

LEDDEGIGT –
medicinsk teknologivurdering
af diagnostik og behandling

Leddegigt – medicinsk teknologivurdering af diagnostik og behandling

Udarbejdet af en projektgruppe i Sundhedsstyrelsen,
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Udgiver: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og
Medicinsk Teknologivurdering
Ansvarlig institution: Sundhedsstyrelsen
© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2002
Design: 1508.DK A/S
Tryk: Arco Grafisk

Distribution: J.H. Schultz Grafisk A/S

Emneord: leddegigt, reumatoid artrit, diagnostik, behandling, medicinsk teknologivurdering, MTV, TNF-alfa hæmmere, visitation, gigtmidler, reumakirurgi, fysioterapi, ergoterapi.

Sprog: Dansk med engelsk resumé

Pris: 100 kr. (inkl. moms)
URL; <http://www.cemtv.dk>
Version: 1,0
Versionsdato: 20. december 2002
Format: pdf, html
ISBN trykt udgave 87-91232-54-6
ISBN elektronisk udgave 87-91232-55-4
ISSN trykt udgave 1601-5851
ISSN elektronisk udgave 1601-586X

Denne rapport citeres således:
Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Leddegigt – medicinsk teknologivurdering af diagnostik og behandling
Medicinsk Teknologivurdering 2002; 4(2)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering
Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:
Sundhedsstyrelsen,
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00
E-mail cemtv@sst.dk
Hjemmeside www.cemtv.dk

Publikationen kan hentes og bestilles på www.cemtv.dk eller bestilles hos J.H. Schultz
Information A/S, Albertslund, tlf. 43 63 23 00, e-mail schultz@schultz.dk

Forord

Leddegigt er en alvorlig kronisk sygdom, præget af smerter og hævelser i mange led og gradvis fremadskridende leddestruktion. Det skønnes, at ca. 35.000 personer er ramt af sygdommen, og leddegigt udgør således et væsentligt sundhedsproblem i den danske befolkning.

Behandlingen af sygdommen omfatter en række medicinske og kirurgiske behandlingsformer samt genoptræning og patientundervisning. Den traditionelle medicinske behandling kan afhjælpe patienternes symptomer, men ikke standse sygdommen. På den baggrund har fremkomsten af nye lægemidler, de såkaldte TNF-alfa hæmmende præparater, vagt opsig, idet de helt eller delvist kan blokere ledskadeudviklingen.

De nye lægemidlers fremkomst var anledning til, at der blev iværksat en medicinsk teknologivurdering på området i regi af Centret for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV). Overvejelser over projektetdesignet resulterede i, at der blev valgt en bred MTV-tilgang med systematiske vurderinger af tidlig diagnostik og medicinsk behandling af leddegigt samt en status over ikke-medikamentelle behandlingsmetoders effekt. Resultaterne præsenteres i denne rapport. Rapporten har gennemgået peer review ved eksperterne skandinaviske reviewere.

Hensigten med rapporten er, at den kan indgå i beslutningsgrundlagene i forbindelse med stillingtagen til, hvordan de nye lægemidler skal anvendes. Det gælder både i forhold til den aktuelle medicinske gigtbehandling og det øvrige behandlingssystem samt organiseringen af behandlingsområdet i Danmark. Uanset den hastige udvikling på området håber CEMTV, at rapporten også på længere sigt kan være med til at definere rammerne for de diskussioner, der måtte komme, når de næste generationer af behandlingsteknologier ser dagens lys.

Rapporten henvender sig til politiske og administrative beslutningstagere i sundhedsvæsenet, men ikke mindst til faglige beslutningstagere i såvel den primære som den sekundære sundhedssektor.

Centret vil gerne takke alle projektgruppedeltagere samt andre, der har bidraget til rapporten, for det store arbejde, der er udført.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
December 2002*

*Finn Børlum Kristenesen
Centerchef*

Projektgruppen

Redaktionsgruppen:

Karine Bech
Formand for
projektgruppen
Centerchef, dr.med.
Medicinsk Center
H:S Hvidovre Hospital
Udpeget af Center for
Evaluering og MTV

Lis Smedegaard Andersen
Faglig sekretær for
projektgruppen
1. reservelæge, ph.d.
Kong Chr. X's Gighospital,
Gråsten
Udpeget af Dansk
Reumatologisk Selskab

Mette Lange
(fra 31.03.01)
Specialkonsulent,
cand.polit.
Center for Evaluering og
MTV

Helga Sigmund
(fra 01.03.02)
Specialkonsulent,
cand.techn.soc.
Center for Evaluering og
MTV

Projektgruppen i øvrigt:

Valborg Andersen
(indtil 30.04.01)
Socialrådgiver
Gigtforeningen.
Udpeget af Gigtforeningen

Karin Angermann
Socialrådgiver
Roskilde Amts Sygehus
i Køge
Udpeget af Socialrådgiver-
foreningen

Ketty Bager
Oversygeplejerske
Reumatologisk afdeling
Århus Universitetshospital
Udpeget af Dansk
Sygeplejeråd

Olaf Corry
(fra 01.01.2001 til 31.01.02)
Fuldmægtig,
cand.scient.pol.
Center for Evaluering og
MTV

Lene Gram Herborg
Ergoterapeut
Kong Chr. X's Gighospital,
Gråsten
Udpeget af Ergoterapeut-
foreningen

Claus Munk Jensen
(fra 03.07.01)
Adm. overlæge
Ortopædkirurgisk
afdeling T
Københavns Amts Sygehus
i Herlev

Kim Hørslev-Petersen
Administrerende overlæge,
dr.med.
Kong Chr. X's Gighospital,
Gråsten
Udpeget af Dansk
Reumatologisk Selskab

Malene Fabricius Jensen
Informationspecialist
Center for Evaluering og
MTV

Peter Junker
Overlæge
professor, dr.med.
Medicinsk afdeling C,
Reumatologisk sektion
Odense Universitets-
hospital
Udpeget af Dansk
Reumatologisk Selskab

Knud Juel
Seniorforsker,
cand.stat., ph.d.
Statens Institut for
Folkesundhed

Kirsten Leth
Alment praktiserende læge
Århus
Udpeget af Dansk Selskab
for Almen Medicin

Pia Bruun Madsen
(fra 16.08.01)
Vicecenterchef, MPM
Diagnostisk Center
Sygehus Vestsjælland
(samt fra projektstart til
31.03.01 som konsulent i
Center for Evaluering og
MTV)

Camilla Palmhøj Nielsen
(indtil 31.08.2000)
Fuldmægtig,
cand.scient.pol.
Center for Evaluering og
MTV

Jens Erik Olsen
indtil (16.08.01)
Stabschef, cand.polit.
Psykiatrisk Center
Sygehus Vestsjælland
Nykøbing Sjælland

Jutta de Place
(fra 01.05.01)
Socialrådgiver
Gigtforeningen
Udpeget af Gigtforeningen

Jan Pødenphant
Overlæge, dr.med.
Medicinsk afdeling E,
Reumatologisk sektion
Københavns Amts Sygehus
i Herlev
Udpeget af Dansk
Reumatologisk Selskab

Jens Ole Rasmussen
Overfysioterapeut
Dronning Alexandrines
Gigtsanatorium Middelfart
Udpeget af Danske
Fysioterapeuter

Henrik Skjødt
Overlæge, ph.d.
Reumatologisk klinik
H:S Hvidovre Hospital
Udpeget af Dansk
Reumatologisk Selskab

**Kristian Stengaard-
Pedersen**
Overlæge,
professor, dr.med.
Reumatologisk afdeling
Århus Universitetshospital
Udpeget af Dansk
Reumatologisk Selskab

Jan Sørensen
Sundhedsøkonom,
cand.polit.
Center for Anvendt
Sundhedstjenesteforskning
(CAST), Syddansk
Universitet, Odense

Carsten Tørholm
(indtil 10.08.01)
Administrerende overlæge,
dr.med.
Kirurgisk afd., Københavns
Amts Sygehus i Gentofte
Udpeget af Dansk Selskab
for Reumakirurgi

Henrik Vinterberg
Praktiserende speciallæge
i reumatologi
København
Udpeget af Foreningen af
Praktiserende Speciallæger

Indhold

| | | | |
|---|------------|--|--|
| Sammenfatning og konklusioner | 11 | | |
| Summary and conclusions | 23 | | |
| Læsevejledning og ordliste | 37 | | |
| 1 Indledning | 42 | | |
| 1.1 Baggrund for projektet | 42 | | |
| 1.2 Formål | 43 | | |
| 1.3 Projekt- og undergruppesammensætning | 45 | | |
| 1.4 Om metode | 46 | | |
| 1.5 Hvad er leddegigt? | 47 | | |
| Litteratur | 50 | | |
| Del 1: MTV af tidlig diagnostik og medikamentel behandling | | | |
| 2 Tidlig visitation og diagnostik | 53 | | |
| 2.1 Fordele ved tidlig behandling | 53 | | |
| 2.2 Diagnostik af tidlig leddegigt | 54 | | |
| 2.3 Tilrettelæggelse af udredning og tidlig behandling | 56 | | |
| 2.4 Sammenfatning | 60 | | |
| Litteratur | 61 | | |
| 3 Medikamentel behandling | 66 | | |
| 3.1 Behandling med gigtmidler – praktiske aspekter | 66 | | |
| 3.1.1 Gigtmidlernes karakteristiske egenskaber | 68 | | |
| 3.2 Evidens for effekt af langsomtvirkende gigtmidler | 69 | | |
| 3.2.1 Enkeltstofbehandling | 69 | | |
| 3.2.2 Kombinationsbehandling | 73 | | |
| 3.2.3 Konklusion vedrørende enkeltstof- og kombinationsbehandling | 73 | | |
| 3.3 Evidens for effekt af TNF-alfa hæmmende lægemidler | 74 | | |
| 3.3.1 Effekt af TNF-alfa hæmmende lægemidler sammenlignet med uvirksom medicin | 74 | | |
| 3.3.2 Sammenligning af TNF-alfa hæmmende lægemidler med langsomtvirkende gigtmidler | 75 | | |
| 3.3.3 Bivirkninger ved TNF-alfa hæmmende behandling | 76 | | |
| 3.3.4 Konklusioner vedrørende TNF-alfa hæmmende lægemidler | 76 | | |
| 3.4 Tre modeller for medikamentel behandling | 77 | | |
| 3.5 Diskussion af modellerne | 80 | | |
| 3.6 Sammenfatning | 81 | | |
| Litteratur | 84 | | |
| 4 Patientaspektet | 92 | | |
| 4.1 Hvordan påvirkes patienten af sin sygdom? | 92 | | |
| 4.2 Modellerne i patientperspektiv | 96 | | |
| 4.3 Sammenfatning | 97 | | |
| Litteratur | 98 | | |
| 5 Organisation | 100 | | |
| 5.1 Den reumatologiske speciallægekapaцитet | 100 | | |
| 5.2 Struktur og ventetider | 101 | | |
| 5.3 Organisatoriske aspekter ved tidlig visitation og diagnostik | 103 | | |
| 5.4 Modeller i organisatorisk perspektiv | 103 | | |
| 5.5 Sammenfatning | 105 | | |
| Litteratur | 107 | | |
| 6 Sundhedsøkonomiske overvejelser | 108 | | |
| 6.1 Sundhedsvæsenets omkostninger til behandling af leddegigt | 108 | | |
| 6.1.1 Skønsmæssig vurdering af omkostninger | 109 | | |
| 6.1.2 Diskussion af omkostningsvurderingen | 112 | | |
| 6.2 Driftsøkonomiske konsekvenser af tidlig visitation og diagnostik | 113 | | |
| 6.2.1 Modellen | 114 | | |
| 6.2.2 Beregninger af omkostninger | 116 | | |
| 6.2.3 Implementeringsomkostninger | 118 | | |
| 6.2.4 Diskussion af beregninger | 118 | | |
| 6.3 Sundhedsøkonomiske studier af TNF-alfa hæmmende behandling | 119 | | |
| 6.4 Driftsøkonomisk vurdering af behandling med TNF-alfa hæmmere | 121 | | |
| 6.4.1 Behandling med infliximab i kombination med methotrexat | 121 | | |
| 6.4.2 Behandling med etanercept | 123 | | |
| 6.4.3 Diskussion af beregninger | 125 | | |
| 6.5 Økonomiske konsekvenser af model B og C | 127 | | |
| 6.5.1 Model B | 128 | | |
| 6.5.2 Model C | 128 | | |
| 6.5.3 Grundlæggende antagelser | 128 | | |
| 6.5.4 Økonomiske konsekvenser af model B | 130 | | |
| 6.5.5 Økonomiske konsekvenser af model C | 131 | | |
| 6.5.6 Diskussion af beregninger | 134 | | |
| 6.6 Sammenfatning | 134 | | |
| Litteratur | 136 | | |
| 7 Samlet vurdering af tidlig diagnostik og medikamentel behandling | 138 | | |

Del II: Ikke-medikamentel behandling – status over evidens for effekt

| | | |
|-----------|--|------------|
| 8 | Reumakirurgi | 147 |
| 8.1 | Effekt af kirurgisk behandling | 147 |
| 8.2 | Sammenfatning | 153 |
| | Litteratur | 154 |
| 9 | Fysioterapi | 159 |
| 9.1 | Effekt af fysioterapeutiske behandlingsmetoder | 159 |
| 9.2 | Sammenfatning | 162 |
| | Litteratur | 163 |
| 10 | Ergoterapi | 166 |
| 10.1 | Effekten af ergoterapeutiske behandlingsmetoder | 166 |
| 10.2 | Sammenfatning | 169 |
| | Litteratur | 170 |
| 11 | Patientundervisning og psykologisk behandling | 171 |
| 11.1 | Effekt af patientundervisning | 171 |
| 11.2 | Psykologisk behandling | 172 |
| 11.3 | Sammenfatning | 172 |
| | Litteratur | 173 |

Bilag

| | | |
|----------|--|-----|
| Bilag 1: | De enkelte arbejdsgrupperes litteratursøgninger (kap. 1) | 177 |
| Bilag 2: | Evidensgraderingsskema – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (kap. 1) | 186 |
| Bilag 3: | Klassifikationskriterier for leddegigt (kap. 1) | 188 |
| Bilag 4: | Smertestillende midler, milde smertestillende og betændelsesdæmpende gigtmidler og binyrebarkhormoner (kap. 3) | 189 |
| Bilag 5: | Beskrivelse af model A, B og C og definition af behandlingssvigt (kap. 3) | 193 |
| Bilag 6: | Anvendte enhedsomkostninger i de sundhedsøkonomiske konsekvensberegninger (kap. 6) | 196 |
| Bilag 7: | Grafer for patientstrømme i behandlingsmodel B og C (kap. 6) | 197 |

Sammenfatning og konklusioner
Summary and conclusions
Læsevejledning og ordliste
Indledning

Sammenfatning og konklusioner

Leddegigt er en kronisk sygdom, der trods behandling er præget af ledsmerter, ledhævelser og gradvist fremadskridende leddestruktion, der fører til funktionstab og invaliditet. Desuden har leddegigtpatienten en øget sygelighed og dødelighed af andre årsager end selve ledsygdommen. I behandlingen af leddegigt indgår medikamentel behandling, reumakirurgi, fysio- og ergoterapi, psykologisk behandling og patientundervisning.

Leddegigt kan ikke helbredes, men sygdomsaktiviteten kan hos de fleste patienter mindskes med den traditionelle behandling med langsomtvirkende gigtmidler, og enkelte af disse er i stand til at hæmme, men ikke forhindre udviklingen af leddestruktioner. Hos en mindre andel af patienterne kan der imidlertid ikke opnås tilfredsstillende kontrol af sygdomsaktiviteten, og behandlingsmulighederne for denne gruppe har indtil for nylig været begrænsede. Fremkomsten af en ny type biologiske gigtmidler, de såkaldte TNF-alfa hæmmende lægemidler, ændrer dette billede.

Rapportens hovedkonklusioner

På baggrund af en medicinsk teknologivurdering af dels tidlig visitation og diagnostik, dels medikamentel behandling af leddegigt samt en opgørelse over evidensen af ikke-medikamentelle behandlings effekter kan projektgruppen drage følgende hovedkonklusioner:

- Ved iværksættelse af intensiv medikamentel behandling med langsomtvirkende gigtmidler *i den tidlige sygdomsfase* kan udviklingen af varige ledskader og funktionstab ved leddegigt mindskes væsentligt.
- En forudsætning for tidlig behandling er tidlig visitation og diagnostik i reumatologisk speciallægeregi. Ved etablering af tidlig visitation og diagnostik med et tidligt henvisning kriterium (> 6 uger varende ledhævelse) fremrykkes henvisningstidspunktet med ca. 2 måneder og flertallet af nydiagnosticerede patienter henvises, diagnosticeres og behandles i den tidlige sygdomsfase. På baggrund af dette bør patienter med ledhævelser i mere end 6 uger visiteres til speciallæge for derved at sikre, at patienter med leddegigt hurtigt får fastlagt diagnosen, og at behandling iværksættes tidligt.
- De økonomiske og organisatoriske konsekvenser af tidlig visitation, diagnostik og behandling er baseret på en mindre øgning i antallet af henviste patienter mistænkt for leddegigt, en mindre øgning i antallet af nydiagnosticerede patienter med leddegigt samt en ekstra behandlingsperiode på ca. 2 måneder grundet fremskyndelse af diagnose- og

behandlingstidspunktet. Meromkostningerne og merforbruget af personale hertil er begge af relativt beskedent størrelse. Sandsynlige besparelser som konsekvens af en bedre behandlingseffekt af langsomtvirkende gigtmidler og reduceret sygelighed indgår ikke i beregningerne.

- Behandling med langsomtvirkende gigtmidler har en sygdomshæmmende effekt på flertallet af leddegigtpatienterne, og effekten forbedres ved såvel intensiv som tidlig behandling. Nogle af stofferne har en hæmmende, men ikke blokerende virkning på udviklingen af uoprettelige ledskader.
- Ved svært behandlelig leddegigt, hvor langsomtvirkende gigtmidler har været ineffektive, hvilket ud fra aktuelle behandlingsstandarder skønnes at gælde for 10-20% af de patienter, der behandles i reumatologisk speciallægeregi, har de TNF-alfa hæmmende lægemidler en kraftig og hurtigt indtrædende virkning på symptomer og kun få bivirkninger. Som noget helt nyt kan disse stoffer bremse eller helt stoppe ledskadeudviklingen. Gevinsten ved behandlingen med de nye lægemidler i sygdommens tidlige fase er endnu utilstrækkeligt belyst.
- Meromkostningen ved at indføre behandling med de nye biologiske gigtmidler er betragtelig og stiger over en femårig periode afhængig af anvendeskriterierne. Ved valg af en behandlingsmodel med en mindre udbredt anvendelse af TNF-alfa hæmmere vil meromkostningerne i det første behandlingsår være 57-71 mio. kr. og vil stige i løbet af fem år til 126-240 mio. kr. årligt. Ved en mere udbredt anvendelse, hvor ligeledes alle nydiagnosticerede tilbydes behandlingen, vil meromkostningerne i det første behandlingsår være 136-169 mio. kr., og vil stige i løbet af fem år til 505-942 mio. kr. årligt. Sandsynlige besparelser som konsekvens af reduceret sygelighed, erhvervsevne tab m.v. er ikke modregnet.
- Det anbefales, at der foretages en central registrering af alle patienter behandlet med TNF-alfa hæmmende lægemidler med henblik på at belyse behandlingseffekten, bivirkninger, lægemiddelforbrug og fremtidige anvendelsesområde af disse nye og omkostningstunge biologiske lægemidler.
- Fysioterapi og ergoterapi har ingen grundlæggende virkning på selve sygdomsforløbet, men træning, instruktion og brug af hjælpemidler er effektive metoder til at forbedre funktionsniveauet og mindske smerter ved almindelige daglige aktiviteter. Kirurgisk behandling er mest effektiv, hvis den foretages, inden funktionstabet bliver for stort.

Projektgruppen anbefaler ud fra en samlet vurdering, at de nye lægemidler tilbydes gruppen af svært behandlelige leddegigtpatienter, der ikke har haft gavn af langsomtvirkende gigtmidler, hvilket skønnes at andrage 10-20% af de led-

degigtpatienter, som behandles i reumatologisk speciallægeregi¹. Denne afgrænsning er i god overensstemmelse med, hvad der på nuværende tidspunkt foreligger dokumentation for, og svarer til internationale rekommandationer. Det anbefales endvidere, at behandlingen med disse stoffer centraliseres til en reumatologisk specialafdeling i hvert amt.

Endvidere anbefales det, at tidlig visitation og diagnostik styrkes ved etablering af et formaliseret samarbejde mellem almenpraktiserende læger, praktiserende speciallæger og de reumatologiske specialenheder, således at patienterne bliver henvist, diagnosticeret og behandlet hurtigst muligt, idet muligheden for et godt behandlingsresultat er størst i sygdommens tidligste fase. Dette bør tilstræbes uafhængigt af patientens bopæl. Ligeledes bør alle patienter have lige adgang til relevant fysio- og ergoterapi samt kirurgisk vurdering.

Rapportens baggrund og centrale problemstillinger

De TNF-alfa hæmmende lægemidler, der aktuelt er tilgængelige, er infliximab og etanercept. Begge præparater har en udtalt hæmmende virkning på sygdomsaktiviteten, men er tillige i stand til at bremse eller helt standse udviklingen af uoprettelige ledskader ved leddegigt.

TNF-alfa hæmmende stoffer er taget i brug flere steder i landet. Allerede i 1999 udarbejdede Institut for Rationel Farmakoterapi i samarbejde med Dansk Reumatologisk Selskab de første kliniske retningslinjer for anvendelse af de nye lægemidler. Stoffernes effektivitet, pris og rolle i forhold til de øvrige behandlingstilbud var imidlertid endnu ikke blevet systematisk belyst. På baggrund af drøftelser mellem Dansk Reumatologisk Selskab og det daværende MTV-institut blev det derfor besluttet at igangsætte en bred medicinsk teknologivurdering. Denne skulle omhandle alle behandlingsmetoder ved leddegigt med særligt fokus på de nye TNF-alfa hæmmende stoffer set i relation til den traditionelle medikamentelle behandling, samt betydningen af tidlig visitation, diagnostik og behandling.

En tværfagligt sammensat projektgruppe nedsat primo 2000 fik til opgave at vurdere:

- Evidensen for, at tidlig diagnosticering og tidlig iværksættelse af behandling forbedrer sygdomsforløbet og mindsker udviklingen af ledskader.
- Den terapeutiske effekt af de TNF-alfa hæmmende lægemidler i forhold til den eksisterende medikamentelle behandling med langsomtvirkende gigtmidler.
- Leddegigtpatienters livsvilkår i form af fysiske, psykiske og sociale påvirkninger.

¹ Dette svarer til den ovennævnte behandlingsmodel med mindre udbredt anvendelse af TNF-alfa hæmmere.

- Organisatoriske konsekvenser af tidlig visitation og diagnostik og af behandling med TNF-alfa hæmmende lægemidler.
- Sandsynlige økonomiske følger af tidlig visitation og diagnostik og anvendelse af de TNF-alfa hæmmende lægemidler.

Disse vurderinger blev suppleret med en gennemgang af evidensen for den kliniske effekt af ikke-medikamentelle behandlingsmetoder med henblik på at vurdere:

- Kirurgiske behandlingsmetoders effekt, og hvornår i sygdomsforløbet de bør tilbydes.
- Den foreliggende dokumentation for fysioterapeutiske, ergoterapeutiske, psykologiske og pædagogiske behandlingsmetoders effekt.

Problemstillingerne blev belyst på basis af systematiske litteratursøgninger og analyser, parret med viden og erfaring blandt eksperter og generalister i projektgruppen og i projektets syv emnespecifikke undergrupper. I perioden juni-december 2000 blev der gennemført dels en overordnet litteratursøgning på leddegigt, dels specifikke søgninger til belysning af spørgsmålene i MTV-delen og status-delen. Efterfølgende blev der indtil september 2001 foretaget supplerende søgninger inden for enkelte spørgsmål, og siden er der løbende identificeret et mindre antal relevante artikler.

Leddegigt – et væsentligt sundhedsproblem

Der findes ingen nøjagtig opgørelse over, hvor mange leddegigtpatienter der findes i Danmark, eller hvilken behandling de får. Det årlige antal nyopdagede tilfælde af leddegigt skønnes at være ca. 1.700, hvilket svarer til 0,4 promille af den voksne befolkning. Det samlede antal patienter er ifølge en stikprøveundersøgelse, som baserer sig på patientoplysninger, skønnet til at være ca. 35.000 personer. Antallet af patienter, der behandles i reumatologisk speciallægergi, er skønnet til at være ca. 18.000.

De fleste patienter lever med kroniske smerter og fremadskridende funktions-tab, trods medikamentel behandling, og sygdommen udgør således et udbredt sundhedsproblem i den danske befolkning. Leddegigtsygdommen har vist sig at være forbundet med en overdødelighed – med en 8-10 år lavere middellevetid end for befolkningen som helhed. I takt med at behandlingen er intensiveret igennem de seneste årtier, er dødeligheden dog reduceret.

Omfanget af fysiske handicap varierer fra patient til patient. Nogle rammes hårdere af sygdommen end andre, og der er kun begrænsede muligheder for at forudsige sygdomsforløbet hos den enkelte. Generelt er sygdommen forbundet med smertefulde ledhævelser og fremadskridende ødelæggelse af led, med leddeformiteter og fejlstillinger til følge. Sygdommen medfører tillige almen sygdomsfølelse i form af træthed, evt. feber og vægttab, nedsat kondition og øget risiko for depression.

Visitation og diagnostik

Beskadigelsen af leddene starter tidligt i sygdomsforløbet og ofte inden for det første år. I den tidlige fase kan diagnosen leddegigt være vanskelig at stille med sikkerhed. En pålidelig led-undersøgelse og klinisk vurdering kræver viden og erfaring på specialisniveaue.

