hackett B, Roberts R, et al. RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF STRATEGIES FOR IMPROVING

MEDICATION COMPLIANCE IN PRIMARY HYPERTENSION. *The Lancet*. 1975;305(7918):1205-7.

27. de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, van der Linden S. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2469-75.

28. de Klerk E, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2635-41.

29. Salt E, Hall L, Peden AR, Home R. Psychometric properties of three medication adherence scales in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of nursing measurement*. 2012;20(1):59-72.

30. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986 Jan;24(1):67-74.

31. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophrenia research*. 2008 Mar;100(1-3):53-9.

32. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia research*. 2000 May 5;42(3):241-7.

33. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis care & research*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S4-13.

34. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of clinical hypertension*. 2008 May;10(5):348-54.

35. Petrie A, Sabin C. Medical Statistics at a Glance: Wiley; 2009.
36. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin PF, et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *Journal of clinical hypertension*. 2012 Jul;14(7):429-34.
37. Harrold LR, Andrade SE. Medication adherence of patients with selected rheumatic conditions: a systematic review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009 Apr;38(5):396-402.
38. Sokka T, Hetland ML, Makinen H, Kautiainen H, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis and rheumatism*. 2008 Sep;58(9):2642-51.
39. Boyd TA, Bonner A, Thorne C, Boire G, Hitchon C, Haraoui BP, et al. The Relationship Between Function and Disease Activity as Measured by the HAQ and DAS28 Varies Over Time and by Rheumatoid Factor Status in Early Inflammatory Arthritis (EIA). Results from the CATCH Cohort. *The open rheumatology journal*. 2013;7:58-63.
40. van der Kooi E, Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, Kerstens PJ, van der Lubbe PA, Westedt ML, et al. A decrease in disease activity score (DAS) level is associated with a decrease in health assessment questionnaire (HAQ) score, independent of follow-up duration, during 5 years of tightly controlled treatment: results from the BeSt study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Jan;70(1):168-71.
41. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *The American journal of managed care*. 2003 Oct;9(6 Suppl):S136-43.
42. de Klerk E, van der Heijde D, Landewe R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):44-54.
43. Viller F, Guillemin F, Briancon S, Moum T, Suurmeijer T, van den Heuvel W. Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: a 3 year longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999 Oct;26(10):2114-22.

44. Contreras-Yanez I, Ponce De Leon S, Cabiedes J, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *The American journal of the medical sciences*. 2010 Oct;340(4):282-90.
45. van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, Benraad B, Hekster YA, van Riel PL, van Lankveld W. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2164-70.
46. Tuncay R, Eksioglu E, Cakir B, Gurcay E, Cakci A. Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2007 Jun;27(8):743-6.
47. Park DC, Hertzog C, Leventhal H, Morrell RW, Leventhal E, Birchmore D, et al. Medication adherence in rheumatoid arthritis patients: older is wiser. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999 Feb;47(2):172-83.
48. Salt E, Frazier SK. Predictors of Medication Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drug development research*. 2011 Dec;72(8):756-63.
49. Quinlan P, Price KO, Magid SK, Lyman S, Mandl LA, Stone PW. The relationship among health literacy, health knowledge, and adherence to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*. 2013 Feb;9(1):42-9.
50. Muller R, Kallikorm R, Polluste K, Lember M. Compliance with treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2012 Oct;32(10):3131-5.
51. Waimann CA, Marengo MF, de Achaval S, Cox VL, Garcia-Gonzalez A, Reveille JD, et al. Electronic monitoring of oral therapies in ethnically diverse and economically disadvantaged patients with rheumatoid arthritis: consequences of low adherence. *Arthritis and rheumatism*. 2013 Jun;65(6):1421-9.
52. Abaasa AM, Todd J, Ekoru K, Kalyango JN, Levin J, Odeke E, et al. Good adherence to HAART and improved survival in a community HIV/AIDS treatment and care

programme: the experience of The AIDS Support Organization (TASO), Kampala, Uganda. BMC health services research. 2008;8:241.

53. Kessels RP. Patients' memory for medical information. Journal of the Royal Society of Medicine. 2003 May;96(5):219-22.