- Iværksættelse af behandling med langsomtvirkende gigtmidler i den tidlige sygdomsfase forsinkes eller hindrer i højere grad ledskader, øger generelt behandlingseffekten og forbedrer formentlig langtidsprognosen end senere iværksat behandling. Det er derfor væsentligt, at diagnosen leddegigt stilles hurtigst muligt. Speciallæger og sygehusambulatorier bør tilstræbe korte ventetider for patienter mistænkt for leddegigt, således at patienterne uafhængigt af bopæl kan blive undersøgt senest tre måneder efter sygdommens begyndelse.
- Diagnosetidspunktet kan fremrykkes væsentligt (ca. 2 måneder), og diagnosen kan for flertallet stilles senest 3 måneder efter debut af ledgener, såfremt tidlig visitation og diagnostik indføres, dvs. at alle patienter med ledhævelse af mere end 6 ugers varighed straks henvises til speciallæge. En sådan tidlig visitation og diagnostik skønnes at kunne reducere antallet af patienter med allerede uoprettelige ledskader på diagnosetidspunktet og dermed ved behandlingsstart fra 25% til 20%. Desuden fremrykkes behandlingstidspunktet for alle leddegigtpatienter med ca. 2 mdr. med deraf følgende forbedret behandlingseffekt.

Med øget opmærksomhed blandt almenpraktiserende læger og tidligere henvisning til speciallæge forventes de årlige driftsmæssige konsekvenser at øges, idet det årlige antal henviste patienter til udredning for leddegigt øges med skønsmæssigt 25%, hvilket svarer til ca. 2.000 ekstra henvisninger, behandlingsperioden for nye leddegigtpatienter øges med 2 måneder, og antallet af diagnosticerede leddegigtpatienter øges med 5% svarende til ca. 90 patienter årligt. Organisatorisk forventes de ekstra henvisninger at kræve i alt 10 årsværk årligt heraf 4 lægestillinger og en sygeplejestilling samt et initialt merforbrug på omkring 3 årsværk heraf 1,4 lægestillinger og 0,3 sygeplejestillinger pga. fremrykket behandlingstidspunkt.

Årlige meromkostninger til visitation og diagnostik er beregnet til mellem 5,6 og 8,9 mio. kr., hvortil skal lægges en initial meromkostning på 1,5-4,6 mio. kr. på grund af fremskyndet behandling. Ud over ovenstående merudgifter må der i forbindelse med information af almenpraktiserende læger om betydningen af tidlig diagnostik og etablering af retningslinjer for tidlig henvisning påregnes en udgift på ca. 4,5 mio. kr., såfremt informationsindsatsen ikke gentages. Forventelige, men ikke beregnelige, besparelser som følge af et lettere sygdomsforløb er ikke indgået i beregningerne.

Gigtmidlernes virkning og bivirkninger

Der findes forskellige typer gigtmidler (også kaldet antireumatika) til behandling af leddegigt. I denne MTV-rapport er der sat fokus på de langsomtvirkende antireumatika og de TNF-alfa hæmmende lægemidler, som er centrale i behandlingen af leddegigt. Andre velkendte præparater, som indgår i medikamentel behandling af leddegigt (men som ikke indgår i selve MTV-delen), er smertestillende midler (analgetika), milde smertestillende og betændelseshæmmende midler (NSAID) og binyrebarkhormoner. Patienterne har ofte behov for behandling med flere af disse præparater samtidig.

Langsomtvirkende gigtmidler

Gruppen af langsomtvirkende gigtmidler omfatter 8 forskellige præparater, hvoraf methotrexat er det mest anvendte. Ved hjælp af langsomtvirkende gigtmidler kan der opnås symptomlindring hos de fleste patienter samt en vis hæmning af varige ledsykader. Virkningen af de langsomtvirkende gigtmidler kan opgøres som følger:

- Hos $\frac{2}{3}$ af patienterne reduceres sygdomsaktiviteten med mindst 20%. For enkelte stoffer er det vist, at ca. $\frac{1}{3}$ opnår 50% forbedring og $\frac{1}{5}$ opnår 70% forbedring. Trods medikamentel behandling har ca. 50% af leddegigtpatienterne mistet erhvervsevnen allerede efter 6-10 års sygdom.
- Af de langsomtvirkende antireumatika har kun methotrexat, leflunomid og sulfasalazin haft en sikkert påviselig hæmmende effekt på ledsykadeudviklingen.

Blandt leddegigtpatienter skønnes 10-20% af de patienter, der behandles i reumatologisk speciallægeregi², at have utilstrækkelig effekt af de langsomtvirkende antireumatika. Denne patientgruppe har hidtil været henvist til behandling med høje doser binyrebarkhormon i langvarige behandlingsforløb samt forskellige langsomtvirkende antireumatika enkeltvis eller i kombination.

Dertil kommer, at hyppige skift af præparater er reglen, fordi virkningen af de enkelte gigtmidler ofte ophører efter 1-2 år, eller fordi der optræder uacceptable bivirkninger. Hos patienter, der har effekt af medicinen, medfører et fuldstændig ophør af behandlingen en betydelig risiko for forværring af sygdommen.

De nye lægemidler

Hos cirka halvdelen af de patienter, hvor de traditionelle gigtmidler ikke har haft tilfredsstillende effekt eller har medført bivirkninger, har de nye biologiske stoffer i form af TNF-alfa hæmmere vist sig at have en meget hurtig og kraftigt hæmmende effekt på betændelsesaktiviteten i de syge led.

- TNF-alfa hæmmere er i stand til at forsinke eller helt at standse udviklingen af de blivende ledsykader, der fører til fysisk invaliditet.

De to TNF-alfa hæmmere, der findes på nuværende tidspunkt, gives på forskellige måder: Infliximab indgives direkte i blodbanen som drop-behandling med oftest 8 ugers interval, mens etanercept indsprøjtes under huden 2 gange ugentligt.

Da TNF-alfa hæmmere kun har været anvendt i få år, kendes langtidsvirkningerne endnu ikke, men de synes at have få alvorlige bivirkninger ved behandling i op til 5 år. Imidlertid er der på grund af stoffernes effekt på kroppens immunforsvar teoretisk mulighed for, at medicinen øger risikoen for udvikling dels af kræft og infektioner, dels en række immunologiske sygdomme.

Der synes at være en let øget risiko for tuberkulose i særlige risikogrupper. Ved begge stoffer er der endvidere en lille risiko for symptomer på bindevævs sygdom, der imidlertid forsvinder, når behandlingen ophører. Ved etanercept behandling er der beskrevet sjældne tilfælde af alvorlig knoglemarvshæmning og lidelser, som svarer til dissemineret sklerose, og infusionsbehandlingen med infliximab udløser i sjældne tilfælde alvorlige allergiske reaktioner.

Organisatoriske aspekter

Den lægelige behandling af leddegigt kan foregå enten i primærsektoren hos den praktiserende reumatologiske speciallæge eller i sekundærsektoren på landets reumatologiske afdelinger. Den almenpraktiserende læge indgår også i behandlingen, men oftest i et samarbejde med den reumatologiske speciallæge. Overordnet kræver behandling af patienter med leddegigt dog reumatologisk speciallægeerfaring og bør derfor primært gives i dette regi. Der er store geografiske forskelle i den reumatologiske speciallægekapacitet. Forholdet mellem antallet af speciallæger og indbyggere varierer fra 1 pr. 47.000 til 1 pr. 13.000. I områder med lav speciallægedækning er leddegigtpatienter i større udstrækning henvist til at modtage behandling hos almenpraktiserende læger. Forskellene i speciallægekapacitet afspejler sig desuden i ventetider på både indlæggelse og ambulante behandling.

- Den almenpraktiserende læge bør tilbyde patienter med ledhævelse en opfølgende kontrol senest seks uger efter første undersøgelse, og hvis ledhævelse vedvarer, henvises patienten til reumatologisk speciallæge på mistanke om leddegigt.
- Uanset hvilken behandling patienten modtager, er det vigtigt, at behandlingen foregår i tværfaglige team, der sikrer optimale betingelser for tidlig diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering. Patienter, som behandles i primærsektoren, bør tilbydes relevant fysio- og ergoterapi, og der bør være let adgang til vurdering af reumakirurgiske behandlingsmuligheder.

² Behandling med de langsomtvirkende gigtmidler varetages generelt kun af reumatologer.

Økonomiske forhold

De årlige amtslige meromkostninger ved behandling af leddegigt er i forhold til en alderskorrigeret kontrolgruppe opgjort til at udgøre omkring 278 mio. kr. Dette er imidlertid ikke et entydigt bud på omkostningerne, blandt andet fordi entydig identifikation af leddegigtpatienter via registre ikke er mulig. Ligeledes er der en række væsentlige omkostningsparametre, der ikke har været mulige at inddrage i beregningerne, og omkostningerne må derfor betragtes som mindstemål.

De TNF-alfa hæmmende lægemidler er i dag væsentligt dyrere end de traditionelle antireumatiske lægemidler, og selvom prisen forventes at falde, i takt med at der kommer flere biologiske lægemidler på markedet, vil anvendelsen stadig indebære en væsentlig merudgift.

- De årlige meromkostninger ved behandling med infliximab og etanercept, som oftest gives i kombination med methotrexat, er beregnet ud fra behandling med methotrexat alene. Omkostningerne ved infliximab i standardosering udgør i det første behandlingsår pga. initialt hyppigere infusioner gennemsnitligt 73.000 kr. pr. patient. For etanercepts vedkommende er meromkostningerne 110.300 kr. pr. patient det første og de følgende år. Vedrørende infliximab er behandlingen 24.000 kr. dyrere det første behandlingsår, sammenlignet med de efterfølgende, på grund af initialt hyppigere infusioner.

Beregninger af meromkostninger tager ikke højde for de forventelige besparelser som følge af et lettere sygdomsforløb.

Tre mulige behandlingsmodeller

Der er opstillet tre teoretiske modeller for en fremtidig tilrettelæggelse af den medikamentelle behandling. Der er i den forbindelse udarbejdet behandlingsplaner, og modellerne er belyst ud fra et lægefagligt, patientmæssigt, organisatorisk og økonomisk perspektiv.

- Model A beskriver behandling af leddegigt, hvor udelukkende langsomtvirkende antireumatika anvendes. Der forudsættes uændret visitationspraksis og diagnostik. Model A er tænkt som udgangspunkt for sammenligninger med model B og C. Modellen er i sig selv ikke længere en realitet, idet de TNF-alfa hæmmende lægemidler allerede er taget i brug i Danmark og skønnes anvendt til behandling af ca. 400 patienter (maj 2002).
- Model B beskriver et forløb, hvor de nye lægemidler tilbydes alle nydiagnosticerede patienter samt de øvrige patienter behandlet i speciallægergi, der har behandlingssvigt af langsomtvirkende antireumatika. Modellen indebærer tillige tidlig visitation og diagnostik.

- Model C beskriver et forløb, hvor de nye lægemidler generelt først tilbydes, når langsomtvirkende antireumatika ikke har haft tilstrækkelig effekt. Også her forudsættes tidlig visitation og diagnostik.

Ud fra den aktuelle behandlingsstandard forventes andelen af patienter behandlet i reumatologisk speciallægergi, som har behandlingssvigt af langsomtvirkende gigtmidler, skønsmæssigt at være 10-20% af patientgruppen med længerevarende sygdom og 10% af de patienter, som er diagnosticeret og behandlet efter indførelsen af tidlig diagnostik.

Model A: langsomtvirkende gigtmidler

Langsomtvirkende antireumatika har kun effekt, så længe behandlingen vedligeholdes, hvilket indebærer langtidsbehandling. For de fleste af de langsomtvirkende gigtmidler (undtagen methotrexat) gælder, at kun et fåtal af patienterne både har effekt og tåler behandlingen ud over 2 år. Dette forhold indebærer hyppige præparatskift og lange perioder med utilstrækkelig sygdomshæmning, grundet disse gigtmidlers langsomtindtrædende effekt.

Fraværet af TNF-alfa hæmmere i denne model vil medføre, at en gruppe af svært behandlelige patienter (skønsmæssigt 10-20% af de patienter, der behandles i reumatologisk speciallægergi) ikke vil have adgang til et tidssvarende behandlingstilbud. Ligeledes vil behandlingsgevinsterne ved tidlig målrettet visitation og diagnostik ikke komme patienterne til gode. Denne model har de laveste omkostninger.

Model B: TNF-alfa hæmmere til alle nydiagnosticerede + patienter med behandlingssvigt af langsomtvirkende gigtmidler

I modellen regnes der med, at alle nydiagnosticerede patienter sættes i behandling med TNF-alfa hæmmende lægemidler (svarende til ca. 1.700 patienter årligt). Desuden igangsættes denne behandling til de øvrige patienter, der har behandlingssvigt af langsomtvirkende gigtmidler. Denne andel forventes at svare til 10-20% af de leddegigtpatienter, der behandles i reumatologisk speciallægergi, og skønnes at andrage ca. 1.600-3.300³ patienter i løbet af en femårig periode. Når de nydiagnosticerede medregnes vil *i alt* 10.100-11.800⁴ patienter være kandidater til TNF-alfa hæmmerbehandling over en 5-årig periode.

Grundet anvendelse af TNF-alfa hæmmende lægemidler vil der i denne model, ved brug af *infliximab* det første år, være et merbehov for personale svarende til 8, 16 og 10 henholdsvis læge- sygeplejerske- og sekretærårsværk, som i det femte år er steget betydeligt til henholdsvis 29, 57 og 36 årsværk. Personaleressourcerne er beregnet ud fra en optimal arbejdstilrettelæggelse med samling af patienterne i centraliserede enheder. På nationalt niveau vil de årlige meromkostninger ved brug af *infliximab* stige fra 136 mio. kr. det første år til 505 mio. kr. i det femte år, hvoraf medicinudgifterne udgør 90%.

³ 10-20% af (18.000-1.700) patienter er 1.630-3.260 patienter.

⁴ 1.600-3.300 + (5x1.700) patienter er 10.100-11.800 patienter.

Ved brug af *etanercept* er personalebehovet beskedent og udgør kun, hvad der svarer til 4 sygeplejearsværk det første år stigende til 6 det femte år. Ved brug af *etanercept* udgøres meromkostningerne 169 mio. kr. det første år stigende til 942 mio. kr. det femte år.

Ovennævnte inkluderer ikke meromkostninger og de personalemæssige merbehov ved tidlig visitation og diagnostik.

Model C: TNF-alfa hæmmere kun til patienter med behandlingssvigt af langsomtvirkende gigtmidler

I denne model forventes det, at kun ca. 10% af de patienter, der er diagnosticeret efter indførelsen af tidlig visitation og diagnostik pga. af den positive effekt heraf, vil påbegynde behandling med TNF-alfa hæmmere i løbet af en femårig periode. Blandt de øvrige leddegigtpatienter behandlet i reumatologisk speciallægeregi vil ca. 10-20% påbegynde behandlingen over en femårig periode. På den baggrund anslås det, at i alt 1.800-3.400⁵ alvorligt ramte leddegigtpatienter på landsplan over en femårig periode vil være kandidater til behandling med de biologiske lægemidler.

I model C er der således en betydelig lavere tilvækst af patienter end i model B, idet nydiagnosticerede patienter ikke behandles med TNF-alfa hæmmere som første valg.

Merbehov for henholdsvis læger, sygeplejersker og sekretærer ved brug af *infliximab* svarer i model C det første år til 3, 7 og 4 årsværk. Dette merbehov er det femte år steget til 7, 14 og 9 årsværk for henholdsvis læger, sygeplejersker og sekretærer. De årlige merudgifter på amtsplan ved brug af *infliximab* i denne model er beregnet til at stige fra 57 mio. kr. det første år til 126 mio. kr. det femte år, hvoraf udgiften til medicin udgør 90%.

Ved brug af *etanercept* i denne model øges meromkostningerne det første år fra 71 mio. kr. til 240 mio. kr. i det femte år, mens merbehovet for personale (der kun vedrører sygeplejersker) mindskes fra ca. 2 det første år til ca. 1 sygeplejearsværk det femte år.

Eventuelle besparelser i forbindelse med f.eks. reduceret behov for medicin, fysioterapi, ergoterapi og kirurgisk behandling samt eventuelt bevaret erhvervsevne i model B og C er ikke modregnet. Ovennævnte inkluderer ikke meromkostninger og de personalemæssige merbehov ved tidlig visitation og diagnostik.

Konklusion og anbefaling vedrørende modellerne

Det er dokumenteret, at *svært behandlelige patienter* vil kunne opnå en væsentlig behandlingsfordel af de TNF-alfa hæmmende gigtmidler. Samtidig vil

5 10-20% af (18.000-1.700) + 10% af 1.700 = 1.800-3.430 patienter.

en tidlig intensiv anvendelse af de gængse langsomtvirkende antireumatika være gavnlige for alle patienter med nyopstået leddegigt.

Ud fra en helhedsvurdering, der ud over evidensen for fordele og ulemper ligeledes tager ressourcemæssige aspekter i betragtning, anbefaler projektgruppen model C som det bedste grundlag for leddegigtbehandlingen på nuværende tidspunkt.

For model C taler i dag endvidere hensynet til omkostningerne og de uafklarede langtidskonsekvenser af de nye lægemidler. Rekommandationerne i denne rapport må anbefales revurderet inden for få år, idet resultater fra et større antal kliniske studier vedrørende TNF-alfa hæmmere samt flere nye biologiske lægemidler er undervejs. Disse undersøgelser vil blandt andet belyse, om anvendelse af biologiske lægemidler indebærer en behandlingsfordel frem for langsomtvirkende antireumatika ved tidlig leddegigt. Samtidig vil studierne bringe større klarhed over TNF-alfa hæmmende stoffers eventuelle langtidsbivirkninger.

Ifølge den anbefalede model C skønnes 1.800-3.400 leddegigtpatienter over en femårig periode at være kandidater til TNF-alfa hæmmende behandling i Danmark. I den forbindelse er det projektgruppens anbefaling, at den praktiske gennemførelse af behandling med TNF-alfa hæmmere på nuværende tidspunkt centraliseres til en reumatologisk specialafdeling i hvert amt af følgende grunde:

- Centralisering medfører, at der hurtigere opnås et sikkert erfaringsgrundlag regionalt og nationalt.
- Centralisering sikrer mod indikationsskred og giver desuden mulighed for dataopsamling i databaser, der kan omfatte data til sundhedsøkonomiske analyser.
- Centralisering øger sikkerheden, idet de reumatologiske afdelinger har døgndækkende lægeberedskab.
- Infusionsbehandlinger er en sygehusopgave.
- Centralisering muliggør rationel drift og optimal udnyttelse af personaleressourcer.

Evidens for effekt af ikke-medikamentel behandling – en status

Med henblik på at belyse de øvrige behandlingstilbud er der foretaget en systematisk vurdering af evidensen for effekten af forskellige former for ikke-medikamentel behandling af leddegigt.

Kirurgisk behandling

Omfanget af kirurgiske indgreb ved leddegigt på landsplan kendes ikke med sikkerhed. Det skønnes, at mellem 10% og 30% af alle leddegigtpatienter får foretaget reumakirurgiske indgreb. En del af disse patienter får foretaget flere operationer.

Kirurgisk behandling ved leddegigt sigter på smertelindring, funktionsforbedring og forebyggelse af fejlstillinger og ledødelæggelse. De vigtigste kirurgiske indgreb rettet mod leddegigten er: fjernelse af ledhinden i ledhulen, fjernelse af ledender, stivgøring af led og ledudskiftning.

Den videnskabelige evidens for effekt af reumakirurgisk behandling hviler fortsat udelukkende på retrospektive (case-control) undersøgelser og et omfattende erfaringsgrundlag. Generelt er indgrebene mest effektive, hvis de foretages inden funktionstabet, eller inden fejlstillingerne er blevet for omfattende. Dette fordrer en god visitationspraksis, som sikrer, at patienten ikke henvises for sent. De fleste reumakirurgiske indgreb kan foregå på lokale sygehusafdelinger, mens specielle håndkirurgiske indgreb, skulder/albueledudskiftning, revisionskirurgi og operation i nakken bør udføres på landsdelsafdelinger.

Genoptræning og rehabilitering

Genoptrænings- og rehabiliteringsindsatsen omfatter fysioterapi, ergoterapi, patientundervisning og psykologisk behandling. Indsatsen sigter mod at kompensere og mindske de gener, leddegigten forårsager, samt informere patienterne om sygdommen og den medikamentelle behandling.

Fysioterapi omfatter træning og behandling med henblik på dels at forbedre bevægelighed, styrke og dermed funktionsevne, dels at opnå smertelindring og ledaflastning. Ergoterapi tager udgangspunkt i problemer med at klare almindelige dagligdagsaktiviteter og sigter mod forebyggelse mod fejlstillinger, smertelindring og funktionsforbedringer igennem undervisning og instruktion i ledaflastende principper, samt træning og brug af hjælpemidler og bandager.

Fysioterapi og ergoterapi bygger meget på tradition og erfaring, mens effekten kun i nogen grad er regelret dokumenteret. Der er evidens for, at fysioterapi har effekt på funktionen i bevægeapparatet (primært i benene) og i mindre grad på ledsmerter. Ligeledes er der evidens for, at ergoterapi har effekt på funktionsnedsættelser i bevægeapparatet (primært i hænderne) og på håndsmertter.

Det er lidt mere usikkert, om psykologisk behandling kan forbedre patientens evne til at klare de fysiske og psykiske gener og dæmpe oplevelsen af sygelighed. Derimod er der dokumentation for, at patientundervisning vedrørende sygdommen og dens følger samt behandlingen heraf øger patienternes viden og har en moderat korttidseffekt på patienternes selvrappede helbreds-vurdering og en lille korttidseffekt på funktionsniveau, antal hævede og ømme led, samt psykologisk status. Der er ikke fundet nogen langtidseffekt. Patientundervisning har en vis korttidseffekt på efterlevelsen af træningsprogrammer, men der er ikke fundet dokumentation for, at patientundervisning har effekt på patienternes efterlevelse af den medicinske behandling.

Summary and conclusions

Rheumatoid arthritis is a chronic disease characterized by pain, swelling and progressive destruction of the joints leading to loss of function and invalidity despite treatment. In addition, the patient with rheumatoid arthritis has an increased morbidity and mortality from other causes. The treatment of rheumatoid arthritis encompasses pharmacotherapy, joint surgery, physiotherapy, occupational therapy, emotional support and patient education.

Rheumatoid arthritis cannot be cured, but in most patients the disease activity can be lessened by traditional treatment with slowly-acting anti-rheumatic drugs. A few of these are able to inhibit but not prevent progressive joint damage. In a small group of patients the disease activity cannot be controlled satisfactorily, however, and until recently the treatment possibilities for this group have been limited. The appearance of a new type of biological anti-rheumatic drug, the Tumour Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) antagonists, is changing this picture.

Main conclusions of the report

Based on a Health Technology Assessment (HTA) of early referral, diagnosis and pharmacotherapy of rheumatoid arthritis and an assessment of the efficacy of non-pharmaceutical treatment, the project group has arrived at the following conclusions:

- Initiation of intensive pharmacotherapy with slowly-acting anti-rheumatic drugs in the early phase of rheumatoid arthritis can considerably reduce the development of permanent joint damage and loss of function.
- A precondition for early treatment is early referral to and diagnosis by rheumatologists. When establishing early referral and diagnosis with an early referral criterion (joint swelling of more than 6-weeks duration), initiation of treatment is brought forward approximately 2 months and the majority of newly diagnosed patients will be referred, diagnosed and treated in the early phase of the disease since. Patients with joint swelling of more than 6-weeks duration should therefore be referred to a specialist to ensure that patients with rheumatoid arthritis are rapidly diagnosed, and that treatment is initiated early.
- The economic and organizational consequences of early referral, diagnosis and treatment are based on the slight increase in the number of referred patients, the number of diagnosed patients and the extra treat-

ment period of approximately two months due to accelerated diagnosis and treatment. The extra costs and manpower consumption are relatively modest. Expected savings due to a better treatment effect and a reduced morbidity are not included in the calculations.

- Treatment with slowly-acting anti-rheumatic drugs can reduce disease activity in most rheumatoid arthritis patients, and the efficacy is improved by both early and intensive treatment. Some of the substances can inhibit but not prevent the progressive joint damage.
- In severe active rheumatoid arthritis that does not respond to conventional treatment with slowly-acting anti-rheumatic drugs, which, based on current treatment standards, encompasses an estimated 10-20% of the population of rheumatoid arthritis patients attended by rheumatologists, the TNF-alpha antagonists have proven to have a rapid and marked effect on symptoms with only few side effects. Furthermore TNF-alfa antagonists are able to significantly diminish or arrest the development of joint damage. The beneficial effects of early treatment with these new drugs remain to be adequately evaluated.
- The additional costs of introducing treatment with the new biological anti-rheumatic drugs are considerable and increase over a five-year period depending on the indication criteria. With a treatment model entailing less widespread use of TNF-alpha antagonists, the additional costs will amount to DKK 57-71 million in the first year of treatment, increasing to DKK 126-240 million annually by the fifth year. With more widespread use in which all newly diagnosed patients are offered the treatment, the additional costs will amount to DKK 136-169 million in the first year, increasing to DKK 505-942 million annually by the fifth year. Probable savings as a consequence of the reduction in morbidity, loss of ability to work, etc. are not incorporated in the calculations.
- It is recommended that all patients treated with TNF-alpha antagonists should be registered in a central database to clarify treatment efficacy, side effects, drug consumption and future indications for use of these new, costly biological drugs.
- Physiotherapy and occupational therapy have no fundamental effect on the course of the disease, but training, instruction and the use of aids are effective methods to improve the functional status and reduce pain during the activities of daily life. Surgical treatment is most effective if it is carried out before the loss of function becomes too great.

Based on an overall evaluation, the project group recommends that the new drugs should be offered to the group of patients with severe active rheumatoid arthritis who have not benefited from slowly-acting anti-rheumatic drugs,

an estimated 10-20% of the population of rheumatoid arthritis patients attended by rheumatologists¹. This limitation is in good accordance with what can be justified from the documentation presently available, and corresponds to international recommendations. It is further recommended that treatment with these substances should be centralized at one single rheumatology department in each of the 14 Danish counties.

In addition it is recommended that early referral and diagnosis should be strengthened through establishment of formal collaboration between general practitioners, specialists and the rheumatology clinics such that patients are referred, diagnosed and treated as rapidly as possible since the likelihood of a satisfactory treatment outcome is greatest in the earliest phase of the disease. This should be aimed at irrespective of where the patients live. Similarly, all patients should have equal access to relevant physiotherapy and occupational therapy, as well as to surgical evaluation.

Background for the report and the key issues

The TNF-alpha antagonists currently available are infliximab and etanercept. Both preparations have a pronounced inhibitory effect on the disease activity, but are also able to slow down or completely stop the progressive joint damage in rheumatoid arthritis.

The use of TNF-alpha antagonists has been initiated in several parts of the country. In collaboration with the Danish Society of Rheumatology, The Institute for Rational Pharmacotherapy drew up the first clinical guidelines for the use of the new drugs as early as 1999. The efficacy, price and role of the substances relative to the other treatments available had not yet been systematically clarified at that time, however. Based on discussions between the Danish Society of Rheumatology and the former Danish Institute for Health Technology Assessment, the decision was made to initiate a broad health technology assessment. This was to encompass all methods of treating rheumatoid arthritis with special focus on both the new TNF-alpha antagonists seen in relation to traditional pharmacotherapy, and the significance of early referral, diagnosis and treatment.

A cross-disciplinary project group was established in early 2000 with the task of assessing:

- The evidence that early diagnosis and early initiation of treatment improve the course of the disease and reduce progressive joint damage.

¹ This corresponds to the above-mentioned treatment model with less widespread use of TNF-alpha antagonists.

- The therapeutic efficacy of the TNF-alpha antagonists relative to the existing pharmacotherapy with slowly-acting anti-rheumatic drugs.
- The situation for rheumatoid arthritis patients as regards physical, emotional and social effects.
- The organizational consequences of early referral and diagnosis and of treatment with TNF-alpha antagonists.
- The probable economic consequences of early referral and diagnosis and the use of TNF-alpha antagonists.

These assessments were supplemented with a review of the evidence for the clinical effect of non-pharmacological treatment methods in order to assess:

- The efficacy of surgical treatment methods and when during the course of the disease they should be offered.
- The available documentation for the effect of physiotherapy, occupational therapy, emotional support and patient education.

These issues were elucidated on the basis of systematic literature searches and analyses coupled with knowledge and experience among experts and generalists in the project group and in the project's seven topic-specific subgroups. During the period June-December 2000 several literature searches were thus conducted – a general search about rheumatoid arthritis and specific searches to answer the questions pertaining to the HTA and status parts of the study. Supplementary searches were made up to September 2001 to answer a few specific questions, since when a small number of relevant articles have been regularly identified.

Rheumatoid arthritis – a major health problem

No accurate figures are available for the number of rheumatoid arthritis patients in Denmark, or for the treatment they receive. The number of new cases of rheumatoid arthritis diagnosed each year is estimated to be approximately 1,700, corresponding to 0.4 per thousand of the adult population. According to a spot survey based on patient information, the total number of patients is estimated to be approx. 35,000. The number of patients attended by rheumatologists is estimated to be 18,000.

The majority of patients live with chronic pain and progressive loss of function despite pharmacotherapy and the disease thus comprises a widespread health problem among the Danish population. Rheumatoid arthritis has proven to entail excess mortality, the mean lifetime being 8-10 years less than for the population as a whole. The mortality has decreased in step with intensification of treatment over the past decades, however.

The extent of the physical handicaps varies from patient to patient. Some are more affected by the disease than others, and the possibilities for predicting the course of the disease in individual patients are limited. The disease gener-

ally entails painful swelling of the joints and progressive joint damage, with resultant deformation of joints and postural abnormalities. The disease also causes general feelings of illness in the form of fatigue, possibly fever and loss of weight, poor condition and an enhanced risk of depression.

Referral and diagnosis

Damage to the joints starts early in the course of the disease, often within the first year. In the early phase it can be difficult to make a certain diagnosis of rheumatoid arthritis. A reliable joint examination and clinical assessment necessitates knowledge and experience at the specialist level.

- Initiation of treatment with slowly-acting anti-rheumatic drugs in the early phase of the disease delays or prevents joint damage to a greater extent, increases overall treatment efficacy and apparently improves the long-term prognosis. It is therefore important that the diagnosis is made as early as possible. Specialists and hospital outpatient clinics should strive to reduce waiting times for patients suspected of rheumatoid arthritis such that the patients can be examined no later than three months after onset of the disease, irrespective of where they live.
- The time of diagnosis can be brought forward considerably (approximately 2 months) and in most cases the diagnosis can be made no later than three months after the onset of joint problems provided early referral and diagnosis are introduced whereby all patients with joint swelling of over six-weeks duration are immediately referred to a specialist. It is estimated that such early referral and diagnosis would reduce the number of patients with irreversible joint damage at the time of diagnosis, and hence at the time of initiation of treatment, from 25% to 20%. In addition, initiation of treatment is brought forward for all rheumatoid arthritis patients by approximately two months, thus resulting in improved treatment efficacy.

With increased awareness among general practitioners and earlier referral to specialists it is expected that the annual costs will increase in that the annual number of patients referred to specialists for diagnosis of rheumatoid arthritis will increase by approximately 2,000, the duration of treatment of newly-diagnosed will increase by two months and the number of patients diagnosed with rheumatoid arthritis will increase by 5% corresponding to approximately 90 diagnosed patients annually. In the case of patients with rheumatoid arthritis, initiation of pharmacotherapy will be brought forward by approximately two months. From the organizational point of view the additional referrals are expected to necessitate a total of 10 additional full-time positions annually, hereunder 4 physicians and 1 nurse, as well as an additional 3 full-time positions during the first year, hereunder 1.4 physicians and 0.3 nurses due to the earlier initiation of treatment.

The annual additional costs for referral and diagnosis are calculated to be DKK 5.6-8.9 million, to which should be added an initial additional cost of DKK 1.5-4.6 million due to the earlier initiation of treatment. In addition to the above-mentioned additional costs, informing general practitioners about the importance of early diagnosis and of preparing guidelines for early referral will cost an estimated DKK 4.5 million provided the information campaign is not repeated. Expected, but non-calculated savings as a result of a less severe course of the disease are not incorporated into the calculations.

The effects and side effects of anti-rheumatic drugs

There are various types of anti-rheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. This HTA report focuses on the slowly-acting anti-rheumatic drugs and the TNF-alpha antagonists, which are central in the treatment of rheumatoid arthritis. Other well-known preparations used in the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (but which were not included in the HTA) are analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticoids. The patients often need treatment with several of these drugs simultaneously.

Slowly-acting anti-rheumatic drugs

The slowly-acting anti-rheumatic drugs encompass eight different preparations, of which methotrexate is the most commonly used. Slowly-acting anti-rheumatic drugs can diminish symptoms in the majority of patients and to some extent prevent permanent joint damage. The effects of the slowly-acting anti-rheumatic drugs can be summarized as follows:

- In two thirds of patients, disease activity is reduced by at least 20%. With specific drugs it has been shown that approximately one third attain 50% improvement, and one fifth attain 70% improvement. Despite pharmacotherapy, approximately 50% of the rheumatoid arthritis patients lose their ability to work within six to ten years of onset.
- Of the slowly-acting anti-rheumatic drugs, only methotrexate, leflunomide and sulphasalazine have had a clearly demonstrable inhibitory effect on the development of joint damage.

Among rheumatoid arthritis patients, 10-20% of those attended by rheumatologists² are estimated to be inadequately responsive to slowly-acting anti-rheumatic drugs. This group of patients has hitherto had to undergo protracted treatment with high doses of glucocorticoids as well as various slowly-acting anti-rheumatic drugs, either singly or in combination.

2 Treatment with the slowly-acting anti-rheumatic drugs is generally only carried out by rheumatologists.

Moreover, frequent change of drug is the rule due to the limited time (1-2 years) that individual anti-rheumatic drugs remain effective. Treatment withdrawal is due to unacceptable side effects. In patients who are responsive to the medication, complete cessation of treatment entails a considerable risk that the disease activity will increase.

The new drugs

In approximately half of the patients who do not respond satisfactorily to the traditional anti-rheumatic drugs, or who suffer from side effects, the new biological drugs in the form of TNF-alpha antagonists have proven to have a rapid and marked inhibitory effect on the disease activity in the affected joints.

- TNF-alpha antagonists are able to delay or completely prevent the development of permanent joint damage that leads to physical invalidity.

The two TNF-alpha antagonists presently available are administered differently: Infliximab is administered intravenously as drop treatment, usually at 8-week intervals, while etanercept is administered subcutaneously twice weekly.

As the TNF-alpha antagonists have only been in use for a few years, their long-term effects are as yet unknown although treatment for up to five years seems to entail few serious side effects. Due to the effects of the substances on the immune system, however, it is theoretically possible that the drugs could increase the risk of the development of cancer and serious infections.

Both substances seem to entail a slightly elevated risk of tuberculosis in certain risk groups. With both substances, moreover, there is a slight risk of symptoms that resemble connective tissue disease, although these disappear when the treatment is terminated. In rare cases, etanercept treatment has been reported to cause serious bone marrow depression and disorders corresponding to disseminated sclerosis, while intravenous administration of infliximab has been reported to cause severe allergic reactions.

Organizational aspects

Medical treatment of rheumatoid arthritis can be carried out in either the primary sector through rheumatology specialists or in the secondary sector at the various hospital rheumatology departments. General practitioners are also involved in the treatment but usually in cooperation with the rheumatology specialist. In general, however, the treatment of rheumatoid arthritis patients requires specialist experience in rheumatology and hence should primarily be carried out at specialist level. There are major geographical differences in

rheumatology specialist capacity in Denmark, with the ratio of specialists to inhabitants ranging from 1:47,000 to 1:13,000. In areas where specialist coverage is low, rheumatoid arthritis patients are largely dependent on treatment by general practitioners. The differences in specialist capacity are also reflected in the waiting time for both inpatient and outpatient treatment.

- The general practitioners should offer patients with joint swelling a follow-up control no later than six weeks after the first examination. If the joint swelling persists, the patient should be referred to a specialist in rheumatology on suspicion of rheumatoid arthritis.
- Irrespective of what treatment the patient receives, it is important that the treatment is conducted by multidisciplinary teams so as to ensure optimal conditions for early diagnosis, treatment, care and rehabilitation. Patients who are treated in the primary sector should be offered relevant physiotherapy and occupational therapy, and should be ensured easy access to evaluation for surgical treatment.

Economic factors

The additional cost to the Counties for the treatment of rheumatoid arthritis patients relative to age-corrected control groups is calculated to be DKK 278 million. This is not an unequivocal estimate of the costs, however, among other reasons because unequivocal identification of rheumatoid arthritis patients via registers is not possible. Moreover, a number of important costs cannot be calculated and incorporated, and the cost estimate must therefore be considered as a minimum figure.

The TNF-alpha antagonists are presently considerably more expensive than the traditional anti-rheumatic drugs. Even though the price is expected to fall in step with the introduction of more biological drugs on the market, their use will still entail considerable additional costs.

- The additional costs of treatment with infliximab and etanercept, which are usually administered in combination with methotrexate, are calculated relative to the cost of treatment with methotrexate alone. With infliximab administered in standard doses the costs amount to an average of DKK 73,000 per patient the first year. With etanercept the additional costs amount to DKK 110,300 per patient in the first year and subsequent years. Concerning infliximab the treatment is dearer the first year than the following due to the initial more frequent infusions.

The additional cost calculations do not take into account the expected savings resulting from the less severe course of the disease.

Three possible treatment models

Three theoretical models have been established for future organization of medical treatment of rheumatoid arthritis. In this connection, treatment plans have been drawn up and the models have been characterized from the medical, patient, organizational and economic perspectives.

- Model A describes the treatment of rheumatoid arthritis solely by means of the slowly-acting anti-rheumatic drugs. Referral practice and diagnosis are assumed to remain unchanged. Model A is intended as the baseline for comparison with models B and C. The model is no longer a reality since the use of TNF-alpha antagonists has already been initiated in Denmark, and they are presently estimated to be administered to approximately 400 patients (May 2002).
- Model B describes a course whereby the new drugs are offered to all newly diagnosed patients as well as to other patients attended by rheumatologists in whom the slowly-acting anti-rheumatic drugs are ineffective. The model entails early referral and diagnosis.
- Model C describes a course whereby the new drugs are not generally offered until the slowly-acting anti-rheumatic drugs have not had an adequate effect. This model also presumes early referral and diagnosis.

Based on current treatment standards it is expected that of rheumatoid arthritis patients attended by rheumatologists, the slowly-acting anti-rheumatic drugs will be ineffective in an estimated 10-20% of those with longstanding disease and 10% of those who are diagnosed and treated after introduction of early diagnosis.

Model A: slowly-acting anti-rheumatic drugs

Slowly-acting anti-rheumatic drugs only have an effect while treatment is maintained, thus necessitating long-term treatment. With most of these drugs (except methotrexate), few patients remain responsive and can tolerate the treatment for more than 2 years. This necessitates frequent change of medication and long periods with insufficient control of the disease due to the slow onset of action of these anti-rheumatic drugs.

Due to the absence of TNF-alpha antagonists in this model, a group of unresponsive patients (an estimated 10-20% of the population of rheumatoid arthritis patients attended by rheumatologists) will not have access to a modern treatment. Similarly, the treatment benefits of early referral and diagnosis will be denied these patients. This model entails the lowest costs.

Model B: TNF-alpha antagonists to all newly diagnosed patients plus patients who fail to respond to slowly-acting anti-rheumatic drugs

In this model it is assumed that all newly diagnosed patients are started on treatment with TNF-alpha antagonists (corresponding to approximately 1,700 patients annually). In addition, the treatment is to be given to the other patients who are unresponsive to the slowly-acting anti-rheumatic drugs. This group is expected to correspond to 10-20% of the population of rheumatoid arthritis patients attended by rheumatologists, and is estimated to total 1,600-3,300³ patients. Including newly diagnosed patients a total of 10.100-11.800⁴ patients will be candidates for treatment with TNF-alfa antagonists during a five year period.

Due to the use of TNF-alpha antagonists, this model with *infliximab* entails a first-year additional personnel requirement corresponding to approximately 8 full-time positions for physicians, 16 for nurses and 10 for secretaries, increasing considerably by the fifth year to 29, 57 and 36 full-time positions, respectively. The personnel resources are calculated assuming optimal organization of the work burden and the gathering of patients in centralized units. At the national level the annual additional costs when using *infliximab* will increase from DKK 136 million in the first year to DKK 505 million by the fifth year, of which expenses for medication account for 90%.

With *etanercept* the personnel requirements are more modest, corresponding to 4 additional full-time positions for nurses in the first year, increasing to 6 in the fifth year. The associated additional costs amount to DKK 169 million in the first year, increasing to DKK 942 million by the fifth year.

The above figures do not include additional costs and additional personnel requirements associated with early referral and diagnosis.

Model C: TNF-alpha antagonists solely to patients who fail to respond to slowly-acting anti-rheumatic drugs

In this model it is anticipated that due to the positive effects hereof, only approximately 10% of the patients diagnosed after introduction of early referral and diagnosis will need to start treatment with TNF-alpha antagonists during the course of a five-year period. Among the remaining rheumatoid arthritis patients attended by rheumatologists, approximately 10-20%, will start treatment over a five-year period. On this basis it is estimated that a total of 1,800-3,400⁵ seriously affected rheumatoid arthritis patients will be candidates for treatment with the biological drugs at the national level over a five-year period.

With Model C, patient recruitment is thus considerably lower than with Model B because newly-diagnosed patients are not treated with TNF-alpha antagonists.

³ 10-20% of (18,000 minus 1,700) patients equals 1,630-3,260 patients.

⁴ 1.600-3.300 + (5x1.700) patients equals 10.100-11.800 patients.

⁵ 10-20% of (18,000 minus 1,700) plus 10% of 1,700 equals 1,800-3,430 patients.

The additional personnel requirements entailed by the use of *infliximab* in Model C correspond to 3 full-time positions for physicians, 7 for nurses and 4 for secretaries, increasing to 7, 14 and 9 full-time positions, respectively, by the fifth year. The annual additional costs to the Counties associated with the use of *infliximab* in this model are calculated to increase from DKK 57 million in the first year to DKK 126 million by the fifth year, of which expenses for medication account for 90%.

With the use of *etanercept* in this model the additional personnel requirements decrease from 1.7 full-time positions for nurses in the first year to 1.2 by the fifth year. The associated additional costs are calculated to increase from DKK 71 million in the first year to DKK 240 million by the fifth year.

Possible savings in connection with reduced need for medication, physiotherapy, occupational therapy and surgical treatment and preserved ability to work in models B and C are not included. The above figures do not include additional costs and additional personnel requirements associated with early referral and diagnosis.

Conclusion and recommendation concerning the models

It has been documented that patients *who do not respond to conventional treatment* will benefit considerably from the TNF-alpha antagonists. At the same time, early intensive use of the conventional slowly-acting anti-rheumatic drugs will be beneficial for all patients with newly acquired rheumatoid arthritis.

Based on an overall assessment and taking into account not only the evidence for the benefits and disadvantages but also the resource aspects, the project group recommends Model C as the best foundation for the treatment of rheumatoid arthritis at the present time.

Cost considerations and the unresolved long-term effects of the new drugs also speak in favour of Model C at present. The recommendations of this report should be re-evaluated within a few years as the results of a large number of clinical trials of TNF-alpha antagonists and several new biological drugs are underway. Among other things, these studies will help determine whether the use of biological drugs entails treatment benefits in early rheumatoid arthritis relative to the slowly-acting anti-rheumatic drugs. At the same time, the studies will clarify any long-term effects of TNF-alpha antagonists.

According to the recommended model, Model C, it is estimated that over a five-year period, 1,800-3,400 rheumatoid arthritis patients will be candidates for TNF-alpha antagonist treatment in Denmark. In this connection, the project group recommends that the practical implementation of treatment with TNF-alpha antagonists should presently be centralized at a single rheumatology hospital department in each of the 14 Danish counties for the following reasons:

- Centralization ensures the more rapid establishment of a sound knowledge base both regionally and nationally.
- Centralization safeguards against a shift in the indication for treatment and provides the possibility for data collection in databases that can include data for health economics analyses.
- Centralization increases safety since the rheumatology departments provide 24-hr medical expertise.
- Intravenous administration of drugs is a hospital task.
- Centralization enables rational operation and optimal utilization of personnel resources.

Evidence for the effect of non-pharmacological treatment – an update

In order to shed light on the other treatment possibilities available, the evidence for the effect of various forms of non-pharmacological treatment of rheumatoid arthritis has been systematically analysed.

Surgical treatment

The extent of surgical intervention in rheumatoid arthritis at the national level is not known with any certainty. It is estimated that between 10% and 30% of all rheumatoid arthritis patients receive surgical treatment, in some cases involving several operations.

Surgical treatment of rheumatoid arthritis aims at alleviation of pain, improvement of joint function, and prevention of postural abnormalities and joint damage. The main surgical interventions in rheumatoid arthritis are: Synovectomy (removal of the synovial membrane lining the joint), total joint arthroplasty (replacement of the ends of the joint bones), arthrodesis (fusion of joint bones) and joint replacement.

The scientific evidence in support of surgical treatment continues to rest solely on retrospective (case-control) studies and on considerable accumulated experience. In general, the procedures are most effective when carried out before loss of function or postural abnormalities have become too severe. This necessitates good referral practice so as to ensure that the patient is not referred too late. Most surgical intervention in rheumatoid arthritis can be carried out at local hospital departments, while hand surgery, shoulder/elbow replacement, joint revision surgery and neck surgery should be carried out at the regional hospitals.

Rehabilitation

Rehabilitation of rheumatoid arthritis patients encompasses physiotherapy, occupational therapy, patient education and emotional support and aims to compensate for and alleviate the suffering caused by the disease and to inform the patients about the disease and the drug treatments.

Physiotherapy encompasses training and treatment aimed at improving mobility, strength and thereby bodily function as well as to alleviate pain and relieve joints. Occupational therapy is directed at the problems associated with carrying out the activities of daily life and aims at prevention of postural abnormalities, pain relief and functional improvement through education and instruction in joint relief principles, as well as training and the use of aids and bandages.

Physiotherapy and occupational therapy are largely founded on tradition and experience, with little strict documentation being available regarding their effect. There is evidence that physiotherapy has effects on the function of the locomotive apparatus (primarily in the legs) and to a lesser extent on joint pains. Similarly, there is evidence that occupational therapy has effects on functional disability in the locomotive apparatus (primarily in the hands) and on hand pains.

It is slightly more uncertain whether emotional support can improve the patients' ability to deal with the physical and psychological problems and mitigate the experience of feeling ill. In contrast, it has been documented that patient education concerning the disease and its consequences and the treatment thereof enhance the patients' knowledge and have a moderate short-term effect on the patients' self-rating of their state of health and a small short-term effect on their functional status, number of swollen and painful joints, and psychological status. No long-term effects have been observed. Patient education has a certain short-term effect on patient compliance with training programmes, but no documentation has been found indicating that patient education has an effect on the patients' compliance with pharmacotherapy.

Læsevejledning og ordliste

Rapporten er udarbejdet af et forfatterkollektiv bestående af 7 emnespecifikke undergrupper og deres respektive formænd. De enkelte bidrag er samlet og redigeret af en redaktionsgruppe (bestående af projektgruppens formand, den faglige sekretær samt to CEMTV-medarbejdere) i samspil med formændene og de øvrige projektgruppemedlemmer.

Rapporten består af 11 kapitler og 7 bilag. Den er inddelt i to dele: en MTV-del (kapitlerne 2-7) og en status-del (kapitlerne 8-11).

- Der indledes med en *sammenfatning* af de væsentligste konklusioner fra hele rapporten.
- I *kapitel 1* beskrives baggrunden for projektet, formålet og den anvendte metode ved udarbejdelsen af rapporten. Desuden gives der en kortfattet beskrivelse af selve sygdommen, leddegigt. Dette kapitel suppleres med *bilag 1*, hvor de enkelte delkapitlers litteratursøgninger fremgår, med *bilag 2*, hvor det skema, der er anvendt ved evidensgradering af litteraturen, fremgår, samt med *bilag 3*, der beskriver et internationalt anerkendt sæt af kriterier (ACR-klassifikationskriterier) til at adskille leddegigtsygdommen fra andre sygdomme.

MTV-del

- I *kapitel 2* beskrives vigtigheden af tidlig visitation og diagnostik samt mulighederne for at diagnosticere sygdommen tidligt.
- *Kapitel 3* gennemgår evidensen for effekten af behandlingen med dels de langtsomt virkende gigtmidler, de nye TNF-alfa hæmmende lægemidler. Dernæst opstilles 3 mulige behandlingsmodeller (A, B og C) for medikamentel behandling af leddegigt. Dette kapitel suppleres med et uddybende *bilag 4* vedrørende smertestillende midler, milde smertestillende og betændelsesdæmpende midler samt binyrebarkhormon, samt med *bilag 5*, der beskriver behandlingsvejledninger for de 3 behandlingsmodeller og definerer behandlingssvigt.
- *Kapitel 4* belyser patientaspektet. Det beskrives, hvorledes patienten påvirkes af sygdommen, herunder hvordan patienten oplever gevinsten af den medikamentelle behandling. Desuden belyses de psykiske og sociale aspekter af sygdommen. Endelig ses de 3 mulige behandlingsmodeller for medikamentel behandling i patientperspektiv.

- I *kapitel 5* beskrives, hvorledes behandling, diagnostik og visitation er organiseret i dag. Dernæst belyses de organisatoriske forudsætninger og konsekvenser ved indførelse af tidlig visitation og diagnostik og ændrede behandlingsformer med udgangspunkt i ovennævnte tre behandlingsmodeller.
- *Kapitel 6* omfatter vurdering af sundhedsøkonomiske forhold vedrørende behandling af patienter med leddegigt. Der gives indledningsvis et skøn over de aktuelle amtskommunale meromkostninger ved leddegigt. Dernæst vurderes de driftsøkonomiske konsekvenser ved tidlig diagnostik. Videre gives der et overblik over eksisterende sundhedsøkonomiske vurderinger af behandling med TNF-alfa hæmmere. Endelig vurderes de driftsøkonomiske omkostninger ved behandling med de nye TNF-alfa hæmmende stoffer, og der redegøres for indførelsen af behandling med de nye lægemidler med udgangspunkt i behandlingsmodellerne. I *bilag 6* specificeres de anvendte enhedsomkostninger i de sundhedsøkonomiske konsekvensberegninger, og i *bilag 7* findes en grafisk illustration af patientstrømme i behandlingsmodel B og C.
- I *kapitel 7* sammenfattes MTV-delens kapitler vedrørende tidlig diagnostik og medikamentel behandling.

Status-del

- *Kapitel 8* gennemgår den foreliggende evidens for effekten af kirurgisk behandling.
- *Kapitel 9* beskriver, hvilke typer af fysioterapeutiske behandlinger der er evidens for som støtte for de medikamentelle og kirurgiske behandlinger.
- *Kapitel 10* beskriver ergoterapeutiske behandlingstiltag og evidensen herfor.
- *Kapitel 11* belyser effekten af patientundervisning og psykologiske behandlingsmetoder.