8 PRILOGA

1. MANJKAJOČI PODATKI

V celotnem vzorcu smo imeli od vseh sodelujočih podatek o spolu. Med naslednjimi spremenljivkami navajamo število manjkajočih podatkov:

- starost-6
- izobrazba-7
- dolgotrajnost zdravljenja-6
- število zdravil zaradi drugih bolezni-6
- bivanje v skupnosti-6
- kraj bivanja-6
- zdravila, ki jih prejema zaradi revmatoidnega artritisa-6

Tudi odgovori na vprašalnika CQR in HAQ niso bili popolni. Prvega je ustrezno izpolnilo 434, slednjega pa 445 bolnikov. V preglednici I je prikazano število manjkajočih odgovorov na posamezno vprašanje CQR in HAQ vprašalnika.

Preglednica I. Manjkajoče vrednosti posameznih odgovorov na CQR in HAQ vprašalnik

CQR1	15	HAQ1	8
CQR2	14	HAQ2	8
CQR3	19	HAQ3	8
CQR4	16	HAQ4	9
CQR5	16	HAQ5	8
CQR6	15	HAQ6	9
CQR7	15	HAQ7	8
CQR8	20	HAQ8	9
CQR9	18	HAQ9	9
CQR10	16	HAQ10	8
CQR11	17	HAQ11	11
CQR12	23	HAQ12	9
CQR13	23	HAQ13	8
CQR14	22	HAQ14	8
CQR15	16	HAQ15	9
CQR16	20	HAQ16	13
CQR17	16	HAQ17	14
CQR18	21	HAQ18	12
CQR19	21	HAQ19	14
		HAQ20	12

A	12
B	13
C	12
D	14

2. PODATKI O SODELOVANJU V PODKSUPINI GLEDE NA POSAMEZNE KATEGORIJE SPREMENLJIVK

Povprečna starost (SD; razpon) je bila v skupni sodelujočih 62 let (12; 26-90) in nesodelujočih 63 let (12;24-87).

Preglednica II. Sodelovanje glede na demografske značilnosti

Demografske značilnosti		Frekvenca in delež sodelujočih v posamezni kategoriji demografskih značilnosti	p-vrednost*
Spol	Moški	48 (69,6%)	0,596
	Ženska	224 (72,7%)	
Izobrazba	osnovnošolska ali manj	66 (67,3%)	0,217
	srednješolska, poklicna ali gimnazijska izobrazba (maturitetna)	150 (76,1%)	
	višješolska izobrazba, bolonjski program 1. stopnje, univerzitetni program ali več	56 (69,1%)	
Število dodatnih zdravil	brez dodatnih zdravil	66 (73,3%)	0,134
	1-3 dodatna zdravila	111 (70,7%)	
	4-6 dodatnih zdravil	76 (78,4%)	
	7 ali več dodatnih	19 (57,6%)	

	zdravil		
Življenje v skupnosti	živijo sami	59 (72,8%)	0,876
	ne živijo sami	213 (72,0%)	
Kraj bivanja	na podeželju	95 (73,6%)	0,716
	manjše mesto	98 (73,1%)	
	večje mesto	79 (69,3%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Preglednica III. Sodelovanje glede na trajanje zdravljenja RA

Dolžina zdravljenja	Frekvenca in delež sodelujočih v posameznem razredu	p-vrednost*
manj kot 5 let	93 (75,0%)	0,654
6-10 let	45 (69,2%)	
več kot 10 let	134 (71,3%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Preglednica IV. Sodelovanje glede na vrsto zdravljenja RA

Vrsta farmakološkega zdravljenja	Frekvenca in delež sodelujočih v posameznem razredu	p-vrednost*
sDMARD	153 (69,9%)	0,507
bDMARD-monoterapija	15 (75,0%)	
bDMARD-kombinacija	104 (75,4%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Preglednica V. Sodelovanje glede na stopnjo aktivnosti bolezni

Stopnja aktivnosti bolezni	Frekvenca in delež sodelujočih v posamezni kategoriji	p-vrednost*
Remisija bolezni	115 (77,2%)	0,348
Nizko aktivna bolezen	56 (69,1%)	
Srednje aktivna bolezen	79 (70,5%)	
Visoko aktivna bolezen	20 (64,5%)	

*p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

3. RAZLAGA INTERPRETACIJE CQR IN HAQ VPRAŠALNIKA

CQR vprašalnik

Vprašanja CQR-vprašalnika se točkujejo po 4-stopenjski Likertovi lestvici. Določena vprašanja so podana z nikalnimi trditvami, zaradi česar jih je potrebno pred analizo prekodirati (1 v 4, 2 v 3, 3 v 2 in 4 v 1). Pri prvi validaciji vprašalnika so razvili formulo (ang. CQR-score), ki se izračuna z vsoto odgovorov na posamezna vprašanja/trditve, od vsote se nato odšteje 19 in deli z 0,57. Tako dobimo vrednost na lestvici od 0 do 100, pri čemer višja vrednost predstavlja boljše sodelovanje. Ta formula se je kasneje izkazala kot neustrezna za vrednotenje sodelovanja bolnikov z RA.