Ordliste

- ACR – American College og Rheumatology
 ACR20, ACR50 eller ACR70 – ACR's definition på sygdomsaktivitetsformindskning på 20, 50 eller 70%
 Adalimumab – Humaniseret TNF-alfa antistof
 Alloplastik – Indsættelse af kunstigt led
 Anakinra – Recombinant IL-1 receptor antagonist protein, som er et kunstigt fremstillet IL-1 receptor antagonist protein (se IL-1 receptor antagonist protein)
 Analgetika – Smertestillende
 Anti-CCP – Et autoantistof (se autoantistoffer), som benævnes anti-citrullinholdige proteinkæde antistoffer, antifilaggrin antistoffer eller anti-keratin antistoffer
 Anti-citrullinholdige proteinkæde antistoffer – Se anti-CCP
 Anti-filaggrin antistoffer – Se anti-CCP
 Anti-keratin antistoffer – Se anti-CCP
 Antireumatika – Gigtmidler
 Artrit – Betændelses præget ledsygdom
 Artrodese – Stivgørelse af led
 Artroplastik – Fjernelse af ledender
 Artroskopisk – Via kikkertudstyr
 Autoantistoffer – Antistoffer rettet mod normalt forekommende bestanddele (molekyler) i kroppen
 Azathioprin – Et langsomtvirkende antireumatika
 CEMTV – Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
 Ciclosporin – Et langsomtvirkende antireumatika
 Cost-effectiveness-analyse – En analyseform, hvor alternativens effekter måles i fysiske enheder. Forholdet mellem omkostninger og effekter beregnes og kan benyttes ved sammenligninger mellem alternativer
 Cost-utility-analyse – En analyseform, hvor effekter i henseende til sygelighed og dødelighed sammenvejes i ét mål: kvalitetsjusterede leveår (QALY's – se nedenfor)
 Cost-of-illness – Opgørelser af sundhedsvæsenets ressourceforbrug for et sygdomsområde
 CRP – C-reaktiv protein, et protein, hvor koncentrationen i serum stiger ved betændelsestilstande
 C-reaktiv protein – Se CRP
 Cyclooxygenaser – Et enzym, som blandt andet fremmer dannelsen af betændelsesfremmende molekyler
 Dexascanning – Undersøgelse af mineralindholdet i knogler
 Dextropropoxyphen – Et morfinlignende smertestillende præparat
 Dimethylcystein – Et langsomtvirkende antireumatika
 Disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARD eller langsomtvirkende gigtmidler eller langsomtvirkende antireumatika. Til gruppen hører azathioprin, ciclosporin, hydroxyklorokin, leflunomid, methotrexat, natrium-aurothiomalat, penicillamin og sulfasalazin
 DMARD – Se Disease modifying anti-rheumatic drugs antireumatika
 Dynamisk træning – Træningsformer, hvor muskelarbejde medfører bevægelse
 Etanercept – Et genteknologisk fremstillet TNF-alfa bindende molekyle
 Euroqol 5D – Standardiserede målemetoder for vurdering af helbredsrelateret livskvalitet
 Fiksation – Fastgørelse
 Grundled – Knoled
 HAQ – Health Assessment Questionnaire, et spørgeskema, som anvendes ved vurdering af leddegigtpatienters funktionsnedsættelse
 HAQ-score – Et indeks udmålt på baggrund af et udfyldt HAQ-spørgeskema
 HLA+DRB1 alleler – En human vævstype, som ses med øget hyppighed ved leddegigt
 Humaniseret TNF-alfa antistof – Et molekylærbiologisk fremstillet humant antistof rettet mod humant TNF-alfa, også benævnt adalimumab
 Hydroxyklorokin – Et langsomtvirkende antireumatika
 IgM-RF – Immunglobulin M reumafaktor, et humant autoantistof rettet mod humant immunglobulin G
 IgM-reumafaktor – Se IgM-RF
 Incidens – Antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af et år i en afgrænset befolkning.

Ordliste

Infliximab – Et genteknologisk fremstillet kombineret menneske- og museantistof rettet mod humant TNF-alfa

Infusion – Dropbehandling

Injektion – Indsprøjtning

Insufficiens – Utilstrækkelighed

Interpositionsartroplastik – Placering af ledkapsel, senevæv eller silikone implantater mellem fjernede ledender

Intravenøs – Ind i en vene

IL-1 – Interleukin-1, et signalmolekyle, der ligesom TNF-alfa har central betydning for styring af processer såvel i immunsystemet som i betændelsesprocesser

IL-1 receptor antagonist protein – En naturligt forekommende IL-1 hæmmer, som hæmmer IL-1's virkning, ved at blokere

IL-1's adgang til IL-1 receptoren

Isokinetisk træning – En træningsform, hvor muskelarbejde medfører en bevægelse med konstant hastighed

Knoglescintigrafi – Knoglescanning, som kan anvendes ved påvisning af betændelsesprægede forandringer i og nær ved knogler og led

Kodein – Et morfinlignende smertestillende præparat

Langsomtvirkende antireumatika – Se Disease modifying anti-rheumatic drugs antireumatika

Langsomtvirkende gigtmidler – Se Disease modifying anti-rheumatic drugs antireumatika

Leflunomid – Et langsomtvirkende antireumatika

Methotrexat – Et langsomtvirkende antireumatika

Milde smertestillende og betændelsesdæmpende midler – Lægemedler, også kaldet NSAID, som via en hæmning af cyclooxygenase enzymer mindsker smerter specielt ved betændelsesprægede gigt-sygdomme.

Misoprostol – Et præparat, som modvirker tendensen til mavesår ved behandling med milde smertestillende og betændelsesdæmpende midler

MTV – Medicinsk teknologivurdering

Myelopati – Sygdom i rygmarv, f.eks. forårsaget af tryk på rygmarven

MR-scanning – Magnet resonans scanning, hvor alt væv visualiseres

Natrium-aurothiomalat – Et langsomtvirkende antireumatika også kaldet guldkur

Non-steroid anti-inflammatory drugs – Se milde smertestillende og betændelsesdæmpende midler

NSAID – Se milde smertestillende og betændelsesdæmpende midler

Paracetamol – Et let smertestillende middel

Penicillamin – Et langsomtvirkende antireumatika

Prednisolon – Et binyrebarkhormon præparat

Protesestemmet – Den ledprotese-del, som er fæstet inde i rørknoelen

Prævalens – Den brøkdelen af en befolkning, der på et givet tidspunkt har lidelsen.

QALY – Quality-adjusted lifeyears, kvalitetsjusterede leveår

Randomiseret – Se RCT

RCT – "Randomised controlled trial", klinisk kontrolleret lodtrækningsforsøg

Recombinant IL-1 receptor antagonist protein – Genteknologisk fremstillet humant IL-1 receptor antagonist protein, der som lægemiddel benævnes anakinra

Reumafaktor i serum – se IgM-RF

Selektive cyclooxygenase-2 hæmmende præparater – Milde smertestillende og betændelsesdæmpende midler, som selektivt hæmmer cyclooxygenase-2 enzymet

SF-36 – Et generisk profil mål, der måler sundhedsrelateret livskvalitet i større populationer eller i forskellige patientgrupper. SF-36 er i stand til at måle både negative sundhedstilstande (f.eks. sygdom) og positive tilstande (f.eks. velfindende), og består af 8 dimensioner, der ialt er underopdelt i 36 spørgsmål

Silikonespacer – Silikone implantat, som anvendes ved interpositionsartroplastik for at kompensere for den forkortelse ledendefjernelsen bevirker

Subkutan – Under huden

Sulfasalazine – Et langsomtvirkende antireumatika

Synovektomi – Fjernelse af ledhinden i ledhulen

Tibialis posterior senen – Dyb lægmuskel, der ved at fæstne sig under foden er med til at opretholde fodsvangen

TNF-alfa – Tumor nekrose faktor-alfa, et signalmolekyle med central betydning for styring af processer såvel i immunsystemet som i betændelsesprocesser

Tramadol – Et morfinlignende smertestillende præparat

TUG – "Time-up-go", tidsforbruget til at rejse sig fra en stol og gå 15 m

Ublindet – En benævnelse, der anvendes til at beskrive, at det for såvel patienten som lægen er bekendt, hvilken behandling der blev udtrukket til patienten, i f.eks. et klinisk kontrolleret lodtrækningsforsøg. Alternativt angiver "dobbelblindt", at hverken patient eller læge har viden herom

VAS – "Visuel analog skala" en semikvantitativ metode til angivelse af en kvalitativ værdi. Smerteangivelse kan f.eks. angives ved at markere et punkt på en 100 mm lang linje, hvor 0 mm angiver ingen smerte og 100 mm angiver uudholdelig smerte.

1 Indledning

Leddegigt er en kronisk sygdom med et progressivt forløb, som præges af smerter, tiltagende leddestruktioner og aftagende funktionsevne. Efter nogle års forløb mister en stor del af leddegigtpatienterne deres erhvervsevne. Leddegigt kan ikke helbredes, men sygdomsaktiviteten kan hos de fleste patienter mindskes med langsomtvirkende gigtmidler. Hos et mindre antal patienter er sygdomsaktiviteten imidlertid vanskelig at kontrollere, og til denne patientgruppe har behandlingsmulighederne indtil for nylig været begrænsede.

De senere års forskningsresultater har øget behandlingsmulighederne på væsentlige punkter. Den bioteknologiske udvikling har skabt grundlag for udvikling af en helt ny type gigtmidler, de såkaldte TNF-alfa hæmmende præparater, der har vist meget lovende resultater på kort sigt. Langtidseffekten kendes ikke endnu, og disse medikamenters plads i det samlede behandlingstilbud er ikke fastlagt. Præparaterne er indtil videre væsentligt dyrere end de hidtil anvendte, og indførelsen af dem vil få konsekvenser for organiseringen af leddegigtbehandlingen i Danmark. Lægemidlerne er imidlertid allerede registrerede, og de er taget i anvendelse om end kun i mindre omfang til behandling af leddegigtpatienter i sygehusregi.

Da den ny medicin er bekostelig, og da der samtidig er fremkommet viden om betydningen af tidlig diagnostik og tidligt iværksat medikamentel behandling, er der behov for et solidt beslutningsgrundlag for indførelsen af disse nye lægemidler set i sammenhæng med den tidlige diagnostik.

1.1 Baggrund for projektet

Dansk Reumatologisk Selskab henvendte sig i foråret 1999 til Institut for Rationel Farmakoterapi med henblik på udvikling af kliniske retningslinjer og til det daværende MTV-institut (fra 1. april 2001 Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering) med ønsket om en medicinsk teknologivurdering af de nye lægemidler. I drøftelserne mellem Dansk Reumatologisk Selskab og MTV-instituttet blev det besluttet at gennemføre en bredere medicinsk teknologivurdering, hvor såvel daværende behandlingstilbud som de nye lægemidler blev vurderet på systematisk vis.

MTV-instituttet nedsatte primo 2000 en tværfaglig projektgruppe bestående af eksperter inden for de sundhedsfaglige professioner, der aktivt deltager i udredning, behandling, pleje og genoptræning af patienter med leddegigt.

Hensigten med rapporten er, at den kan indgå i amternes beslutningsgrundlag i forbindelse med stillingtagen til, hvordan de TNF-alfa hæmmende lægemidler kan bruges – både i forhold til den traditionelle medicin og i forhold til resten af behandlingssystemet og organiseringen af dette i Danmark i dag.

Rapporten henvender sig til beslutningstagere, der skal tilrettelægge en samlet strategi for behandling af leddegigt. Herudover henvender rapporten sig til de behandlergrupper, der tager sig af leddegigtpatienter, samt til patienter, patientforeninger og andre, der interesserer sig for området.

1.2 Formål

Med ansvaret for en bredt funderet medicinsk teknologivurdering var det projektgruppens primære opgave at skabe klarhed vedrørende de nye TNF-alfa hæmmende gigtmidlers anvendelse og konsekvenser.

Opgaven lød for det første på at vurdere de nye biologiske lægemidler i forhold til traditionelle gigtmidler. For det andet skulle betydningen af tidlig visitation og diagnostik vurderes. Dette skulle munde ud i opstilling og vurdering af alternative modeller for medicinsk behandling af sygdommen. Næste led i analysen var en vurdering af disse modellers økonomiske, organisatoriske og patientrelaterede konsekvenser.

Medikamentel behandling indgår imidlertid som én behandling blandt flere. For at sikre, at den medikamentelle behandling blev belyst i sammenhæng med de øvrige behandlingstilbud, som en leddegigtpatient typisk vil modtage, ønskede man også at samle den nyeste viden om effekten af kirurgiske, fysio- og ergoterapeutiske behandlinger og patientundervisning. Formålet var at afdække, hvilket dokumentationsgrundlag der findes for den nuværende kliniske praksis.

Denne rapport indeholder derfor – ud over en medicinsk teknologivurdering af de TNF-alfa hæmmende lægemidler samt af tidlig visitation og diagnostik – en systematisk kortlægning af, hvilken viden der i øvrigt foreligger om de vigtigste behandlingsformer ved leddegigt.

Mere konkret blev projektgruppen på baggrund af tværfaglig ekspertviden og i samarbejde med Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering enige om, at rapporten skulle besvare følgende spørgsmål:

MTV-del

Visitation og diagnostik

- Hvilken evidens er der for værdien af tidlig diagnostik, og hvordan stilles diagnosen leddegigt tidligt?
- Hvordan organiseres diagnoseforløbet, således at patienter med leddegigt i tidligt stadium får stillet diagnosen uden unødigt forsinkelse?

Medikamentel behandling

- Hvilken evidens er der for effekten af de eksisterende medikamentelle behandlinger?
- Hvordan og til hvem skal de nye TNF-alfa hæmmende lægemidler anvendes?

Organisation

- Hvordan organiseres visitation, diagnostik og behandling af leddegigt i dag?
- Hvilke geografiske og kapacitetsmæssige forhold skal der tages hensyn til i forbindelse med en ændret behandlingsstrategi og en ændret praksis vedrørende tidlig visitation og diagnostik?

Sundhedsøkonomi

- Hvad koster behandling af leddegigt i dag?
- Hvad vil det koste sundhedsvæsenet at indføre tidlig visitation og diagnostik?
- Hvad vil det koste sundhedsvæsenet at anvende TNF-alfa hæmmende lægemidler?
- Hvilke muligheder er der for at foretage en cost-effectiveness-analyse, og hvilke data muliggør en fremtidig analyse?

Patienten

- Hvorledes påvirker leddegigten patienten fysisk, psykisk og socialt?
- Hvordan oplever patienten behandlingsgevinsten ved medikamentel behandling?

Status-del

Kirurgisk behandling

- Hvilke typer kirurgiske behandlinger anvendes, og hvad er evidensen for deres effekt?

Fysio- og ergoterapi

- Hvilke typer af fysio- og ergoterapi anvendes, og hvad er evidensen for deres effekt?

Patientundervisning og psykologisk behandling

- Hvilke typer af patientundervisning og psykologiske behandlingsmetoder er der evidens for?

Afgrænsning

Rapporten beskæftiger sig udelukkende med voksne leddegigtpatienter, dvs. personer, der får leddegigt efter at være fyldt 15 år.

Rapporten er ikke tænkt som en klinisk vejledning for behandlere. Som MTV-rapport er sigtet ikke at udstikke autoritative retningslinjer vedrørende de nye lægemidler, men snarere at tilvejebringe et bredt beslutningsgrundlag, der belyser sandsynlige konsekvenser af flere mulige strategier for beslutningstagerne.

Der gøres opmærksom på, at området er præget af en hastig teknologisk udvikling, både hvad angår de traditionelle lægemidler og de nye TNF-alfa hæmmere. Ligeledes kan prisudviklingen tænkes at undergå betydelige ændringer i de kommende år, i takt med at de monopollignende forhold opløses. Rapporten baserer sig nødvendigvis udelukkende på den nuværende viden og repræsenterer dermed et øjebliksbillede i en udviklingstendens. På grund af sin bredde vil rapporten dog ligeledes kunne være basis for eventuelle fremtidige vurderinger i forbindelse med fremkomsten af nye behandlingsteknologier på leddegigtområdet.

1.3 Projekt- og undergruppesammensætning

Udgangspunktet for sammensætningen af projektgruppen har været at sikre tilstrækkelig bredde og ekspertviden. Det daværende MTV-institut bad Dansk Reumatologisk Selskab, Dansk Selskab for Reumakirurgi, Foreningen af Praktiserende Speciallæger, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Sygeplejeråd, Danske Fysioterapeuter, Ergoterapeutforeningen, Foreningen af Danske Sygehusadministratorer, Dansk Socialrådgiverforening og Gigtforeningen om at udpege repræsentanter til gruppen. Epidemiologisk bistand er leveret fra Statens Institut for Folkesundhed (SIF), og Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering (CAST) har stået for den sundhedsøkonomiske bistand. Centret for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV) har udpeget gruppens formand og været repræsenteret ved to MTV-generalister. Projektgruppen har i alt afholdt 12 møder i perioden 2000-2002. Redaktionsgruppen har haft et løbende samarbejde igennem den afsluttende rapportskrivningsfase.

Projektgruppens sammensætning fremgår forrest i rapporten. De enkelte projektdeltagere har ikke haft konkurrerende interesser. Projektet har været helfinansieret ved CEMTV's egne midler.

Undergrupper

Der har været nedsat 7 emnespecifikke undergrupper, hvis medlemmer stort set alle var rekrutteret fra projektgruppen. Undergrupperne vedrørende medikamentel behandling, reumakirurgi og psyko-sociale tiltag har været suppleret med eksterne personer.

Visitation og diagnostik

Kirsten Leth (formand), Kim Hørslev-Petersen, Jan Pødenphant, Henrik Vinterberg og Knud Juel

Medikamentel behandling

Peter Junker (formand), Kristian Stengaard-Pedersen, Henrik Skjødt og Lis Smedegaard Andersen. Gruppen har været suppleret med 1. reservelæge John Bonde Knudsen, medicinsk afd. Odense Universitetshospital, og overlæge, dr.med. Ulrik Tarp, reumatologisk afd., Århus Universitetshospital

Organisation

Jens Erik Olsen (formand indtil 16.08.01), Pia Bruun Madsen (formand fra 16.08.01), Kirsten Leth, Knud Juel, Ketty Bager og Jan Sørensen

Sundhedsøkonomi

Jan Sørensen (formand), Kirsten Leth, Ketty Bager, Pia Bruun Madsen (fra den 16.08.01), Lis Smedegaard Andersen, Kim Hørslev-Petersen og Kristian Stengaard-Pedersen

Kirurgisk behandling

Carsten Tørholm (formand indtil 10.08.01), Claus Munk Jensen (fra 03.07.01/formand fra den 10.08.01), overlæge Michel Boeckstyns, ortopædkirurgisk afd., KAS Gentofte, afdelingslæge Bo Munk, ortopædkirurgisk afd., Århus Amtssygehus og overlæge Kjeld Dons, Neurocentret, H:S Rigshospitalet

Fysioterapi og ergoterapi

Jens Ole Rasmussen (formand), Lene Gram Herborg og Lis Smedegaard Andersen

Psykosociale tiltag

Ketty Bager (formand), Karin Angermann, Lene Gram Herborg, Valborg Andersen. Gruppen har været suppleret med fysioterapeut Anne-Mette Langgaard, Kong Chr. X's Gigthospital Gråsten, og klinisk sygeplejespecialist Annette de Thurah, reumatologisk afd., Århus Universitetshospital

1.4 Om metode

I perioden juni-december 2000 blev der gennemført dels en overordnet litteratursøgning på leddegigt, dels specifikke søgninger til belystning af spørgsmålene i MTV-delen og status-delen. Efterfølgende blev der indtil september 2001 foretaget supplerende søgninger inden for enkelte spørgsmål som følge af justeringer af emneafgrænsningen. Derudover er et mindre antal artikler løbende identificeret i relevante rapporter og artikler.

Beskrivelse af de enkelte arbejdsgruppers litteratursøgning kan ses i bilag 1. De specifikke søgestrategier kan rekvireres ved henvendelse til Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering.

Evidensgradering af litteraturen er sket på grundlag af "Levels of evidence", udarbejdet af National Health Service, Research and Development Programme, Centre for Evidence Based-Medicine i Oxford 1998, jf. bilag 2. Disse er blevet revideret i 2001, jf. <http://cebm.jr2.ox.ac.uk>, men ændringerne berører ikke de evidensgraderinger der er udført i denne rapport. Graderingen går fra 1a, som det højeste evidensniveau, der f.eks. er veludførte meta-analyser på baggrund af randomiserede kontrollerede forsøg, til 5, der repræsenterer det laveste evidensniveau, som f.eks. ekspertvurdering uden eksplicit kritisk evaluering. På baggrund af denne evidensgradering udledes styrken af de afledte anbefalinger. Styrken går fra A som det højeste niveau til D som det laveste.

Evidensniveauet er angivet i kursiv efter den enkelte reference. Hvor evidensniveau ikke er angivet, er der enten tale om kvalitative studier eller problemstillinger, hvor evidensgradering ikke er skønnet relevant. Styrken af anbefalingerne er angivet i konkluderende afsnit og sammenfatninger.

Ved udarbejdelsen af kapitel 5 om de organisatoriske forhold, og kapitel 6 om de økonomiske forhold, er der foretaget en række registerudtræk, bl.a. fra Danmarks Statistik og Landspatientregistret, og der er foretaget udtræk vedrørende sygesikringsydelse. Derudover er der udarbejdet konsekvensanalyser ved hjælp af eksplicitte økonomiske modeller.

1.5 Hvad er leddegigt?

Leddegigt er en kronisk sygdom, der kendetegnes ved, at et varierende – men i reglen stort – antal af kroppens led bliver angrebet med betændelsesprocesser i ledhinden, der fører til ødelæggelse af ledbrusk, underliggende knogler og omgivende ledkapsler.

Sygdommens årsag er trods mange års intensiv forskning endnu ikke klarlagt. Der er imidlertid ikke tvivl om, at forstyrrelser i kroppens immunforsvar er meget centrale i sygdomsprocessen. Der er tale om en sygdom, der også kan angribe andre væv og organer end leddene, f.eks. hud, hjertehinde, lungehinde, lunger, nervesystem, øjne, spytkirtler og mave-tarmkanal. Leddegigt-sygdommen har ikke kun en ødelæggende virkning på leddene, men indebærer tillige øget dødelighed af andre årsager end leddegigten.

Forekomst af leddegigt i Danmark, hvilket benævnes prævalens, kan ikke fastlægges ud fra registersøgninger (se 6.6.1). En dansk befolkningsundersøgelse, udført af Statens Institut for Folkesundhed, hvor man i perioderne 1986-87, 1990-91 samt i 1994 og 2000 foretog interviewundersøgelser af nationalt repræsentative stikprøver af danskere over 18 år (4,2 millioner) (1;2), fandtes en gennemsnitlig prævalens af leddegigt på 0,8 % (spredning: 0,7-0,9%). I 98,5% af tilfældene byggede svarene på de adspurgtes opfattelse af lægens diagnose. Antallet af leddegigtpatienter i Danmark vil ud fra dette være ca. 35.000 voksne. Interviewundersøgelse har imidlertid vist sig ikke at

være en tilstrækkelig metode til undersøgelse af prævalens (3). I andre nordiske befolkningsundersøgelser er prævalensen angivet lavere og på henholdsvis 0,35% og 0,51% (3-5) (9). Ud fra hospitalsbaserede data fra et henholdsvis større og mindre studie i Norge er prævalensen angivet til 0,47% og 0,6% (9). I forbindelse med denne MTV-rapport blev antallet af patienter med leddegigt fulgt i speciallægeregi i Sønderjyllands Amt opgjort til 900 (10). Denne opgørelse baserer sig på data fra amtets reumatologiske afdeling, som på daværende tidspunkt varetog stort set alle de reumatologiske i funktioner i amtet (250.000 indbyggere). Denne forekomst svarer til en prævalens på 0,47%. Generaliseres disse tal er ca. 18.000 leddegigtpatienter i behandling i speciallægeregi i Danmark.

Sygdommen kan debutere fra 15-års alderen, men de fleste (ca. 1/3) patienter er mellem 60 og 79 år, når sygdommen begynder (6-8).

Den årlige tilgang af patienter med nyopdaget leddegigt, hvilket kaldes incidens, er for nylig opgjort i to norske og et finsk studie til henholdsvis 0,26 promille, 0,29 promille og 0,34 promille (6-8). Ud fra erfaringer fra Sønderjyllands Amt, hvor en "tidlig artrit klinik" på amtets reumatologiske afdeling var etableret, fandtes den årlige tilgang af nydiagnosticerede leddegigtpatienter at være 90 (10). Udfra danske erfaringer skønnes den årlige tilgang af leddegigtpatienter at være 0,4 promille af den voksne danske befolkning, svarende til ca. 1.700 nye tilfælde årligt. I kraft af sin hyppighed og de alvorlige konsekvenser af sygdommen udgør leddegigt således et væsentligt sundhedsproblem i den danske befolkning.

Leddegigtens væsentligste kendetegn er, at de led, der rammes af betændelsesprocesserne, bliver hævede og smertefulde med deraf følgende hæmmet funktion. Sygdommen er kronisk og medfører i de fleste tilfælde, at der gradvist udvikles et stigende antal ledskader og deformiteter, som medfører yderligere nedsat funktion og ofte erhvervsevnetab, samt forringet livskvalitet og psykosociale belastninger. En del leddegigtpatienter bliver efter en periode nødt til at forlade arbejdsmarkedet og gå på helbredsbetingsførtidspension. For andre lykkes det at fastholde en tilknytning til arbejdsmarkedet ved etablering af stillinger på særlige vilkår. Sygdommen indebærer således en nedsat livstidsindkomst og øgede sundhedsudgifter både for den enkelte og for samfundet.

Diagnosen leddegigt kan ikke stilles på grundlag af et enkelt symptom, blodprøve eller røntgenundersøgelse. Der er derfor udviklet et internationalt anerkendt kriteriesæt, som baserer sig på de mest karakteristiske kendetegn ved leddegigt, jf. bilag 3.

Hvis dette system anvendes, er det muligt med stor sikkerhed at skelne patienter med leddegigt fra andre sygdomme, som den kan forveksles med, f.eks. slidgigt, psoriasisgigt og urinsyregigt. Kriterierne har dog begrænset værdi tid-

ligt i forløbet, hvor sygdomsbilledet endnu ikke er fuldt udviklet. Dertil kommer, at det i adskillige undersøgelser er vist, at det kræver stor erfaring og øvelse at diagnosticere ledhævelse ved almindelig lægelig undersøgelse.

Det var tidligere den almindelige opfattelse, at leddegigt var en godartet sygdom uden overdødelighed. Inden for de senere år er der imidlertid tilvejebragt et mere nuanceret billede af sygdommen og behandlingsmulighederne. Dette har bl.a. betydet, at tidligere tiders mere afventende holdning til behandling af leddegigt i stigende grad erstattes af en mere offensiv behandlingsstrategi.

Leddegigt behandles ikke med medicin alene, men suppleres med kirurgiske indgreb, fysisk træning, instruktion i ledaflastning og sygdomsmestring, anvendelse af hjælpemidler, undervisning samt social støtte. Denne brede indsats ydes via et tværfagligt behandlingsteam bestående af reumatologer, reumakirurger, sygeplejersker, fysioterapeuter, ergoterapeuter, socialrådgivere og evt. psykologer.

Litteratur

- 1 **Kjøller M, Rasmussen NK.** Sundhed & sygelighed i Danmark 2000. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002.
- 2 **Kjøller M.** Sundhed og sygelighed i Danmark 1994: og udviklingen siden 1987. København: DIKE, Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi, 1995.
- 3 **Kvien TK, Glennas A, Knudsrød OG, Smedstad LM.** The validity of self-reported diagnosis of rheumatoid arthritis: results from a population survey followed by clinical examinations. *J Rheumatol* 1996; 23(11):1866-1871.
- 4 **Simonsson M, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF, Svensson B.** The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scand J Rheumatol* 1999; 28(6):340-343.
- 5 **Recht L.** A simple hand test for assessment of normal grip function and for detection of early inflammatory hand dysfunction in primary health care (afhandling). Dalby: University of Lund, 1989.
- 6 **Uhlig T, Kvien TK, Glennas A, Smedstad LM, Forre O.** The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol* 1998; 25(6): 1078-1084.
- 7 **Riise T, Jacobsen BK, Gran JT.** Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2000; 27(6):1386-1389.
- 8 **Kaipainen-Seppänen O, Aho K.** Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* 2000; 27(1):94-100.
- 9 **Kvien TK, Glennas A, Knudsrød OG, Smedstad LM, Monwinckel P et al.** The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:412-8
- 10 **Hørslev-Petersen K, Lindegaard H, Lottenburger T** Early arthritis clinic in the southern part of Jutland. In preparation.

MTV af tidlig diagnostik og
medikamentel behandling

DEL 1

2 Tidlig visitation og diagnostik

I dette kapitel gennemgås betydningen af tidlig visitation, diagnostik og behandling på sygdomsforløbet. Sygdomskendetegnene, som anvendes til at stille diagnosen, præsenteres, og anbefalinger vedrørende tilrettelæggelse af tidlig visitation og diagnostik beskrives.

2.1 Fordele ved tidlig behandling

Førhen blev leddegigtpatienter primært behandlet med milde smertestillende- og betændelsesdæmpende midler (også kaldet NSAID). Først når denne behandling, som kun havde en lindrende effekt, var utilstrækkelig, blev patienten henvist til vurdering i reumatologiske speciallægeregi med henblik på behandling med langsomtvirkende gigtmidler, der på længere sigt kan hæmme sygdomsaktiviteten. Denne behandlingsstrategi var baseret på manglende kendskab til dels sygdommens alvorlige konsekvenser for førlighed og livslængde, dels mulighederne for at afbøde disse med langsomtvirkende gigtmidler, og endelig var der frygt for bivirkninger. Bivirkninger ved behandling med langsomtvirkende gigtmidler har imidlertid vist sig at være beskedne sammenlignet med de helbredsskader, sygdommen forårsager (1) 2b. En afventende behandlingsstrategi betragtes nu både som uhensigtsmæssig og skadelig.

I dag ved man, at ledbeskadigelse ved aktiv leddegigt allerede starter tidligt i sygdomsforløbet. Svarende hertil stiger andelen af patienter med røntgenpåviselig ledskade på diagnosetidspunktet fra 10% ved under 3 måneders varighed af ledgener, til 15-20% ved 3-6 måneders varighed, og efter 12 måneder har 40% påviselig ledskade (2) 2b. Sygdommen er for hovedparten af patienterne (60-90%) forbundet med tiltagende ledødelæggelse, som specielt i de første år hastigt skrider frem (3) 2c; (4) 2c; (5) 4; (6) 2c; (7) 2b; (8) 2c; (9) 2b; (10) 2b. Ligeledes relaterer graden af ledødelæggelse sig til graden af sygdomsaktivitet over tid (11) 2c; (12) 2b. Ud over dette er langvarig og svær sygdomsaktivitet associeret med en betydelig øget sygelighed og dødelighed af andre årsager (13) 2b; (3) 2c.

I forhold til tidligere er funktionstab og ledskader nu mindre udtalte, hvilket er vist i retrospektive opgørelser. Denne forandring er sket, i takt med at patienter de seneste 10-15 år er blevet henvist tidligere til speciallæge til behandling med langsomtvirkende gigtmidler (14) 2c; (15) 2c; (16) 5. Tilsvarende er dødeligheden blandt leddegigtpatienter mindsket i forhold til tidligere (17) 2c; (18) 2b; (19) 2b.

Fordelene ved tidlig behandling (dvs. inden for det første år) med hensyn til ledskader og funktionstab er ligeledes påvist i studier af prospektivt fulgte patienter, hvor reduktionen i ledskadeforværringen over en periode på 1-3 år blev mindsket med ca. 20% (20) 2b; (21) 2b; (22) 2c.

En tidlig og intensiv behandlingsindsats med langsomtvirkende gigtmidler, som iværksættes inden for de første 3-6 måneder, har således været forbundet med en betydeligt større behandlingsfordel, både vedrørende mindskning af sygdomsaktiviteten, permanente ledskader og funktionstab efter 3-5 års opfølgning (23) 2c; (24) 2c.

Flere undersøgelser støtter, at der findes et meget tidligt og vigtigt terapeutisk vindue (23) 2c; (25) 2c, hvor det endog er muligt at opnå fuldstændig ro i leddegigten med medikamentel behandling (25) 2b. En sådan inaktivitet i gigtsygdommen benævnes som remission, og den opnås sædvanligvis kun hos 5-8% af patienterne (26) 2c. I undersøgelsen med patienter, der gennemsnitligt havde haft ledgener i seks måneder, kunne der opnås remission hos 35-42%, blandt dem, der enten havde en sygdomsvarighed på under fire måneder, eller uanset sygdomsvarighed var behandlet meget intensivt medikamentelt med trestofbehandling kombineret med binyrebarkhormoner¹ (25) 2c. Remissionshyppigheden blandt de øvrige patienter var 11%.

Enkelte kliniske kontrollerede interventionsstudier er ligeledes udført, hvor det bl.a. er vist, at blot 8-9 måneders forsinkelse af behandling med et langsomtvirkende gigtmiddel medfører, at patienterne må leve med flere smerter og ringere funktionsniveau i de følgende år (27) 1b; (28) 1b; (29) 1b.

Behandlingsmålet i dag er derfor at hæmme sygdomsaktiviteten intensivt og tidligst muligt. Langtidseffekten af tidlig diagnostik og intensiv behandling ud over 3-5 år kendes endnu ikke (30) 2b.

Konklusion

Tidlig iværksat behandling inden for det første år med langsomtvirkende gigtmidler mindsker risikoen for ledskader og funktionstab med ca. 20% over de følgende 1-3 år (B). Undersøgelser støtter, at der findes et meget tidligt og vigtigt terapeutisk vindue inden for de første måneder, hvor sygdommen er specielt påvirkelig for behandling med langsomtvirkende gigtmidler (B). Effekten ud over 3-5 år af tidlig visitation og diagnostik samt intensiv behandling kendes endnu ikke (B). Den fremskynding og intensivering af behandlingen, der er sket gennem de sidste 15 år, synes at have øget livslængden (B).

2.2 Diagnostik af tidlig leddegigt

Tidligt i forløbet er de umiddelbart påviselige sygdomsmanifestationer ofte diskrete. Dette har ført til, at diagnosen ofte stilles sent (31) 2b. Hertil kommer, at diagnosen ikke kan stilles ved en simpel test, men i stedet på basis af samtidig tilstedeværelse af typiske sygdomskendetegn. Diagnosen stilles traditionelt ved hjælp af et sæt internationalt anerkendte kriterier (sygdomskendetegn), hvormed leddegigt med stor sandsynlighed har kunnet adskilles fra andre be-

tændelsesprægede ledsygdomme. Disse kriterier benævnes som ACR² klassifikationskriterierne fra 1987 og udgøres af liste- og trækriterierne (se bilag 3). I kriterierne er leddegigt karakteriseret ved, at mange små led i hænder og fødder er hævede og ømme. Liste- og trækriterier har imidlertid vist sig at være mindre anvendelige tidligt i sygdomsforløbet (31) 2b. Anvendelse af trækriterierne øger dog, sammenlignet med listekriterierne, muligheden for at stille diagnosen tidligt (32) 2b; (33) 4; (34) 4; (35) 2b. Ingen af kriterierne er derimod gode til tidligt at udskille patienter, som ikke har leddegigt. Anvendelse af trækriterierne medfører, at ca. 5% fejlagtigt gives diagnosen leddegigt, hvilket, såfremt diagnosen udløser behandling, vil medføre, at disse unødigt påbegynder behandling med langsomtvirkende gigtmidler (31) 2b; (35) 2b; (2) 2b; (36) 2b. Diagnosen af tidlig leddegigt hviler således fortsat i høj grad på speciallægens kliniske erfaring og kunnen.

Grundlaget for at mistænke leddegigt er som nævnt påvisning af hævelse, specielt i de små finger- og tåled. Netop den enkelte læges vurdering af, hvorvidt et led er hævet eller ej, varierer meget, men præcisionen øges betydeligt, såfremt undersøgeren er trænet i at vurdere led og anvender en standardiseret undersøgelsesteknik (37) 2b; (38) 5.

Begrebet tidlig leddegigt er ikke endegyldigt defineret, men kendetegner generelt leddegigt uden eller med kun få permanente ledskader. Dette vil oftest være patienter med symptomer af mindre end seks måneders varighed. Nogle undersøgelser beskriver dog også tidlig leddegigt som ledgener af under 1-2 års varighed (31) 2b; (35) 2b; (2) 2b; (36) 2b.

Ønskes diagnosen stillet tidligt, øges vanskelighederne hermed, idet sygdommen ikke altid præsenterer sig i starten med de karakteristiske kendetegn. Patienten kan have få hævede led med atypisk lokalisation, og ledgenerne kan således være svære at skelne fra beslægtede ledlidelser (16) 5; (39) 2b. Tilsvarende er røntgenundersøgelser sjældent af værdi tidligt i forløbet, men forhøjede reumafaktorer i serum kan støtte diagnosen (40) 2b; (41) 2b; (42) 2b.

Nye undersøgelsesmetoder

Nye diagnostiske undersøgelsesmetoder er under udvikling, og nogle vil muligvis i fremtiden kunne indgå i et nyt sæt af kriterier, som kan anvendes til klassificering af tidlig leddegigt.

Magnetresonans(MR)-scanning indebærer mulighed for at forbedre den tidlige diagnostik, idet undersøgelser meget tidligt hos ubehandlede leddegigtpatienter kan påvise betændelsesprægede og fortykkede ledhinder samt begyndende skade på ledbrusk og knogle (5) 4; (6) 2c; (43) 5; (8) 2c; (9) 2b; (10) 2b. I hvor høj grad disse forandringer er specifikke for leddegigt, er endnu ikke afklaret (44) 2b; (45) 2b; (46) 2b. Ultralydsundersøgelse af led har fået

¹ Vedrørende trestofbehandling og behandling med binyrebarkhormoner, se kapitel 3.

² American College of Rheumatology.

en vis udbredelse og vil måske i fremtiden kunne anvendes til tidlig påvisning af begyndende leddskader (47) 2c. Derimod er både knoglescintigrafi og måling af knoglernes mineralindhold i hænderne (DEXA-scanning) begge MR-scanning underlegen og uanvendelige til diagnostik (48) 2b; (11) 2c.

Undersøgelse for autoantistoffer i blodet (antistoffer rettet mod normale bestanddele i kroppen), benævnt anti-citrullinholdige proteinkædede antistoffer (anti-CCP), eller den beslægtede undersøgelse, der udføres i Danmark, som kaldes anti-filaggrin antistoffer eller anti-keratin antistoffer (49) 2b, er begge værdifulde, når de anvendes i reumatologisk speciallægeregi til vurdering af patienter mistænkt for leddegigt (50) 2b; (51) 2b. I almen praksis er værdien af disse samt andre undersøgelser, som tilbydes i forskellige kombinationer, ikke undersøgt.

Bestemte vævstypemolekyler, benævnt HLA-DRB1-alleler, forekommer med øget hyppighed ved patienter med leddegigt, og samtidig påvisning af både vævstypen og betændelsespræget ledhinde ved MR-scanning forudsiger til en vis grad udvikling af leddskader i det første sygdomsår (10) 2b, men disse undersøgelser værdier er endnu ikke afklaret ved *tidlig* leddegigt (19) 2b; (52) 2b.

Konklusion

Diagnosen leddegigt stilles generelt på grundlag af præcis registrering og observation af ledhævelser og andre sygdomskendetegn for leddegigt, samt ved en vurdering af, om diagnosen leddegigt er sandsynlig sammenholdt med andre ledlidelser, hvormed leddegigt kan forveksles (B).

At stille diagnosen leddegigt *tidligt* hviler i høj grad på klinisk erfaring, idet tidlig leddegigt let forveksles med andre ledsygdomme. De anerkendte klassifikationskriterier for leddegigt er ikke tilstrækkelig følsomme eller specifikke ved tidlig leddegigt (B).

En pålidelig ledundersøgelse og klinisk vurdering kræver specifik erfaring og træning og bør foretages af en speciallæge i reumatologi (B). Nyere undersøgelser af antistoffer og især faste kombinationer heraf frarådes anvendt uden for reumatologisk speciallægeregi, idet de er omkostningsfulde og uden dokumenteret værdi (B).

2.3 Tilrettelæggelse af udredning og tidlig behandling

Hos den praktiserende læge

Patienter med generende ledsmerter kontakter primært den praktiserende læge. Lægen vil som regel, især ved lette gener, se tiden an og eventuelt anbefale lindrende behandling med milde smertestillende- og betændelsesdæmpende midler. Vedvarer generne, vil der ofte blive udført blodprøver og taget røntgenbilleder af de påvirkede led. Ved længerevarende og betydelige gener vil patienten blive henvist til en speciallæge i reumatologi. Observationstiden

hos egen læge og antallet af patienter, der henvises til speciallæge, varierer meget og afhænger både af den praktiserende læges erfaring og af ventetiden på indkaldelse til den reumatologiske speciallæge (53) 4. Den praktiserende læges tilskyndelse til at visitere patienten til speciallæge vil ligeledes afhænge af, om der ses karakteristiske ledhævelser, og af lægens viden om vigtigheden af, at patienter mistænkt for leddegigt henvises tidligt til diagnostik og behandling.

Ledhævelse – kardinaltegnet på en betændelsespræget ledsygdom – kan være så diskret, at den endog hos en patient med allerede diagnosticeret leddegigt ikke kan ses af den praktiserende læge (54) 3. Dette er formentlig én af forklaringerne på den ofte sene visitering til speciallæge.

En øget oprustning af praktiserende lægers efteruddannelse med henblik på at vurdere ledhævelse og udrede for leddegigt er vurderet i udlandet og har vist sig ikke at være effektiv (5) 4; (55) 4; (56) 2c. Dette forklares formentlig ved, at praktiserende læger sjældent ser disse patienter. I Danmark har således blot 0,2% af den praktiserende læges patienter leddegigt (57) 2c, kun 0,7% af det totale årlige antal henvendelser til en gennemsnitspraksis drejer sig om “leddegigt og beslægtede lidelser” (58) 2c; (59) 2c, og statistisk set vil en praktiserende læge kun se en patient med tidlig leddegigt hvert tredje år. Erhvervelse og vedligeholdelse af erfaring vedrørende disse patienter er således vanskelig at opnå i almen praksis.

Ved patienter med ledhævelse vil lægen ofte bede patienten bestille en ny tid, såfremt generne varer ved. En sådan løs aftale er erfaringsmæssigt ensbetydende med, at mange patienter først flere måneder senere kontakter lægen. Da et af de centrale sygdomskendetegn ved leddegigt er ledhævelse af mindst seks ugers varighed, vil en hensigtsmæssig aftale i stedet være en ny tid til lægekontrol seks uger senere.

Ved mistanke om leddegigt kan praktiserende læger fristes til at bestille blodprøver i form af kombinationsundersøgelser af antistoffer, hvis anvendelsesværdi i almen praksis er ukendt (60) 2b. I udlandet er der publiceret anbefalinger af såvel kortfattede som mere udførlige udredningsprogrammer, men deres værdi har enten været uafprøvet eller ringe (5) 4; (55) 4; (56) 2c. I stedet anses det ud fra et ekspertiskøn, at et kort undersøgelsesprogram med en almen klinisk vurdering, en registrering af ledhævelserne, samt udførelse af enkle blod- og urinprøver (f.eks. C-reaktiv protein eller blodsænkning, blodbillede, kreatinin, levertal, stofskiftetal (TSH), reumafaktor, urinundersøgelse for protein og sukker) vil være et mere praktisk værktøj til en umiddelbar vurdering af ledgener.

Her i landet findes der ingen systematiske undersøgelser af patientforløb, men kun lokale anbefalinger, der ofte er udarbejdet ved samarbejde mellem lokale praksiskonsulenter og reumatologiske ambulatorier (61) 4. Disse består hovedsageligt af huskelister og præcisering af visitationskriterier.

Information til praktiserende læger vedrørende henvisningskriterier for patienter mistænkt for leddegigt – “vedvarende ledhævelse i mindst ét led af mindst seks ugers varighed” – har i Sønderjyllands Amt givet lovende resultater, idet tiden fra debut af ledgener til undersøgelsestidspunktet blev reduceret gennemsnitligt med ca. 2 måneder (fra 25 til 16 uger) (2) 2b. Resultaterne blev opnået i forbindelse med et efteruddannelses- og oplysningsprojekt, hvor man samtidig tilbød hurtig udredning uden ventetid, såfremt patienten opfyldte ovennævnte kriterium. Projektet sikrede, at 1/4 af alle patienter med tidlig leddegigt blev henvist tidligt, dvs. inden for tre måneder efter sygdomsdebut.

I et hollandsk studie er der påvist lignende resultater, idet en specifik indsats for tidlig visitation og diagnostik medførte, at tidsintervallet, fra ledgenerne startede til patienten blev undersøgt af en reumatolog, blev afkortet med tre måneder. Desuden blev patienterne set af en reumatolog gennemsnitlig efter tre måneders varighed af ledgenerne. Før etableringen af tidlig diagnostik blev patienterne gennemsnitlig først set efter otte måneders ledgener. Inden for to uger kunne 68% af patienterne få en diagnose, og 25% havde på diagnosetidspunktet allerede røntgenpåviselige ledskader (36) 2b; (62) 2b. I den danske undersøgelse foranledigede tidlig henvisning, at antallet af patienter med allerede etableret røntgenpåviselig ledskade før behandlingsstart blev reduceret fra 25% til 20% (2) 2b. Diagnosen blev stillet, såfremt patienten opfyldte ACR's træ- eller listekriterier for leddegigt, og i øvrigt ud fra lægens vurdering ikke frembød tegn på anden årsag til ledgenerne (2) 2b; (63) 2b.

Hos speciallægen

Efter at lægen har henvist patienten til speciallæge, er der risiko for yderligere ventetid på indkaldelse til undersøgelsen. Ventetiden er dog som regel afhængig af henvisningsdiagnosen, og patienter med oplagt leddegigt vil formentlig ofte blive indkaldt relativt hurtigt. Lægen kan henvise til speciallægeundersøgelse enten i sygehusregi eller privat praksis. På grund af det generelle driftspres vil ventetiden i sygehusvæsenet sandsynligvis være længst. Den største variation i ventetiderne kan formentlig tilskrives den store geografiske forskel på antallet af speciallæger pr. indbygger (jf. kapitel 5). Dette forhold påvirker såvel ventetiden i primær- som i sekundærsektoren.

Diagnosen kan også forsinkes af ukarakteristisk sygdomsdebut. Hver fjerde *tidlig* henvist patient får først stillet diagnosen efter et års ambulans opfølgning (16) 5; (64) 4; (35) 2b; (36) 2b; (63) 2b.

De prognostiske kendetegn for aggressiv og svært forløbende sygdom er karakteristisk præsentation og tidlig udbredt sygdom med mange hævede led, hævelse af store led, hurtigt indtrædende funktionstab, kraftig forhøjelse af blodprøven C-reaktivt protein og blodsænkning samt tidlig forekomst af reumafaktor i serum og røntgenpåviselige ledforandringer (65) 2b; (66) 2b; (67) 2b; (68) 5; (69) 2b; (70) 2b; (11) 2c; (71) 2b. Fravær af prognostiske

markører for svær sygdom kan ikke anvendes til at udpege patienter med et forventeligt mildt sygdomsforløb (31) 2b; (34) 4; (26) 4. Det har vist sig for hovedparten af patienter, at sygdommen generelt er forbundet med fremadskridende ledødelæggelser (3) 4; (26) 2c.

Ud fra et observationsstudie fra Kong Chr. X's Gighospitalet i Gråsten, som på daværende tidspunkt varetog stort set al reumatologisk diagnostik i Sønderjyllands Amt (250.000 borgere), skønnedes antallet af nydiagnosticerede leddegigtpatienter at stige med 5% ved indførelse af tidlig visitation og diagnostik. Henvisningskriteriet var “mere end 6 ugers varende ledhævelse” (2) 2b.

Blandt henviste patienter mistænkt for tidlig leddegigt havde ca. 20% leddegigt (16) 5; (64) 4; (35) 2b; (36) 2b; (8) 2b, 20% havde andre former for betændelsespræget ledsygdom, og 60% havde ingen betændelsespræget ledsygdom. Lignende fordeling på sygdomsgrupper er fundet i et hollandsk studie vedrørende tidlig visitation og diagnostik (72) 2b. På baggrund af kliniske skøn og erfaringer fra ovennævnte tidligt artrit-projekt i Sønderjyllands Amt antages tidlig visitation og diagnostik at medføre en 25%'s øgning i antallet af patienter henvist på mistanke om leddegigt (svarende til ca. 2.000 merhenviste årligt på landsplan), og en 5%'s øgning i antallet af patienter med nydiagnosticeret leddegigt (svarende til ca. 90 patienter årligt på landsplan). En del af de henviste patienter vil efter endt diagnostik og behandling blive tilbagevisiteret til den praktiserende læge.

I flere lande er der etableret specielle klinikker for patienter mistænkt for tidlig leddegigt, som ofte har kortere ventetid og mere specifikke henvisningskriterier end almindelige reumatologiske ambulatorier (16) 4. Der er dog ikke fundet dokumentation for, at en sådan organisering er mere hensigtsmæssig end blot tidlig henvisning til almindelige reumatologiske ambulatorier.

Konklusion

Såfremt den praktiserende læge henviser alle patienter med ledhævelser af mindst seks ugers varighed til reumatologisk speciallæge med mistanke om leddegigt, og såfremt patienterne indkaldes og undersøges uden unødigt ventetid, kan en definitiv diagnose stilles for hovedparten inden for sygdommens første 3-4 måneder (B).

Information til praktiserende læger om betydningen af tidlig diagnostik og behandling samt henvisningskriterier kan fremskynde henvisningstidspunktet (B).

Ovennævnte indebærer, at for patienter mistænkt for leddegigt bør speciallæger og sygehusambulatorier tilstræbe dels en så kort ventetid som mulig, dels at patienterne uafhængigt af bopæl garanteres en reumatologisk speciallægeundersøgelse senest tre måneder efter ledgenernes debut. Alle undersøgelser, inklusive røntgenundersøgelse af hænder og fødder, anbefales udført inden for få uger efter undersøgelsen hos speciallægen.

Et optimalt patientforløb vil således bestå af tidlig undersøgelse hos den praktiserende læge, hvor der allerede eksisterer en ventetidsgaranti på fem hverdage. For patienter med ledhævelser anbefales den efterfølgende kontrol udført inden for de følgende seks uger. Ved fortsat tegn på ledsygdom henvises patienten og vurderes senest tre måneder efter sygdomsdebut enten på specialafdeling eller hos praktiserende speciallæge i reumatologi. Afhængigt af patientens behov og lokale forhold udføres kontrol og behandling i samarbejde mellem den reumatologiske speciallæge og den praktiserende læge.

2.4 Sammenfatning

Der findes dokumentation for, at tidlig behandling med langsomtvirkende gigtmidler over en et til treårig periode mindsker risikoen for uoprettelige ledskade og invaliditet med ca. 20 % (B). Herudover har endnu upublicerede resultater vist, at tidlig henvisning og diagnostik kan mindske andelen af patienter med allerede opstået uoprettelig ledskade før behandlingsstart fra 25% til 20% (B). Undersøgelser støtter, at der findes et meget tidligt og vigtigt terapeutisk vindue – inden for de første 3-4 måneder – hvor sygdommen er specielt påvirkelig for behandling (B).