Druga validacija je bila izvedena s pomočjo MEMS, pri kateri so s pomočjo regresije opredelili moč posameznega vprašanja. Kot smo opisali že v uvodu (glej podpoglavje 1.4.1), so podali več formul. V naši raziskavi smo uporabili formulo, ki oceni ali je bolnik v 80 odstotkih sodelujoč ali ne.

HAQ vprašalnik

HAQ-100 se izračuna tako, da se sešteje vrednosti vseh vprašanj. Navedena Likertova lestvica zajema vrednosti od 0 (pomeni brez vseh težav) do 4 (pomeni ne zmorem). Vsoto vseh odgovorov se nato deli z 20, s čimer dobimo povprečno vrednost odgovorov (od 0 do 4), ki jo nato pomnožimo s 25. Vrednost, ki jo dobimo, predstavlja indeks funkcionalne prizadetosti bolnika na lestvici od 0 do 100, pri čimer 0 pomeni, da bolnik ni prizadet, 100 pa pomeni hudo prizadetost. K izračunu prispevajo tudi odgovori na vprašanja o pripomočkih (A.-D.):

- V primeru, da bolnik na odgovor A. odgovori z DA, potem se odgovori na 8., 9. in 18. vprašanje ovrednoti s 3, v kolikor je bila prvotna izbrana vrednost vprašanja manjša od 3, sicer se upošteva prvotni odgovor.
- V primeru, da bolnik na odgovor B. odgovori z DA, potem se odgovora na 3. in 12. vprašanje ovrednoti s 3, v kolikor je bila prvotna izbrana vrednost vprašanja manjša od 3, sicer se upošteva prvotni odgovor.
- V primeru, da bolnik na odgovor C. odgovori z DA, potem se odgovor na 1. vprašanje ovrednoti s 3, v kolikor je bila prvotna izbrana vrednost vprašanja manjša od 3, sicer se upošteva prvotni odgovor.
- V primeru, da bolnik na odgovor D. odgovori z DA, potem se odgovor na 13. vprašanje ovrednoti s 3, v kolikor je bila prvotna izbrana vrednost vprašanja manjša od 3, sicer se upošteva prvotni odgovor.

Odgovor na vprašanje o bolnikovi dejavnosti se točkuje od 0 (sploh ne) do 4 (v celoti), torej v obratnem vrstnem redu, kot si možni odgovori sledijo v vprašalniku. Odgovore na oceno bolečin in zdravja se poda, kot jih navede bolnik.

4. SODELOVANJE GLEDE NA VRSTO DMARD

Preglednica VI. Sodelovanje glede na vrsto DMARD

		Celotni vzorec		Podskupina*	
Vrsta DMARD		Frekvenca in delež sodelujočih v posamezni kategoriji	p-vrednost**	Frekvenca in delež sodelujočih v posamezni kategoriji	p-vrednost**
Klorokin	Ne prejema	299 (73,1%)	0,491	256 (72,5%)	0,536
	Prejema	16 (66,7%)		16 (66,7%)	
Leflunomid	Ne prejema	259 (71,5%)	0,205	216 (70,6%)	0,161
	Prejema	56 (78,9%)		56 (78,9%)	
Metilprednizolon	Ne prejema	215 (74,4%)	0,276	172 (73,8%)	0,357
	Prejema	100 (69,4%)		100 (69,4%)	
Metotreksat	Ne prejema	154 (72,3%)	0,837	111 (70,7%)	0,596
	Prejema	161 (73,2%)		161 (73,2%)	
parenteralno zlato	Ne prejema	312 (72,6%)	0,287	269 (71,9%)	0,280
	Prejema	3 (100%)		3 (100%)	
sulfasalazin	Ne prejema	302 (74,0%)	0,016	259 (73,6%)	0,020
	Prejema	13 (52,0%)		13 (52,0%)	
Takrolimus	Ne prejema	314 (72,7%)	0,540	271 (72,1%)	0,534
	Prejema	1 (100%)		1 (100%)	