Diagnosen er generelt svær at stille, og vanskelighederne øges i den tidlige sygdomsfasen (B). Vurdering af patienter mistænkt for leddegigt kræver erfaring og bør foretages af en specialist i reumatologi (B).

Hvis patienter med vedvarende ledhævelser i mindst seks uger henvises til en reumatologisk speciallæge, kan en definitiv diagnose stilles for hovedparten af patienterne inden for sygdommens første 3-4 måneder (B). Det er derfor væsentligt, at praktiserende læger informeres om betydningen af tidlig diagnostik og behandling, samt at der udarbejdes retningslinjer for, hvornår patienterne skal henvises. Større udredningsprogrammer i almen praksis med blodprøver vil være bekostelige og har ingen dokumenteret effekt (B).

For patienter mistænkt for leddegigt bør speciallæger og sygehusambulatorier derfor tilstræbe en så kort ventetid, at patienterne uafhængigt af bopæl garanteres en reumatologisk speciallægeundersøgelse *senest tre måneder efter symptomdebut*, således at en diagnose hos flertallet kan stilles senest 3-4 måneder efter sygdomsstart. Alle undersøgelser, inklusive røntgenundersøgelse, anbefales ligeledes udført inden for få uger efter undersøgelsen hos speciallægen.

Litteratur

- Sokka T, Hannonen P. Utility of disease modifying antirheumatic drugs in "sawtooth" strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(10):618-622.
- Hørslev-Petersen K, Lindegaard H, Lottenburger T. Early arthritis clinic in the southern part of Jutland. In preparation.
- Pincus T. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2:59-73.
- van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 Suppl 2:74-78.
- Machold KP, Eberl G, Leeb BF, Nell V, Windisch B, Smolen JS. Early arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol Suppl* 1998; 53:13-19.
- McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, Gibbon W, Green M, Wakefield R et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(8):1706-1711.
- McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(6):350-356.
- Lindegaard H, Vallo J, Hørslev-Petersen K, Junker P, Ostergaard M. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(8):770-776.
- Forslind K, Larsson EM, Johansson A, Svensson B. Detection of joint pathology by magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36(6):683-688.
- Huang J, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, McLean L, Yeoman S et al. A 1-year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology Oxford* 2000; 39(4):407-416.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis [see comments]. *Lancet* 1994; 344(8914):23-27.
- van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32 Suppl 3:9-13.
- Rasker JJ, Cosh JA. Course and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 79:45-56.
- Irvine S, Munro R, Porter D. Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(8):510-513.
- Houssien DA, Scott DL. Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27(4):300-302.

Litteratur

- 16 Kim JM, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000; 43(3):473-484.
- 17 Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(1):11-14.
- 18 Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, 't Hof MA, van de Putte LB et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(12):954-958.
- 19 Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25(6):1072-1077.
- 20 Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, 't Hof MA et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(5):453-458.
- 21 Stenger AA, van Leeuwen MA, Houtman PM, Bruyn GA, Speerstra F, Barendsen BC et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998; 37(11):1157-1163.
- 22 Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson EA, Madhok R, Capell H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(2):88-93.
- 23 Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Uffmann M, Stamm T, Smolen JS. Benefit of very early referral and therapy with disease modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suppl. 1):37.
- 24 Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DP et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum* 2001; 44(5):1033-1042.
- 25 Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):894-898.
- 26 Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1996; 23(Suppl. 44):13-22.
- 27 van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, Booma-Frankfort C, van der Veen MJ et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" anti-rheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124(8):699-707.
- 28 Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995; 22(12):2208-2213.
- 29 Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A et al. Consequences of delayed therapy with secondline agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27(3):623-629.
- 30 Miyagi K, Azuma T, Naitoh A, Sakaida H, Sakata M, Nakagawa T et al. A 15-year follow-up study on the outcome in patients with early rheumatoid arthritis. *Japanese J Rheumatol* 1998; 8(2):117-129.
- 31 Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. J Rheumatol* 1998; 25(12):2324-2330.
- 32 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-324.
- 33 Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39(5):713-722.
- 34 Fries JF. Criteria for Rheumatic Disease. Different types and different functions. *Arthritis and Rheumatism* 1994; 4:454-462.
- 35 Hülsemann JL, Zeidler H. Diagnostic evaluation of classification criteria for rheumatoid arthritis and reactive arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(5):278-280.
- 36 van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998; 37(10):1084-1088.
- 37 Hernandez-Cruz B, Cardiel MH. Intra-observer reliability of commonly used outcome measures in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(4):459-462.
- 38 Van Riel PLCM, van Gestel AM, Scott DL. EULAR Handbook of Clinical Assessments in Rheumatoid Arthritis. Vienna: EULAR, 2000.
- 39 Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, Hart BA et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(8):1481-1488.
- 40 Wolfe F, Ross K, Hawley DJ, Roberts FK, Cathey MA. The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients. *J Rheumatol* 1993; 20(12):2005-2009.
- 41 Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10):2184-2188.
- 42 Mottonen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "sawtooth" strategy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(9):533-539.
- 43 McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(7):700-706.

Litteratur

- 44 Klarlund M, Ostergaard M, Lorenzen I. Finger joint synovitis in rheumatoid arthritis: quantitative assessment by magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(1):66-72.
- 45 Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996; 198(1):185-192.
- 46 Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216(2):569-575.
- 47 Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999; 42(6):1232-1245.
- 48 Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjodt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(7):521-528.
- 49 Forslund K, Vincent C, Serre G, Svensson B. Antifilaggrin autoantibodies in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29(5):320-322.
- 50 Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide [see comments]. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1):155-163.
- 51 van Jaarsveld CH, ter Borg EJ, Jacobs JW, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FH, Booma-Frankfort C et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti-citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(6):689-697.
- 52 Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T et al. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10):2174-2183.
- 53 Sygesikringen ÅÅ. Ydelser for speciale 6 i Århus Amt, januar 1999 – december 1999. (Registerudtræk 14. august 2001). Århus: Århus Amt; 2001.
- 54 Blaauw AAM, Schuwirth LWT, van der Vleuten CPM, Smits F, van der Linden S. Assessing clinical competence: Recognition of case descriptions of rheumatic diseases by general practitioners. *Br J Rheum* 1995; 34:375-379.
- 55 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Early Rheumatoid Arthritis. Edinburgh: SIGN; 2000. SIGN Publication Number 48.
- 56 Glazier RH, Dalby DM, Badley EM, Hawker GA, Bell MJ, Buchbinder R et al. Management of the early and late presentations of rheumatoid arthritis: a survey of Ontario primary care physicians. *CMAJ* 1996; 155(6):679-687.
- 57 Hansen TM, Pedersen C, Pedersen PA, Halberg P, Frølund F, Lorenzen I. Reumatiske sygdomme i almen praksis. *Ugeskr Læger* 1983; 145(15):1169-1174.
- 58 Ovesen L, Juul S, Mabeck CE. Sygdomsmønsteret i almen praksis. Århus amt 1983-84. Århus: Århus Universitet, Institut for Almen Medicin, Socialmedicinsk Institut; 1987.
- 59 Ovesen L, Juul S, Mabeck CE. Sygdomsmønsteret i almen praksis. Århus amt 1993. Århus: Århus Universitet, Institut for Epidemiologi og Socialmedicin; 1997.
- 60 Suarez-Almazor ME, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JL, Belseck E, Kendall CJ, Davis P. Utilization and Predictive Value of Laboratory Tests in Patients Referred to Rheumatologists by Primary Care Physicians. *J Rheumatol* 1998; 25(10):1980-1985.
- 61 Leth K. Personlig kommunikation, 2000.
- 62 Speyer I, Hazes JM, Breedveld FC. Recruitment of patients with early rheumatoid arthritis – the Netherlands experience. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44:84-85.
- 63 Lindegaard HM. Early Rheumatoid Arthritis (PhD). Odense: Syddansk Universitet; 2002.
- 64 Wiles N, Symmons DP, Harrison B, Barrett E, Barrett JH, Scott DG et al. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum* 1999; 42(7):1339-1346.
- 65 Alarcon GS. Early Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39:403-414.
- 66 Brennan P, Harrison B, Barrett E, Chakravarty K, Scott D, Silman A et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study [see comments]. *BMJ* 1996; 313(7055):471-476.
- 67 Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Bankhead CR, Barrett EM, Scott DG et al. Inflammatory polyarthritis in the community is not a benign disease: predicting functional disability one year after presentation. *J Rheumatol* 1996; 23(8):1326-1331.
- 68 Young A, van der Heijde DM. Can we predict aggressive disease? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11(1):27-48.
- 69 Jansen LM, van Schaardenburg D, van Der HB, I, Bezemer PD, Dijkmans BA. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(3):223-226.
- 70 Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R et al. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome [see comments]. *J Rheumatol* 1997; 24(1):9-13.
- 71 Matsuda Y, Yamanaka H, Higami K, Kashiwazaki S. Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(3):427-432.
- 72 Speyer I, van-der HB, I, Breedveld FC, Hazes JM. [Diagnosis and course of early arthritis; study in a specialized clinic for early arthritis]. Diagnose en verloop van vroege artritis; onderzoek op een gespecialiseerde polikliniek voor vroege artritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(16):882-885.

3 Medikamentel behandling

Lægemidler, der er i stand til at dæmpe sygdomsaktiviteten og hæmme udviklingen af varige ledskeer og invaliditet uden at forårsage uacceptable langtidsbivirkninger, er centrale i behandlingen af leddegigt. Lægemidler med denne evne udgøres aktuelt af de kendte *langsomtvirkende gigtmidler* (også kaldet Disease Modifying Antirheumatic Drugs eller DMARD) og de *nye biologiske lægemidler*.

De øvrige lægemidler, der anvendes i behandlingen af leddegigt, udgøres af de smertestillende midler (også kaldet analgetika), de milde smertestillende- og betændelsesdæmpende midler uden hormonvirkning (også kaldet non-steroide antiinflammatoriske stoffer eller NSAID) og binyrebarkhormoner. Evidensen for disse stoffers medicinske effekt beskrives i bilag 4. Binyrebarkhormoner adskiller sig fra de to førstnævnte, idet de anses for at spille en væsentlig rolle som betændelsesdæmpende behandling, indtil effekten af langsomtvirkende gigtmidler er indtrådt. Effekten af binyrebarkhormoner indtræder umiddelbart, og er dosisrelateret og anses specielt i den tidlige fase af leddegigt, men også generelt, for at hæmme udviklingen af ledskeer på kort sigt (i øvrigt henvises til bilag 4 og 5). En detaljeret redegørelse for disse 3 præparatgruppers virkning og anvendelse ligger uden for rammerne af denne rapport og indgår derfor ikke i den videre vurdering.

Årsagen til leddegigt er ukendt, og det er endnu ikke muligt at helbrede sygdommen. Der er imidlertid udviklet 8 forskellige præparater gennem de seneste mere end 50 år, som har en hæmmende effekt på sygdomsudviklingen. Anvendelsen af disse stoffer beror i højere grad på, at de erfaringsmæssigt har effekt, end på et egentligt kendskab til virkningsmekanismer. De senere års gigtforskning har tilvejebragt væsentlig ny viden om sygdomsmekanismerne ved leddegigt, og udviklingen på det bioteknologiske område har nu gjort det muligt at fremstille lægemidler, der er i stand til at hæmme eller blokere vigtige signalmolekyler eller celler i betændelsesprocessen. De første eksempler på disse meget effektive, men også kostbare, lægemidler er nu markedsført til behandling af leddegigt. Grundlaget for de nye stoffers virkning er, at de hver på sin måde hæmmer signalmolekylet tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa), der er et af de vigtigste signalstoffer i betændelsesprocessen ved leddegigt.

I dette kapitel gennemgås evidensen for effekt og bivirkninger af de hidtil anvendte langsomtvirkende gigtmidler og de TNF-alfa hæmmende lægemidler. På baggrund af denne gennemgang opstilles 3 modeller for medikamentel behandling af leddegigt.

3.1 Behandling med gigtmidler – praktiske aspekter

Behandling af leddegigt sigter mod effektiv kontrol af ledbetændelsen. Dette skyldes, at vedvarende betændelsesaktivitet i form af hævede og ømme led,

samt forhøjelse af visse blodprøver¹, er forbundet med øget risiko for varige ledskeer (1) 2b; (2) 2c; (3) 2c, funktions- og erhvervsevnetab (4) 2c; (5) 2b samt livstidsforkortelse (3) 2c; (6) 2c.

Et hyppigt anvendt mindstemål for behandlingseffekten er en nedsættelse af sygdomsaktiviteten med 20% (også benævnt ACR20)² (19) 1a, bedømt på basis af internationalt anvendte kriterier for aktiv sygdom, hvori indgår antallet af hævede og ømme led, graden af ledsmerter, velbefindende, funktions- og udvalgte blodprøver (7) 3c; (8) 1a.

Nedsættelse af sygdomsaktiviteten med 20% er imidlertid i langt de fleste tilfælde et utilstrækkeligt behandlingsmål, og det er først og fremmest begrundet af, at det er det mindste effektmål, der adskiller uvirksom medicins ydeevne fra de langsomtvirkende gigtmidler. Det er således ikke udtryk for en ideel fordring baseret på viden om sygdommens karakter og forløb.

To forhold skal i den forbindelse fremhæves: 1) Delvis kontrol af sygdomsaktiviteten forsinkes, men forhindrer ikke den fremadskridende leddestruktion og det dermed forbundne funktionsevnetab. 2) Ved forskellige grader af betændelsesaktivitet kan en given procentvis nedsættelse af sygdomsaktiviteten indebære betydelige forskelle i restaktivitet, udtrykt i absolutte tal. En patient, der før behandlingsstart har 25 eller 30 hævede led, vil efter en 20% forbedring have henholdsvis 20 og 24 hævede led, hvilket er udtryk for fortsat meget aktiv sygdom. Dertil kommer, at det – med undtagelse af methotrexat – kun sjældent er muligt at anvende de hidtil kendte gigtmidler i mere end 2 år, hvilket skyldes enten aftagende virkning eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

Mens det er muligt at inddele leddegigtpatienter i forskellige risikogrupper på basis af risikomarkører (f.eks. køn, tilstedeværelse af gigtfaktor, stort funktionstab og tidlig udvikling af leddestruktioner), er der ingen praktisk mulighed for at forudsige, om et givet gigtmiddel vil være virksomt hos en konkret patient. Patienterne må ofte gennemgå længerevarende behandling med flere forskellige præparater, før en acceptabel virkning opnås, og en del skønnes ikke at få en tilstrækkelig effekt. Denne patientgruppe har hidtil i stort omfang måttet behandles med binyrebarkhormoner, som imidlertid er uhenigtsmæssige til langtidsanvendelse (se bilag 4).

¹ Blodsænkning og CRP.

² ACR20 beskriver, at sygdomsaktiviteten for den individuelle patient formindskes med 20%, defineret ved mindst 20% reduktion i både antallet af hævede og ømme led, samt mindst 20% forbedring i 3 af følgende fem: Graden af smerte (VAS), graden af patientoplevelt sygdomsaktivitet (VAS), graden af lægevurderet sygdomsaktivitet (VAS), funktionsevne (HAQ) og sænkingsreaktion/C-reaktivt protein.

Med fremkomsten af de nye biologiske lægemidler, TNF-alfa hæmmerne infliximab og etanercept, kan der nu opnås ikke alene en hurtigt indsættende og udtalt symptomlindrende effekt, men tillige som noget helt nyt en næsten total blokering af ledskadeudviklingen hos denne svært behandlelige patientgruppe.

TNF-alfa hæmmere har siden 2000 været godkendt til behandling af leddegigt i Danmark, og på nuværende tidspunkt (maj 2002) skønnes ca. 400 patienter at være i behandling.

3.1.1 Gigtmidlernes karakteristiske egenskaber

Langsomtvirkende gigtmidler omfatter en række kemisk vidt forskellige stoffer, hvor virkningen på aktiv leddegigt indtræder langsomt i løbet af uger til måneder, og effekten kan generelt først sikkert afgøres efter 1/2 år. Gruppen omfatter følgende præparater:

| | |
|--------------------------------------|---|
| Methotrexat | (ugentlig tabletindtagelse eller indsprøjtning) |
| Sulfasalazin | (daglig tabletindtagelse) |
| Leflunomid | (daglig tabletindtagelse) |
| Aurothiomalat (guldkur) | (ugentlig indsprøjtning) |
| Penicillamin | (daglig tabletindtagelse) |
| Hydroxyklorokin (anti-malariamiddel) | (daglig tabletindtagelse) |
| Azathioprin | (daglig tabletindtagelse) |
| Ciclosporin | (daglig tabletindtagelse) |

Stofferne kendetegnes ved, at de alle besidder forskellige biologiske virkninger, men virkningsmekanismerne ved leddegigt er ikke fuldt afklaret. Alle stoffer har i klinisk kontrollerede undersøgelser, som oftest har været af 6-12 måneders varighed, vist sig at have en symptomlindrende virkning. Grundlaget for at vurdere langtidseffekten er derimod spinkelt.

Stofferne nedsætter gigtaktiviteten målt ved ændringer i bl.a. antallet af påvirkede led samt blodprøver, der afspejler denne. De langsomtvirkende gigtmidler påvirker ikke alene leddegigten, men kan tillige gribe hæmmende ind i en række af kroppens normale funktioner og derved forårsage bivirkninger. Stofferne skadevirkninger overskygger dog langt fra de ødelæggelser, som leddegigtssygdommen forårsager hos flertallet, idet 60-90% vil opleve progredierende ledskade, helbredstab og have øget risiko for livstidsforkortelse (11) 2c. Behandlingen er kronisk, idet virkningen aftager, når behandlingen afbrydes. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed af et langsomtvirkende gigtmiddel er kort, hvilket bevirker, at patienterne må igennem mange behandlinger. Dette indebærer risiko for, at mange patienter i længerevarende perioder er underbehandlede, idet stoffernes effekt indtræder langsomt, efter uger eller måneder. Leddegigt er således en sygdom, hvor mulighederne for et godt behandlingsresultat hidtil har været beskedne.

Studier fra de senere år har vist, at den gavnlige virkning af de hidtil kendte langsomtvirkende gigtmidler er særlig udtalt, hvis de anvendes mere offensivt end hidtil, dvs. straks fra diagnostidspunktet og kontinuerligt i sygdomsforløbet (12) 2a; (13) 5 (se kapitel 2); (14) 2c; (15) 2b; (16) 2b; (17) 2c; (18) 2c. Det er forventningen, at denne mere intensive behandlingsstrategi vil nedbringe antallet af svært behandlelige patienter.

De nye biologiske lægemidler (TNF-alfa hæmmende stoffer) har en hurtigt indsættende sygdomshæmmende effekt, som indtræder allerede inden for få dage til uger. Effekten kan først sikkert afgøres efter 2-4 måneder. Gruppen omfatter i øjeblikket (maj 2002) to TNF-alfa hæmmende lægemidler:

Infliximab (Remicade®) (dropbehandling hver 4.-8. uge)
Etanercept (Enbrel®) (indsprøjtning under huden 2 gange ugentligt)

Signalmolekylet TNF-alfa, der vides at være et af de vigtigste betændelsesfremmende signalstoffer ved leddegigt, øger betændescellers delingsevne og dannelse af vævsnedbrydende enzymer. Dette fører til hævelse af ledhinden, væskeudtræden i ledhulen og varige skader på ledbrusk, underliggende knoglevæv og omgivende ledkapsel. Det er lykkedes at fremstille to syntetiske produkter, der hver på sin måde er i stand til at hæmme eller blokere virkningen af TNF-alfa: Infliximab er et *antistof*, som er sammensat af dele hidhørende fra både muse- og menneskeantistoffer. Etanercept er en kunstigt fremstillet *receptor* (et modtagermolekyle), der er i stand til at opfange og dermed blokere TNF-alfa-virkningen i blod og væv.

De vigtigste klinisk kontrollerede undersøgelser af disse lægemidler er af 3 til 12 måneders varighed. For begge stoffer er der fremlagt lovende resultater vedrørende effekten af flere års behandling, men disse data er endnu ikke udkommet i artikelform.

Hvorvidt manglende virkning af det ene stof udelukker, at det andet stof kan være virksomt, er uafklaret. Stoffernes virkning aftager hurtigt, såfremt behandlingen afbrydes. Begge stoffer har beskedne bivirkninger ved korttidsbehandling (se afsnit 3.3).

3.2 Evidens for effekt af langsomtvirkende gigtmidler

3.2.1 Enkeltstofbehandling

Litteraturgennemgangen (jf. bilag 1) har vist, at de fleste kontrollerede undersøgelser er af kort varighed, oftest 6-12 måneder. Behandlingseffekten angives hyppigst kun for patienter, der har fuldført, og ikke for de patienter, der har påbegyndt behandlingen. Dermed opnås ikke et retvisende billede af lægemidlernes anvendelighed. Yderligere hviler dokumentationen for stoffernes virkning fortrinsvis på studier, der har inkluderet patienter med leddegigt af

flere års varighed. På trods af mange udførte studier hviler evidensen ikke på et stort materiale, især fordi ældre studier ikke lever op til nugældende kvalitetskrav.

Sammenfattende viser undersøgelserne, at effekten af de langsomtvirkende gigtmidler indtræder gradvist, i reglen først 6 uger til 6 måneder efter behandlingsstart. Generelt er stofferne i stand til at nedsætte sygdomsaktiviteten med 20% (ACR20) eller mere hos 40-70% af patienterne (19) *1a*; (20) *1b*; (21) *1b*; (22) *1b*; (23) *1b*; (24) *1b*. Fra omfattende kontrollerede studier, publiceret siden 1995, hvor mere end 1.800 patienter indgik i sammenlignende studier af methotrexat, sulfasalazin og leflunomid versus uvirksom medicin samt methotrexat versus etanercept, viste undersøgelserne, at methotrexat, sulfasalazin og leflunomid på kort sigt (6-12 måneder) havde nogenlunde ens effekt med hensyn til 20%, 50% og 70% klinisk bedring (ACR20, ACR50, ACR70³, idet henholdsvis 55-75%, 30-35% og 20% af patienterne oplevede dette. Den tilsvarende andel af patienter i kontrolgruppen, der fik uvirksom medicin, var henholdsvis 30%, 10% og 5% (20) *1b*; (21) *1b*; (22) *1b*; (23) *1b*; (25) *1b*. I en større sammenfattende analyse af tidligere publicerede undersøgelser (meta-analyse), udført før fremkomsten af leflunomid og ciclosporin, fandtes virkningen af penicillamin, natrium-aurothiomalat, methotrexat og sulfasalazin at have en ligeværdig hæmmende effekt på ledbetændelsen ved leddegigt, mens hydroxyklorokin fandtes mindre effektivt. Azathioprins effekt adskilte sig ikke fra hydroxyklorokin (26) *1a*.

De langsomtvirkende gigtmidler kan ikke standse den røntgenpåviselige ledskadeudvikling, men på baggrund af de senere års placebo-kontrollerede studier, hvor effekten af methotrexat, sulfasalazin og leflunomid blev vurderet, er det vist, at disse tre stoffer har en hæmmende effekt på udvikling af permanente ledskader (20) *1b*; (21) *1b*; (22) *1b*; (23) *1b*. Vedrørende de øvrige stoffer har tidligere studier oftest omfattet enten få patienter eller ikke medinddraget patienter, der ikke har fuldført behandlingsprogrammet, hvilket gør det vanskeligt at udlede bæredygtige konklusioner.

Langsomtvirkende gigtmidler er forbundet med risiko for bivirkninger, der kan være så generende eller risikable, at behandlingen må afbrydes. Alvorlige eller livstruende bivirkninger er sjældne i dag på grund af veludviklede og standardiserede kontrolforanstaltninger (27) *4*; (28) *2c*. Arten af generende bivirkninger (29) *2c* samt bivirkningsbetinget behandlingsophør varierer meget for de enkelte præparater (26) *1a*. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger er det nødvendigt, at patienten er velinformeret om disse og kontrolleres med regelmæssige blod- og urinprøver.

3 ACR50 og ACR70 beskriver 50 og 70% formindskning af sygdomsaktiviteten defineret på samme måde som ACR20. Se første fodnote i dette kapitel.

Methotrexat (Methotrexate®, Emtrexate®)

Methotrexat nedsætter sygdomsaktiviteten ved leddegigt (30) *1b*; (31) *1a*; (32) *1b*; (33) *1b* med 20%, 50% og 70% hos henholdsvis ca. 65%, 35% og 20% af patienterne (20) *1b*; (22) *1b*; (25) *1b*. Behandlingsophør på grund af bivirkninger ses hos 10-15% (20) *1b*; (22) *1b*; (25) *1b*; (26) *1a*, og hyppigheden af alvorlige bivirkninger er lav (2-8%) (20) *1b*; (23) *1b*; (26) *1a*. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed andrager mere end 5 år (11) *2b*. Stoffet hæmmer, men standser ikke, udviklingen af varige ledskader (22) *1b*; (34) *1b*; (35) *1b*. De hyppigste bivirkninger omfatter leverpåvirkning, kvalme, mundbetændelse og knoglemarvspåvirkning. Methotrexat kan med fordel anvendes i trestofbehandling med hydroxyklorokin og sulfasalazin (36) *1b* samt i kombination med ciclosporin (37) *1b*.

Sulfasalazin (Salazopyrin®, Entab®)

Sulfasalazin er i behandling op til et år symptomlindrende ved aktiv leddegigt (38) *1b*; (39) *1a*; (40) *1b*; (41) *1b*; (42) *1b*; (43) *1b*; (44) *1b*; (45) *1a* og har vist sig at kunne nedsætte sygdomsaktiviteten med 20% og 50% hos henholdsvis 75% og 30% af patienterne (23) *1b*. Virkningen indtræder ofte hurtigt (inden for 4 uger) ved nydiagnosticeret leddegigt (42) *1b*. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger er lav (3-7%) (23) *1b*; (26) *1a*. Behandlingsophør på grund af bivirkninger ses hos 20% (23) *1b*; (26) *1a*. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed andrager ca. 2 år (11) *2c*. Stoffet hæmmer, men standser ikke udviklingen af varige ledskader (23) *1b*; (35) *1b*. De hyppigste bivirkninger omfatter mavebesvær, udslæt og knoglemarvspåvirkning. Sulfasalazin kan med fordel indgå i en trestofbehandling med methotrexat og hydroxyklorokin (36) *1b*.

Leflunomid (Arava®)

Leflunomid behandling i op til et år nedsætter sygdomsaktiviteten ved leddegigt med 20%, 50% og 70% hos henholdsvis ca. 55%, 35% og 20% af patienterne (20) *1b*; (21) *1b*; (22) *1b*; (23) *1b*. Virkningen er på niveau med methotrexat og sulfasalazin, men effekten indtræder tidligere, allerede inden for 1-2 måneder (20) *1b*; (21) *1b*; (22) *1b*; (23) *1b*. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger er lav (1-7%) (20) *1b*; (22) *1b*; (23) *1b*, og behandlingsophør på grund af bivirkninger ses hos 10-20% (20) *1b*; (21) *1b*; (22) *1b*; (23) *1b*. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed er endnu uoplyst, idet præparatet kun har været markedsført i få år, men 45-65% fortsætter med behandlingen i mindst 2 år (20) *1b*; (22) *1b*; (46) *2b*. Stoffet hæmmer, men standser ikke, udviklingen af varige ledskader (20) *1b*; (22) *1b*; (23) *1b*; (35) *1b*. De hyppigste bivirkninger omfatter diaré, kvalme, mavesmerter, væggtab, forhøjet blodtryk, leverfunktionspåvirkning og knoglemarvspåvirkning. Leflunomid udskilles langsomt, og ved alvorlige bivirkninger anvendes en særlig udvaskningsprocedure.

Natrium-aurothiomalat (Myocrisin®)

Natrium-aurothiomalat (guldkur) nedsætter sygdomsaktiviteten ved leddegigt bedømt ved antal af ømme eller hævede led og konventionelle blodprøveparametre for sygdomsaktivitet (38) *1b*; (41) *1b*; (47) *1b*; (48) *1b*; (49) *1b*;

(50) 1b; (51) 1b; (52) 1a, hos ca. 60% af patienterne. Der er ikke dokumentation for stoffets effekt på udviklingen af varige ledeskader sammenlignet med uvirksom medicin. Virkningen på ledgener og ledeskadeudvikling er dog som førstevalgspræparat efter et års behandling og ved 3 års opfølgning fundet på linje med methotrexat (53) 1b; (54) 1b; (55) 1b. Bivirkninger er en hyppig årsag til behandlingsophør (ca. 30%) (26) 1a, og alvorlige bivirkninger opstår hos ca. 8% (26) 1a. Bivirkninger er nyrepåvirkning, mundbetændelse, udslæt og knoglemarvspåvirkning.

Penicillamin (Atamir®, Dimethylcystein®)

Penicillamin nedsætter sygdomsaktiviteten ved leddegigt, bedømt ved kliniske fund og konventionelle blodprøvemarkører for sygdomsaktivitet (hos ca. 60% af patienterne) (56) 1b; (57) 1b; (58) 1b; (59) 1b; (60) 1b; (61) 1b; (62) 1a. Stoffet har ingen dokumenteret virkning på udviklingen af røntgenpåviselige ledeskader. Stoffet må ofte opgives pga. uacceptable bivirkninger (21%) i form af nyrepåvirkning, knoglemarvspåvirkning, hududslæt, kvalme og diarré, og 8% oplever svære bivirkninger (26) 1a.

Hydroxyklorokin (Plaquenil®, Ercoquin®)

Hydroxyklorokin (anti-malariamiddel) er i stand til at reducere sygdomsaktiviteten (24) 1b; (63) 1b; (64) 1b; (65) 1b; (66) 1a, specielt ved tidlig og let aktiv leddegigt, hvor 54% af patienterne opnåede mindst 20% forbedring sammenlignet med 33% blandt dem, der blev behandlet med uvirksom medicin (placebo) (24) 1b. Det er tvivlsomt, om stoffet er i stand til at hæmme udviklingen af leddestruktioner, og det er mindre effektivt end sulfasalazin ved tidlig og aktiv leddegigt (67) 1b; (68) 1b. De vigtigste bivirkninger omfatter problemer med fokusering (sjældent), nethindeskade (under 0,02%) (69) 2c; (70) 5; (71) 4, mavegener og udslæt. Generne medfører behandlingsophør hos ca. 8% (26) 1a. Stoffet kan med fordel anvendes i kombinationsbehandling med methotrexat og sulfasalazin (36) 1b.

Azathioprin (Imurel®)

Der er tvivl om, hvorvidt azathioprin nedsætter sygdomsaktiviteten ved leddegigt på grund af følgende forhold: Placebokontrollerede studier opfylder kun 5 af de 10 kvalitetskrav, der stilles i denne rapport (se søgestrategi), og kun 81 patienter er indgået i de 3 studier (26) 1a; (72) 1b; (73) 1b; (74) 1b; (75) 1a. Behandlingseffekten af azathioprin er mindre end virkningen af methotrexat både vedrørende sygdomslindring og ledeskadeudvikling, og frekvensen af bivirkninger er højere (76) 1b; (77) 1b. Stoffets symptomlindrende effekt er angivet på højde med anti-malariamidler (26) 1a. Svarende hertil var den gennemsnitlige behandlingsvarighed kun 11 måneder (11) 2c. Der er ikke dokumentation for, at azathioprin har effekt på leddestruktioner. Bivirkninger medfører behandlingsophør hos ca. 20% af patienterne, og alvorlige bivirkninger forekommer hos ca. 5% (26) 1a. De vigtigste bivirkninger er kvalme, lever- og knoglemarvspåvirkning.

Ciclosporin (Sandimmun®)

Ciclosporinbehandling i op til 12 måneder nedsætter sygdomsaktiviteten ved leddegigt bedømt ved antal af ømme eller hævede led og konventionelle blodprøvemarkører for sygdomsaktivitet (78) 1b; (79) 1b; (80) 1a. Ud fra et ekspertskøn vurderes 60% af patienterne at opnå en sygdomsforbedring på mindst 20%. Der er ikke sikker dokumentation for en effekt på udviklingen af røntgenpåviselige ledeskader. Bivirkninger er hyppige og omfatter nyrepåvirkning, forhøjet blodtryk, øget hårvækst og føleforstyrrelser. Ved sen leddegigt gennemfører kun ca. 10% af patienterne behandlingen i 1½ år (81) 2c. Ved tidlig leddegigt og i kombination med methotrexat synes behandling dog at kunne udstrækkes over flere år (82) 2b; (83) 2b.

3.2.2 Kombinationsbehandling

På baggrund af stoffernes forskellige kemiske sammensætning og virkningsprofiler er der foretaget en lang række undersøgelser af kombinationsbehandling, hvor to eller flere langsomtvirkende antireumatika er indgivet samtidig. Det er herved dokumenteret, at to former for kombinationsbehandling er mere effektivt end enkeltstofbehandling. Trestofbehandling med methotrexat, sulfasalazin og hydroxyklorokin bevirkede 50% bedring hos ca. 80% af patienterne efter 9 måneder sammenlignet med methotrexat alene eller kombinationen hydroxyklorokin og sulfasalazin, som bevirkede bedring hos ca. 40% (36) 1b; (84) 2b.

I et ublindt studie bevirkede trestofbehandling med methotrexat, sulfasalazin og hydroxyklorokin i kombination med en obligat daglig prednisolonbehandling 5-10 mg, sammenlignet med behandling med sulfasalazin alene, og hvis det skønnes nødvendigt 5-10 mg prednisolon, at dobbelt så mange patienter med tidlig leddegigt opnåede fuldstændig ro i gigten efter 2 år (85) 1b. Et tredje studie har ligeledes undersøgt effekten af trestofbehandling sammenlignet med to- og enkeltstofbehandling, men dette studie var også ublindt og syntes desuden ikke at være sikkert randomiseret (86) 2b. Der foreligger således kun én undersøgelse, som ved at opfylde alle kravene til en dobbeltblind randomiseret studie pålideligt dokumenterer fordelene af trestofbehandling.

Blandt patienter med utilstrækkelig effekt af methotrexat opnåede ca. 50% ved kombinationsbehandling med methotrexat og ciclosporin 20% reduktion i sygdomsaktivitet sammenlignet med ca. 15% blandt dem, der alene blev behandlet med methotrexat (37) 1b. Effekten på røntgenpåviselige ledeskader blev ikke undersøgt i disse studier. Hvis penicillamin kombineres med hydroxyklorokin aftager virkningen af penicillamin (87) 1b.

3.2.3 Konklusion vedrørende enkeltstof- og kombinationsbehandling

Tidligt iværksat behandling, intensiv og konsekvent anvendelse af langsomtvirkende antireumatika forbedrer sygdomsforløbet (B).

Alle langsomtvirkende antireumatika kan mindske sygdomsaktiviteten ved leddegigt, bedømt på grundlag af antal hævede og ømme led samt blodprøve-

resultater. Methotrexat, sulfasalazin og leflunomid er lige effektive mht. 20%, 50% og 70% klinisk bedring, hvilket opnås hos henholdsvis over halvdelen, en tredjedel og en femtedel af patienterne. Patienter behandlet med uvirksom medicin opnår en tilsvarende bedring hos henholdsvis en tredjedel, en tiendedel og en tyvendel (A).

20-50% reduktion af sygdomsaktiviteten er i de fleste tilfælde ikke tilstrækkeligt til at opnå det ønskede behandlingsmål, som er at forhindre progredierende ledske og dermed invaliditet (B). Sulfasalazin, leflunomid og methotrexat hæmmer, men standser ikke, udviklingen af varige ledske ved leddegigt (A).

Penicillamin og natrium-aurothiomalat er på kort sigt lige så virksomme som methotrexat, sulfasalazin og leflunomid mht. at nedsætte antallet af hævede og ømme led, mens hydroxyklorokin og azathioprin er mindre virksomme. Ciclosporin er ikke indgået i sammenligningen med de øvrige (A).

Methotrexat tåles bedre og bevarer sin effekt i betydelig længere tid end de øvrige farmaka (B). Ved utilstrækkelig effekt af methotrexat kan effekten øges ved at supplere med enten sulfasalazin og hydroxyklorokin eller med ciclosporin (A).

3.3 Evidens for effekt af TNF-alfa hæmmende lægemidler

3.3.1 Effekt af TNF-alfa hæmmende lægemidler sammenlignet med uvirksom medicin

Infliximab

I 1994 offentliggjordes den første kontrollerede undersøgelse af infliximab ved leddegigt. Undersøgelsen blev udført på patienter med længerevarende og svært aktiv sygdom. Der blev anvendt en enkelt dosis infliximab på 10 mg/kg. Allerede efter en uge aftog sygdomsaktiviteten, og efter 4 uger havde 80% og 8% af patienterne opnået en 20% bedring i henholdsvis infliximab og kontrolgruppen (88) *1b*. Den gavnlige virkning kunne imidlertid kun vedligeholdes ved gentagne infusioner (89) *1b*, og evidensen for en længerevarende effekt af infliximabbehandling er kun dokumenteret hos patienter, der samtidig blev behandlet med methotrexat.

Effekten af infliximab er således belyst i en stor kontrolleret undersøgelse på patienter med utilstrækkelig effekt af methotrexat. Her blev fire forskellige infliximab-regimer (3 eller 10 mg/kg hver 4. eller 8. uge) under uændret methotrexat behandling sammenlignet med uvirksomt stof (placebo). Infliximab medførte efter 6-12 måneders behandling 20%, 50% og 70% klinisk bedring hos henholdsvis 40-60%, 20-40% og 10-25% af patienterne. De tilsvarende tal for bedring i kontrolgruppen var 20%, 10% og 0%. Den laveste infliximabdosis (3 mg/kg hver 8. uge) viste tendens til at være lidt mindre virksom

end de øvrige doser (90) *1b*; (91) *1b*. Alle de anvendte infliximabdoser medførte, at de fremadskridende røntgenpåviselige leddestruktioner gik næsten i stå, og patienter behandlet med de højeste doser udviklede ingen nye ledske (91) *1b*. Generelt var de inkluderede patienter præget af meget aktiv og svært behandelbar sygdom. 20-30% af patienterne ophørte med behandlingen pga. bivirkninger eller manglende effekt (90) *1b*; (91) *1b*.

Etanercept

I modsætning til infliximab er effekten af etanerceptbehandling påvist både på patienter i og uden samtidig behandling med methotrexat. Effekten af etanercept (dosis 25 mg to gange ugentlig) er påvist både hos svært behandelbare patienter med utilstrækkelig effekt af langsomtvirkende gigtmidler generelt og af methotrexat specifikt. I en enkelt undersøgelse indgik patienter med kortvarig sygdom (se afsnit 3.3.2).

I en kontrolleret klinisk undersøgelse blev etanerceptbehandling påbegyndt 4 uger efter ophør af behandling med et langsomtvirkende gigtmiddel. Bedringen indtrådte allerede efter 2 uger og var maksimal efter 3 måneder (92) *1b*; (93) *1b*. Efter 6 måneder havde 60%, 40% og 15% af patienterne opnået henholdsvis 20%, 50% og 70% nedsættelse af sygdomsaktivitet sammenlignet med henholdsvis 10%, 5% og 1% i gruppen, der fik uvirksom medicin (93) *1b*. Effekten kunne imidlertid kun opretholdes ved fortsat behandling (92) *1b*.

Blandt patienter med utilstrækkelig effekt af methotrexat kunne 6 måneders behandling med etanercept under uændret methotrexat behandling bevirke 20%, 50% eller 70% reduktion af sygdomsaktiviteten hos henholdsvis 70%, 40% og 15% af patienterne (94) *1b*. Ledskadeudviklingen blev ikke undersøgt i de ovennævnte studier (94) *1b*; (93) *1b*.

3.3.2 Sammenligning af TNF-alfa hæmmende lægemidler med langsomtvirkende gigtmidler

TNF-alfa hæmmende lægemidlers effekt sammenlignet med langsomtvirkende antireumatika er utilstrækkeligt belyst. Der foreligger således kun én undersøgelse af denne art, hvor virkningen over 12 måneder af etanercept er sammenlignet med methotrexat. Studiet blev udført på patienter med kortvarig (11 måneder), men svært aktiv sygdom, hvoraf knap halvdelen tidligere havde været behandlet med et langsomtvirkende gigtmiddel. De første 6 måneder var etanercept bedre end methotrexat, men herefter var de lige virksomme. Efter 12 måneder medførte etanercept således 20%, 50% og 70% sygdomsbedring hos henholdsvis 72%, 59% og 25% af patienterne. De tilsvarende tal blandt patienter behandlet med methotrexat var 65%, 42% og 22% (25) *1b*. Færre patienter udviklede nye ledske under etanerceptbehandling (28%) end under behandling med methotrexat (40%) (25) *1b*. Behandlingsophør på grund af bivirkninger var halveret, og infektionstendensen var mindre under behandling med etanercept sammenlignet med methotrexat (25) *1b*.

3.3.3 Bivirkninger ved TNF-alfa hæmmende behandling

Det har vist sig, at risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder især infektioner, ikke forøges under TNF-alfa-hæmning i op til 1 år (89) 1b; (90) 1b; (91) 1b; (92) 1b; (94) 1b. Der er derimod observeret en lille mindskning under etanerceptbehandling sammenlignet med methotrexat (25) 1b. Infliximabbehandling synes imidlertid at være forbundet med en vis øget risiko for aktivering af tidlige eller latent tuberkulose (95) 4. Under behandling med infliximab er der rapporteret øget forekomst af auto-antistoffer, og enkelte tilfælde af bindevævssygdommen systemisk lupus erythematosus, der imidlertid svandt efter behandlingsophør (89) 1b; (96) 4. Infliximab øger dødeligheden ved patienter med svær hjertesvigt, hvilket er rapporteret af producenten. Infliximab indgives direkte i blodåren og i sjældne tilfælde ses alvorlige allergiske reaktioner pga. stoffets indhold af artsfremmed protein. Et relevant sundhedsfagligt beredskab er derfor påkrævet under infusion af infliximab.

Den hyppigste bivirkning til etanerceptbehandling er lette lokale hudreaktioner svarende til indstiksstedet hos ca. 1/3 af patienterne (25) 1b; (92) 1b; (94) 1b. Der er rapporteret enkelte tilfælde af demyeliniserende sygdom, som hyppigst opstod under behandling med etanercept. Symptomerne svandt helt eller delvis efter behandlingsophør (97) 4. Risikoen for evt. sene bivirkninger er fortsat ukendt. Dog er der ifølge producenten en risiko for alvorlige forsinkede allergiske reaktioner ved genbehandling med infliximab, efter en længere behandlingspause. Etanercept kan i sjældne tilfælde medføre knoglemarvspåvirkning.

Det er endnu ikke afklaret, om TNF-alfa hæmmere er forbundet med en øget risiko for kræftsygdomme på langt sigt, men på nuværende tidspunkt er der ikke rapporteret øget forekomst heraf, hverken i forbindelse med de klinisk kontrollerede studier eller på basis af brugerindberetninger.

I de kliniske studier måtte 15-30% af patienterne ophøre med behandlingen inden for det første år pga. manglende effekt eller bivirkninger (91) 1b; (93) 1b.

3.3.4 Konklusioner vedrørende TNF-alfa hæmmende lægemidler

TNF-alfa hæmmende lægemidler har en kraftig og hurtigt indsættende symptomlindrende virkning, der synes at vedvare, så længe behandlingen gives. Effekten er helt overvejende påvist hos *patienter med utilstrækkelig effekt af langsomtvirkende antireumatika*, hvor 20%, 50% og 70% klinisk bedring opnås hos henholdsvis 40-70%, 20-40%, 10-25%. En tilsvarende spontan bedring i kontrolgruppen ses hos henholdsvis 10-20%, 5-10% og 0-1% (A).

TNF-alfa hæmmende lægemidler har en væsentlig mere udtalt hæmmende virkning på udviklingen af varige ledeskader end langsomtvirkende antireumatika. Denne virkning er bedst dokumenteret hos *patienter med længerevarende og svært behandlelig sygdom* (A).

Behandling med stofferne har få alvorlige bivirkninger på kort sigt og medfører, fraset milde lokale hudreaktioner på indstikstedet, ikke signifikant flere bivirkninger end behandling med uvirksom medicin (A). Effekten af TNF-alfa hæmmere i forhold til traditionelle langsomtvirkende antireumatika er utilstrækkeligt belyst ved leddegigt af kort varighed og er ikke undersøgt ved længerevarende sygdom.

Der er ikke foretaget sammenlignende undersøgelser af de 2 tilgængelige TNF-alfa hæmmende præparater, og de foreliggende studier giver ikke grundlag for at foretrække det ene frem for det andet.

15-30% af patienterne skønnes at måtte ophøre med behandlingen inden for det første år pga. manglende effekt eller bivirkninger (D).

Etanercept virker hurtigere, har færre bivirkninger og giver lidt mindre risiko for infektioner end methotrexat ved tidlig leddegigt (A).

3.4 Tre modeller for medikamentel behandling

I det følgende opstilles 3 mulige modeller for den medikamentelle behandling af leddegigt.

- *Model A* beskriver behandling af leddegigt før introduktionen af TNF-alfa hæmmende lægemidler.
- *Model B* beskriver en situation, hvor alle *nydiagnosticerede leddegigtpatienter behandles med en TNF-alfa hæmmer som førstevalg*. Hos de *øvrige leddegigtpatienter iværksættes behandlingen, når der har været behandlingssvigt* (se bilag 5) af et langsomtvirkende gigtmiddel, fortrinsvis methotrexat samt en kombinationsbehandling. Hvis methotrexatbehandling må opgives på grund af uacceptable bivirkninger, iværksættes behandling med et andet langsomtvirkende gigtmiddel før TNF-alfa hæmmer behandling.
- *Model C* beskriver en situation, hvor *TNF-alfa hæmmere generelt først tilbydes, når der har været behandlingssvigt* (se bilag 5) af et langsomtvirkende gigtmiddel, fortrinsvis methotrexat samt en kombinationsbehandling. Hvis methotrexatbehandling må opgives på grund af uacceptable bivirkninger, iværksættes behandling med et andet langsomtvirkende gigtmiddel før TNF-alfa hæmmer behandling.

I alle modellerne indgår anvendelse af individuelt tilpasset understøttende terapi omfattende anden medicinsk behandling, herunder binyrebarkhormoner (se bilag 4), rehabilitering og reumakirurgisk behandling (se del II). En nærmere beskrivelse af de tre modeller fremgår af bilag 5.

Andelen af patienter med behandlingssvigt af de langsomtvirkende antireumatika

Opgørelser over andelen af patienter med behandlingssvigt af langsomtvirkende antireumatika er blevet meget relevante efter fremkomsten af de nye behandlingsmuligheder, men antallet af sådanne opgørelser er beskedent på nuværende tidspunkt.

Aktuelt foreligger der en undersøgelse, hvor man i en norsk kommune (Oslo) opgjorde andelen af patienterne, der opfyldte kravene⁴ til sygdomsaktivitet trods behandling med langsomtvirkende antireumatika (10) 2c. At sådanne formelle sygdomsaktivitetskrav kan have væsentlig betydning for skønnet over det samlede behov for TNF-alfa hæmmende behandling, fremgår af, at antallet af kandidater til behandlingen øgedes fra 10 til 20 %, ved en beskeden lempelse af kravet om sygdomsaktivitet (fra 6 til 5 ømme og hævede led)⁵. I 2 forskellige studier fra England (9) 2c; (99) 2c blev der anvendt et endnu strengere krav til sygdomsaktivitet (DAS⁶>5,2) for at komme i TNF-alfa hæmmende behandling. Cirka 7% af patienterne i denne undersøgelse opfyldte dette kriterium. I en enkelt amerikansk opgørelse var den aktuelle andel af patienter i TNF-alfa hæmmende behandling 21,5% (100) 2c.

På baggrund af ovennævnte skønnes det ud fra den aktuelle behandlingsstandard, at 10-20% af leddegigtpatienter behandlet i speciallægeregi har behov for TNF-alfa hæmmende behandling.

Model A. Behandling uden TNF-alfa hæmmere: "Sekvensbehandling"

Ved generelt fravalg af TNF-alfa hæmmere vil et typisk behandlingsforløb være sekventiel anvendelse af langsomtvirkende antireumatika, som beskrevet i bilag 5⁷. Da flertallet af behandlinger med langsomtvirkende antireumatika kun kan opretholdes i relativt kort tid, er mange patienter ifølge denne model henvist til at gennemgå mange og langvarige behandlingsforløb, før der evt. opnås en acceptabel hæmning af sygdomsaktiviteten. Hos 10-20% af patienterne skønnes der ikke at kunne opnås en fornøden effekt af disse lægemidler.

En del patienter vil, indtil sygdomsaktiviteten er bremset, have behov for led-sagende behandling med enten hyppige indsprøjtninger i led (blokader), med binyrebarkhormoner eller længerevarende tabletbehandling med binyrebarkhormoner. Ved længerevarende behandling og større doser er denne behandling forbundet med betydelige langtidsbivirkninger (se bilag 4), hvoraf enkelte, f.eks. tendens til knogleskørhed og udvikling af mavesår, kan modvirkes med anden medicinsk behandling.

4 Lignende sygdomsaktivitetskrav, som herværende lægefaglige gruppe har valgt.

5 Sygdomsaktivitetskravene svarer til kravene i TNF-alfa hæmmende undersøgelsesstudierne, og kravene beskriver således den patienttype, hvor der er fundet god evidens for behandlingseffekt af TNF-alfa hæmmere.

6 DAS angiver et specifikt sygdomsaktivitetsindeks, hvor et score over 3,2 angiver aktiv sygdom, og hvor et score over 5,2 angiver endnu meget aktiv sygdom.

7 Rækkefølgen af de enkelte behandlinger i denne model er ikke fastlagt og bestemmes først og fremmest af lægens og patientens præferencer.

Model B. Tidlig TNF-alfa hæmmende behandling

Denne model indebærer, at alle patienter med nydiagnosticeret leddegigt tilbydes TNF-alfa hæmmende behandling fra diagnosetidspunktet. Modellen indebærer tillige, at de øvrige patienter med behandlingssvigt af langsomtvirkende antireumatika, både som enkeltstof- (fortrinsvis methotrexat) og som kombinationsbehandling⁸, tilbydes TNF-alfa hæmmende behandling. Det er nærliggende at overveje denne model med henvisning til TNF-alfa hæmmernes unikke virkemåde, der ud over effektiv, hurtig symptomlindring indebærer, at brusk og knogledstruktion i leddene ophører eller mindskes i væsentlig højere grad, i forhold til hvad der hidtil har kunnet opnås ved behandling med de konventionelle gigtmidler. *Behandlingssvigt* defineres ud fra kriterier, som anført i bilag 5.

Antallet af nydiagnosticerede leddegigtpatienter årligt skønnes at andrage 4% af voksne over 18 år. I denne model svarer dette til, at ca. 1.700 patienter med nyopstået leddegigt årligt tilbydes behandling med biologiske gigtmidler. Dertil kommer, at der skønnes at være 10-20% af de øvrige patienter behandlet i speciallægeregi, som har *behandlingssvigt af langsomtvirkende antireumatika* (ca. 1.600-3.300 patienter i løbet af en femårig periode⁹ eksklusiv de nydiagnosticerede). Når de nydiagnosticerede medregnes vil ialt 10.100-11.800 patienter være kandidater til TNF-alfa hæmmende behandling over en 5-årig periode.