Adalimumab	Ne prejema	288 (72,2%)	0,363	245 (71,4%)	0,322
	Prejema	27 (79,4%)		27 (79,4%)	
certolizumab pegol	Ne prejema	304 (72,4%)	0,329	261 (71,7%)	0,307
	Prejema	11 (84,6%)		11 (84,6%)	
Etanercept	Ne prejema	284 (72,3%)	0,479	241 (71,5%)	0,425
	Prejema	31 (77,5%)		31 (77,5%)	
Golimumab	Ne prejema	310 (72,6%)	0,558	267 (72,0%)	0,538
	Prejema	5 (83,3%)		5 (83,3%)	
Infliksimab	Ne prejema	311 (73,2%)	0,145	268 (72,4%)	0,371
	Prejema	4 (50%)		4 (57,1%)	
Rituksimab	Ne prejema	292 (73,2%)	0,486	258 (72,9%)	0,213
	Prejema	23 (67,6%)		14 (60,9%)	
Tocilizumab	Ne prejema	255 (71,8%)	0,360	245 (71,6%)	0,489
	Prejema	60 (76,9%)		27 (77,1%)	

*podskupina, ki je nastala z odstranitvijo bolnikov, ki se zdravijo izključno z intravenozno aplikacijo zdravila

**p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

5. REMISIJA RA GLEDE NA OSTALE DEJAVNIKE

Preglednica VII. Povprečna starost glede na stopnjo aktivnosti bolezni v podskupini*

Stopnja aktivnosti bolezni	Povprečna starost v letih	SD	Razpon	p-vrednost**
Remisija bolezni	60	12	24-84	0,161

Nizko aktivna bolezen	64	13	28-86	
Srednje aktivna bolezen	63	12	30-90	
Visoko aktivna bolezen	64	9	46-79	

*podskupina, ki je nastala z odstranitvijo bolnikov, ki se zdravijo izključno z intravenozno aplikacijo zdravila

**Kruskal-Wallis test

Preglednica VIII. Delež bolnikov z remisijo RA glede na demografske značilnosti

		Celotni vzorec		Podskupina*	
Demografske značilnosti		Delež bolnikov z remisijo RA znotraj demografske značilnosti	p-vrednost**	Delež bolnikov z remisijo RA znotraj demografske značilnosti	p-vrednost**
Spol	Moški	41,6%	0,198	38,4%	0,192
	Ženska	40,2%		38,9%	
Izobrazba	osnovnošolska ali manj	31,0%	0,027	31,8%	0,119
	srednješolska, poklicna ali gimnazijska izobrazba (maturitetna)	40,2%		38,9%	
	višješolska izobrazba, bolonjski	52%		48,8%	

	program 1. stopnje, univerzitetni program ali več				
Število dodatnih zdravil	brez dodatnih zdravil	51,0%	0,020	48,9%	0,054
	1-3 dodatna zdravila	41,3%		40,4%	
	4-6 dodatnih zdravil	36,1%		33,3%	
	7 ali več dodatnih zdravil	23,3%		23,7%	
Življenje v skupnosti	živijo sami	35,8%	0,654	36,2%	0,855
	ne živijo sami	41,9%		39,8%	
Kraj bivanja	na podeželju	41,6%	0,619	40,1%	0,448
	manjše mesto	35,8%		33,8%	
	večje mesto	44,8%		44,0%	

*podskupina, ki je nastala z odstranitvijo bolnikov, ki se zdravijo izključno z intravenozno aplikacijo zdravila

**p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Preglednica IX. Delež bolnikov z remisijo bolezni glede na trajanje zdravljenja RA

	Celotni vzorec	Podskupina*
--	-----------------------	--------------------

Trajanje bolezni	Delež bolnikov z remisijo RA	p-vrednost**	Delež bolnikov z remisijo RA	p-vrednost**
do 5let	43,7%	0,550	44,1%	0,382
6-10 let	41,9%		33,8%	
Več kot 10 let	38,1%		37,6%	

*podskupina, ki je nastala z odstranitvijo bolnikov, ki se zdravijo izključno z intravenozno aplikacijo zdravila

**p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom

Preglednica X. Remisija glede na vrsto zdravljenja RA

	Celotni vzorec		Podskupina*	
Vrsta DMARD	Delež bolnikov z remisijo RA	p-vrednost**	Delež bolnikov z remisijo RA	p-vrednost**
sDMARD	38,2%	p = 0,443	38,2%	0,680
bDMARD-monoterapija	50,0%		47,6%	
bDMARD-kombinacija	38,9%		38,9%	

*podskupina, ki je nastala z odstranitvijo bolnikov, ki se zdravijo izključno z intravenozno aplikacijo zdravila

**p-vrednosti so izračunane s Hi-kvadrat testom