Blandt patienter, der påbegynder behandling med de nye lægemidler, skønnes 15-30% inden for det første år at ophøre pga. manglende effekt eller bivirkninger. En redegørelse for udviklingen i antallet af patienter, som behandles med de biologiske lægemidler, over en 5-årig periode er anført i kapitel 6, og i bilag 7 findes en grafisk fremstilling.

Model C. TNF-alfa hæmmende lægemidler til vanskeligt behandlelige patienter

Denne model indebærer, at TNF-alfa hæmmere generelt kun anvendes, når der er *behandlingssvigt af langsomtvirkende antireumatika*, både som enkeltstof- (fortrinsvis methotrexat) og som kombinationsbehandling⁸. *Behandlingssvigt* defineres ud fra kriterier, som anført i bilag 5.

Blandt patienter med kort sygdom forventes, på grund af indførelse af tidlig visitation og diagnostik samt intensiv og tidlig behandling med langsomtvirkende antireumatika og evt. binyrebarkhormoner, at kun ca.10% vil opleve svigt af den gængse medicin over en 5-årig periode. Blandt de øvrige patienter antages 10-20% at have utilstrækkelig effekt (*behandlingssvigt*) af langsomtvirkende gigtmidler over en 5-årig periode. Således vil ialt 1.800-3.400¹⁰ patienter være kandidater til TNF-alfa hæmmende behandling over en 5-årig periode. Det antages ligeledes, at 15-30% ikke responderer eller udvikler bivirkninger under TNF-alfa hæmmende behandling det første år.

8 Ved behandlingsophør som følge af bivirkninger kræves forudgående behandling med mindst 2 enkeltstoffer, før påbegyndelse af TNF-alfa hæmmende behandling.

9 10-20% af (18.000 minus 1.700) patienter er 1.630-3.260.

10 10-20% af (18.000 minus 1.700) + 10% af 1.700 = 1.800-3.430.

3.5 Diskussion af modellerne

Infliximab og etanercept er de første eksempler på en helt ny type gigtmidler. De første 3-4 års erfaringer med disse nye stoffer tyder på, at de forholdsvis beskeden behandlingsmål, som patienter og læger hidtil har måttet acceptere ved leddegigt, nu kan erstattes af en væsentligt forbedret standard, *specielt for den vanskeligst behandlelige patientgruppe*. Dette indebærer ikke alene en hurtig og kraftig symptomlindring, men også betydelig bedre hæmning og måske hindring af ledødelæggelser, hvorved der skabes langt bedre muligheder end hidtil for at opretholde normal funktion og livskvalitet. Konsekvenserne af de 3 modeller vil i det følgende blive vurderet ud fra et lægefagligt perspektiv.

Model A repræsenterer et traditionelt behandlingsforløb uden anvendelse af TNF-alfa hæmmere. Modellen indebærer risiko for, at patienterne i længere perioder underbehandles, hvorved risikoen for uoprettelige ledskeer øges betydeligt. De patienter, der ikke responderer på konventionel behandling, må ofte behandles med binyrebarkhormon i moderate eller høje doser med deraf følgende langtidsbivirkninger samt afhjælpes med reumakirurgiske indgreb på ødelagte led og sener. Denne behandlingsmodel betragtes som uaktuel sammenlignet med mere offensive strategier, der sigter mod tidlig og effektiv kontrol af sygdomsaktiviteten.

Førløbet af model B er vanskeligt at forudsige, idet erfaringerne med TNF-alfahæmmende midler som *førstevalgsbehandling* ved tidlig leddegigt er meget begrænsede. Med en enkelt undtagelse er de tidligere omtalte studier således udført på patienter, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af behandling med langsomtvirkende gigtmidler, herunder specielt methotrexat. Der er således ikke tilstrækkelig videnskabelig dokumentation for at tage denne model i anvendelse. Dertil kommer, at flere langsomtvirkende antireumatika synes at være særligt virksomme i det tidlige sygdomsforløb (13) 4. Endelig taler den begrænsede viden om de TNF-alfa hæmmende gigtmidlers langtidseffekter og bivirkninger imod rutinemæssig anvendelse af disse stoffer som førstevalg.

For model C taler, at de senere års forskning i stigende grad har dokumenteret værdien af offensiv anvendelse af langsomtvirkende gigtmidler, eventuelt i kombinationsbehandling, tidligt i sygdomsforløbet. Samtidig er der tilvejebragt entydig evidens for, at TNF-alfa hæmmere ikke alene er effektivt symptomlindrende hos patienter, hvor traditionelle stoffer ikke virker, men at TNF-alfa hæmmere tillige har den hidtil usete egenskab, at de kan sætte udviklingen af leddestruktioner næsten i stå. Anvendelse af TNF-alfa hæmmere i henhold til denne model indebærer således en helt ny mulighed for at standse progressionen af ledskeer. Som følge heraf kan sygelighed og invaliditet hos disse ofte svært syge patienter sandsynligvis nedbringes, hvorved deres helbred, livskvalitet og erhvervsevne forbedres.

Model C er i god overensstemmelse med den foreliggende evidens og med fælles rekommandationer i Europa, USA og Canada (98) 4.

Generelt er det vigtigt at understrege, at skematiske behandlingsplaner, som anført i bilag 5, har vejledende karakter, og at valg af behandling til den enkelte patient skal bero på et individuelt skøn, hvori patientens synspunkter, eventuelt andre sygdomme og øvrige forhold inddrages.

3.6 Sammenfatning

Effekten af de forskellige langsomtvirkende gigtmidler er næsten ens på kort sigt, idet hydroxyklorokin og azathioprin dog har en svagere virkning (A). Effekten indtræder langsomt og inden for det første halve år (A). Ved behandling med methotrexat, sulfasalazin eller leflunomid opnås en forbedring på mindst 20%, 50% og 70% klinisk bedring hos henholdsvis mindst halvdelen, ca. en tredjedel og en femtedel. En tilsvarende spontan bedring i kontrolgruppen ses hos henholdsvis en tredjedel, en tiendedel og en tyvendedel af patienterne (A).

De langsomtvirkende gigtmidler har generelt ikke været i stand til at forhindre progredierende ledskeer og invaliditet, trods deres evne til at reducere sygdomsaktiviteten (A).

Optimal virkning af de langsomtvirkende antireumatika opnås ved, at stofferne anvendes tidligst muligt (A, B) og derpå konsekvent i sygdomsforløbet (B).

Ved hjælp af langsomtvirkende gigtmidler, enkeltvis eller i kombination, kan der opnås en acceptabel reduktion af sygdomsaktiviteten hos 80-90% af patienterne (C), hvorimod disse stoffer ikke forhindrer progredierende ledskeer (A).

Flertallet af langsomtvirkende gigtmidler kan kun anvendes i ca. 2 år pga. enten tab af effekt eller bivirkninger. Eneste undtagelse er methotrexatbehandling, der gennemsnitligt kan opretholdes i mindst 5 år (B).

Vedvarende behandlingseffekt forudsætter kontinuerlig behandling med langsomtvirkende gigtmidler (A). Da det ikke kan forudsiges, om et givet gigtmiddel er effektivt hos den enkelte patient, er det ofte nødvendigt at gennemføre flere behandlingsforløb, før sygdommen kommer under acceptabel kontrol (B). Patienter med utilstrækkelig effekt af enkeltstofbehandling vil ofte have gavn af en kombinationsbehandling (A).

Det skønnes, at 10-20% af patienter med længerevarende sygdom (B) og ca. 10% med kortvarig sygdom (D) trods tidlig behandling og intensiv anvendelse af langsomtvirkende antireumatika ikke vil opnå en tilfredsstillende behandlingseffekt af langsomtvirkende antireumatika ud fra den aktuelle behandlingsstandard.

De TNF-alfa hæmmende midler, infliximab og etanercept, har begge en kraftig og hurtigt indsættende virkning hos patienter med utilstrækkelig effekt af langsomtvirkende antireumatika (A). 20%, 50% og 70% klinisk bedring kan opnås hos henholdsvis 40-70%, 20-40% og 10-25% af patienterne. En tilsvarende spontan bedring i kontrolgruppen ses hos henholdsvis 10-20%, 5-10% og 0-1% (A).

Vedvarende virkning af TNF-alfa hæmmere kræver kontinuerlig behandling. Effekten af infliximab er kun påvist ved samtidig behandling med methotrexat, hvorimod effekten af etanercept er dokumenteret både som enkeltstofbehandling og i kombination med methotrexat (A).

TNF-alfa hæmmere besidder den unikke egenskab, at de er i stand til i højere grad end tidligere set at forsinke eller helt bringe udviklingen af de blivende ledskader til ophør (A).

Hidtidige erfaringer tyder ikke på, at de TNF-alfa hæmmende midler er forbundet med flere (A) eller alvorligere bivirkninger end de kendte langsomtvirkende gigtmidler (B), bortset fra en lille øget risiko for tuberkulose hos særligt disponerede (B).

Inden for det første år ophører 15-30% af patienter behandlet med TNF-alfa hæmmende lægemidler med behandlingen pga. utilstrækkelig effekt eller bivirkninger (A).

Infliximab, der indgives direkte i blodåren, indeholder artsfremmed materiale, hvilket indebærer risiko for allergiske reaktioner. Stoffet skal derfor indgives under observation. Etanercept, der er et rent humant stof, indgives under huden som indsprøjtning og kan administreres af patienter selv efter instruktion. Milde lokale hudreaktioner forekommer hyppigt ved behandling med etanercept (A).

På basis af stoffernes hæmmende virkning på immunsystemet indebærer behandlingen en teoretisk risiko for øget infektionstendens og på langt sigt eventuelt udvikling af forskellige kræftsygdomme (D). Den førstnævnte risiko har vist sig at være mindre under behandling med etanercept end med methotrexat (A). Efter 5 års klinisk anvendelse er der endnu ikke rapporteret øget kræfthypothese under behandling med TNF-alfa hæmmere (C).

Konklusion

På baggrund af den foreliggende litteratur kan det konkluderes, at der foreligger solid evidens for, at TNF-alfa hæmmende lægemidlers ydeevne både kvantitativt og kvalitativt overgår de hidtil kendte stoffer på området hos patienter med utilstrækkelig effekt af disse. Ud fra en lægefaglig vurdering, baseret på en kritisk gennemgang af effekt og bivirkninger af de forskellige anti-

reumatika, anbefales TNF-alfa hæmmende behandling til patienter, hvor de langsomtvirkende antireumatika har haft utilstrækkelig effekt eller medført uacceptable bivirkninger.

Med TNF-alfa hæmmere er det nu muligt at tilbyde effektiv behandling til den særligt belastede gruppe af svært syge leddegigtpatienter. Disse patienter har tidligere været henvist til successiv anvendelse af de til rådighed værende gigtmidler, ofte ledsaget af langvarig binyrebarkhormonbehandling i høj dosering med deraf afledte bivirkninger, først og fremmest i form af knogleskørhed, vægtøgning, grå stær, tidlig åreforkalkning og sukkersyge. Som noget helt nyt kan disse patienter ikke alene opnå en meget væsentlig symptomlindring, men tillige et næsten totalt ophør af udvikling af de uoprettelige ledskader, der er leddegigtens centrale særkende. Andelen af denne type patienter anslås til at være 10-20% af patienterne, der behandles i reumatologisk speciallægeregi, hvoraf det skønnes, at 15-30% må ophøre med behandlingen inden for et år pga. bivirkninger eller manglende effekt.

TNF-alfa hæmmere repræsenterer et nyt, værdifuldt og nødvendigt behandlingstilbud til de mest medtagne og vanskeligst behandlelige leddegigtpatienter, som det ikke hidtil har været muligt at behandle sikkert og effektivt.

Afsluttende bemærkninger

Dette kapitel er baseret på den aktuelt tilgængelige videnskabelige evidens kombineret med projektgruppens ekspertskøn. TNF-alfa hæmmende midler repræsenterer et nybrud i behandlingen af patienter med leddegigt, idet disse stoffer ikke alene er kraftigt symptomlindrende, men tillige i langt højere grad end tidligere set er i stand til at hæmme den umærkelige nedbrydning af leddene.

I de kommende år vil anvendelsesområdet for TNF-alfa hæmmende stoffer yderligere blive afklaret, og der er flere nye biologiske lægemidler under udvikling og afprøvning, rettet mod samme eller andre specifikke og vigtige betændelsesfremmende signalstoffer ved leddegigt. Således er et enkelt – anakinra – allerede markedsført, og et humaniseret TNF-alfa antistof – adalimumab – vil sandsynligvis blive markedsført i Danmark i 2003/2004.

Endelig er det vigtigt at understrege, at en central registrering af behandlingen med de nye biologiske lægemidler er nødvendig for at kunne følge op på væsentlige spørgsmål vedrørende f.eks. behandlingseffekten hos danske patienter, stoffernes fremtidige anvendelsesområder og bivirkninger.

Litteratur

- 1 Uhlig T, Smedstad LM, Vaglum P, Moum T, Gerard N, Kvien TK. The course of rheumatoid arthritis and predictors of psychological, physical and radiographic outcome after 5 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(7):732-741.
- 2 van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 1997; 24(1):20-27.
- 3 Pincus T, Callahan LF. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1989; suppl.(79):67-96.
- 4 Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R et al. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol* 1997; 24(1):9-13.
- 5 Clarke AE, St Pierre Y, Joseph L, Penrod J, Sibley JT, Haga M et al. Radiographic damage in rheumatoid arthritis correlates with functional disability but not direct medical costs. *J Rheumatol* 2001; 28(11):2416-2424.
- 6 Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(4):481-494.
- 7 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36(6):729-740.
- 8 Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo [The Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group]. *Arthritis Rheum* 1990; 33(4):477-84.
- 9 Douglas K, Bowman SJ. How many patients are eligible for anti-TNF therapy in the UK? *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(12):1416.
- 10 Kvien TK, Uhlig T, Kristiansen IS. Criteria for TNF-targeted therapy in rheumatoid arthritis: estimates of the number of patients potentially eligible. *Drugs* 2001; 61(12):1711-1720.
- 11 Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995; 50 Suppl 1:1-14.
- 12 Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(4):290-297.
- 13 O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46(2):283-285.
- 14 Ward MM. Rheumatology visit frequency and changes in functional disability and pain in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24(1):35-42.
- 15 Mottonen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "sawtooth" strategy. *Arthritis Rheum* 1996; 39(6):996-1005.
- 16 Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):894-898.
- 17 Lard LR, Boers M, Verhoeven A, Vos K, Visser H, Hazes JM et al. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):899-905.
- 18 Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39(4):616-622.
- 19 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6):727-735.
- 20 Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(6):655-665.
- 21 Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995; 38(11):1595-1603.
- 22 Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159(21):2542-2550.
- 23 Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353(9149):259-266.
- 24 A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. *Am J Med* 1995; 98(2):156-168.
- 25 Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1586-1593.
- 26 Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992; 35(10):1117-1125.
- 27 Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Isomaki H. Death attributed to antirheumatic medication in a nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who have died. *J Rheumatol* 1995; 22(12):2214-2217.

Litteratur

- 28 Wolfe F. Adverse drug reactions of DMARDs and DC-ARTs in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15 Suppl 17:S75-S81.
- 29 Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1993; 36(3):297-306.
- 30 Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BL. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985; 103(4):489-496.
- 31 Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000957.
- 32 Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdale J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheuma-tol* 1984; 11(6):760-763.
- 33 Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Jr, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985; 28(7):721-730.
- 34 Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Baker N et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin [published erratum appears in *Arthritis Rheum* 1993 Jul;36(7):1028] [see comments]. *Arthritis Rheum* 1993; 36(5):613-619.
- 35 Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Le-flunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 2000; 43(3):495-505.
- 36 O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 334(20):1287-1291.
- 37 Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333(3):137-141.
- 38 Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, Clegg DO, Willkens RF, Oglesby T et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(6):702-713.
- 39 Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999; 26(10):2123-2130.
- 40 Skosey JL. Comparison of responses to and adverse effects of graded doses of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1988; 16:5-8.
- 41 Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6399):1102-1104.
- 42 Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993; 36(11):1501-1509.
- 43 Farr M, Waterhouse L, Johnson AE, Kitas GD, Jubb RW, Bacon PA. A double-blind controlled study comparing sulphasalazine with placebo in rheumatoid factor (RF)-negative rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1995; 14(5):531-536.
- 44 Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. The Australian Multicentre Clinical Trial Group. *J Rheumatol* 1992; 19(11):1672-1677.
- 45 Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 000;(2):CD000958.
- 46 Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(10):913-923.
- 47 Gold therapy in rheumatoid arthritis. Report of a multi-centre controlled trial by the research sub-committee of the empire rheumatism council (RCERC). *Ann Rheum Dis* 1960; 19:95-117.
- 48 Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final report of a multi-centre controlled trial. Arranged by The Research Sub-committee of the Empire Rheumatism Council (RCERC). *Ann Rheum Dis* 1961; 20:315-334.
- 49 Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association: A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 16:353.
- 50 Ward JR, Williams HJ, Egger MJ, Reading JC, Boyce E, Altz-Smith M et al. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1983; 26(11):1303-1315.
- 51 Sigler JW, Bluhm GB, Duncan H, Sharp JT, Ensign DC, McCrum WR. Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 80(1):21-26.
- 52 Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000520.
- 53 Rau R, Herborn G, Menninger H, Blechschmidt J. Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients. *Br J Rheuma-tol* 1997; 36(3):345-352.

Litteratur

- 54 Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998; 37(11):1220-1226.
- 55 Menninger H, Herborn G, Sander O, Blechschmidt J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37(10):1060-1068.
- 56 Dixon AJ, Davies J, Dormandy TL, Hamilton EB, Holt PJ, Mason RM et al. Synthetic D(-) penicillamine in rheumatoid arthritis. Double-blind controlled study of a high and low dosage regimen. *Ann Rheum Dis* 1975; 34(5):416-421.
- 57 Eberhardt K, Rydgren L, Fex E, Svensson B, Wollheim FA. D-penicillamine in early rheumatoid arthritis: experience from a 2-year double blind placebo controlled study [see comments]. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(6):625-631.
- 58 Golding JR, Andrews FM, Camp V, Day AT, Freeman AM, Golding DN et al. Controlled trial of penicillamine in severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32(4):385-386.
- 59 Huskisson EC, Gibson TJ, Balme HW, Berry H, Burry HC, Grahame R et al. Proceedings: Penicillamine or gold for rheumatoid arthritis? Multicentre trial using 'blind' observers. The first six months. *Ann Rheum Dis* 1974; 33(4):399.
- 60 Mery C, Delrieu F, Ghozlan R, Saporta L, Simon F, Amor B et al. Controlled trial of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. Dose effect and the role of zinc. *Scand J Rheumatol* 1976; 5(4):241-247.
- 61 Shiokawa Y, Horiuchi Y, Honma M, Kageyama T, Okada T, Azuma T. Clinical evaluation of D-penicillamine by multicentric double-blind comparative study in chronic rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20(8):1464-1472.
- 62 Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001460.
- 63 Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G et al. Hydroxychloro-quine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med* 1993; 119(11):1067-1071.
- 64 Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1991; 30(6):451-454.
- 65 Blackburn-WD J, Prupas HM, Silverfield JC, Poiley JE, Caldwell JR, Collins RL et al. Tenidap in rheumatoid arthritis. A 24-week double-blind comparison with hydroxychloroquine-plus-piroxicam, and piroxicam alone [see comments]. *Arthritis Rheum* 1995; 38(10):1447-1456.
- 66 Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000959.
- 67 Nuver Z, I, van Riel PL, van de Putte LB, Gribnau FW. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(5):389-395.
- 68 van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver Z, I, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 1(8646):1036-1038.
- 69 Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1999; 26(9):1866-1868.
- 70 Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med* 1983; 75(1A):25-34.
- 71 Houpt JB. A rheumatologist's verdict on the safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. Liability in off-label prescribing. *J Rheumatol* 1999; 26(9):1864-1866.
- 72 Urowitz MB, Gordon DA, Smythe HA, Pruzanski W, Ogryzio MA. Azathioprine in rheumatoid arthritis. A double-blind, cross over study. *Arthritis Rheum* 1973; 16(3):411-418.
- 73 Levy J, Paulus HE, Barnett EV, Sokoloff M, Bangert R, Pearson CM. A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1972; 15(1):116-117.
- 74 Woodland J, Chaput-de-Saintonge DM, Evans SJ, Sharman VL, Currey HL. Azathioprine in rheumatoid arthritis: double-blind study of full versus half doses versus placebo. *Ann Rheum Dis* 1981; 40(4):355-359.
- 75 Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001461.
- 76 Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1991; 114(12):999-1004.
- 77 Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Mulder J, Rasker JJ et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991; 34(8):961-972.
- 78 Tugwell P, Bombardier C, Gent M, Bennett KJ, Bensen WG, Carrette S et al. Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990; 335(8697):1051-1055.
- 79 Forre O. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. *Norwegian Arthritis Study Group. Arthritis Rheum* 1994; 37(10):1506-1512.
- 80 Wells G, Hagenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001083.

Litteratur

- 81 Yocum DE, Marra CA, Esdaile JM, Stein M, Pincus T. Long term safety of cyclosporine/sandimmun alone and in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis: analysis of open label extension studies. *Arthritis Rheum* 1998; 41(no. 9, suppl):S364.
- 82 Marra CA, Esdaile JM, Guh D, Fisher JH, Chalmers A, Anis AH. The effectiveness and toxicity of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: longitudinal analysis of a population-based registry. *Arthritis Rheum* 2001; 45(3):240-245.
- 83 Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a longterm observational study. *J Rheumatol* 2002; 29(2):261-266.
- 84 O'Dell JR. Combination DMARD therapy with hydroxychloroquine, sulfasalazine, and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(6 Suppl 18):S53-S58.
- 85 Mottonen T,annonen P, Leirisalo Repo M, Nissila M et al. Comparison of the combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *FINRACo trial group. Lancet* 1999; 353(9164):1568-1573.
- 86 Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(6):699-704.
- 87 Bunch TW, O'Duffy JD, Tompkins RB, O'Fallon WM. Controlled trial of hydroxy-chloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27(3):267-276.
- 88 Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344(8930):1105-1110.
- 89 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9):1552-1563.
- 90 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *ATTRACT Study Group. Lancet* 1999; 354(9194):1932-1939.
- 91 Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med* 2000; 343(22):1594-1602.
- 92 Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337(3):141-147.
- 93 Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-486.
- 94 Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 340(4):253-259.
- 95 Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098-1104.
- 96 Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002; 359(9306):579-580.
- 97 Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2862-2869.
- 98 Furst DE, Keystone EC, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Antoni CE et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2002; 1(60):iii2-iii5.
- 99 Dawes L, Atkinson C, Parsons K, Amos N, Lawson TM et al. Assessing the eligibility of rheumatoid arthritis patients for anti-TNF-alpha therapy. A regional outpatient based survey within Wales. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl 1):S381(abstract)
- 100 Wolfe F, Michaud K, Messer J, Choi H. Disease severity and treatment of rheumatoid arthritis in 2001: results from a US longitudinal study of 6417 patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl 1):S189-190(abstract).

4 Patientaspektet

Leddegigt udvikler sig forskelligt fra patient til patient og veksler ofte mellem dårlige og gode perioder. Problemerne, som den enkelte patient oplever i relation til sin sygdom, er afhængige af sygdomsforløbet og af den type behandling, patienten modtager. Stresspåvirkning og den enkeltes evne til at mestre kronisk sygdom har ligeledes stor betydning, ligesom det for mange leddegigtpatienter er væsentligt, at de modtager undervisning og vejledning og dermed føler sig velinformede om sygdommen og behandlingen (1) 5; (2) 5.

Det følgende afsnit beskriver, hvordan sygdommen påvirker patienten fysisk, psykisk og socialt, og giver et indtryk af, hvordan behandling med langsomtvirkende gigtmidler og TNF-alfa hæmmende lægemidler opleves af patienter med leddegigt.

4.1 Hvordan påvirkes patienten af sin sygdom?

Det hører med til sygdomsbilledet, at der opleves fysiske gener som f.eks. træthed, smerter, ledstivhed, og at der gennemleves forskellige psykologiske reaktionsmønstre, herunder krise og depression. Ofte følger der også sociale omkostninger i form af sociale problemer eller udstødning fra arbejdsmarkedet.

Sygdommen er forbundet med betændelse og leddestruktion, som medfører hævelse, smerter og nedsat bevægelighed i de syge led. Den generelle fysiske tilstand hæmmes, almentilstanden påvirkes, og der kommer en træthedsreaktion. Trætheden kan have forskellige årsager. Selve sygdomsaktiviteten er den væsentligste grund, men også faktorer som smerter, søvnforstyrrelser, inaktivitet, nedsat funktion og – for nydiagnosticerede patienters vedkommende – belastningen af at blive konfronteret med en kronisk sygdom har betydning (3) 4; (4) 4.

Træthed er et problem for de fleste leddegigtpatienter, og den påvirker patienterne i alle livssammenhænge. Ifølge undersøgelser klager mere end 80% af patienter i aktiv sygdomsfase over træthed (4) 4. Dagligdagen søges klaret ved brug af hjælpemidler, brug af mindre anstrengende bevægelser, siddende stilling under arbejde, mange pauser, andres hjælp og en hensigtsmæssig indretning af hjemmet, således at det er nemt at bevæge sig rundt, og tingene er inden for rækkevidde (5) 4. Denne type tiltag for at overkomme dagligdagen (energy management) er virkningsfulde som en generel indsats mod træthed (6) 4.

Smerter og morgenstivhed betyder, at det kan være svært for patienten at komme i gang om morgenen og efter en hvilepause. Måske vågner patienten uden smerter, men når leddene kommer i bevægelse, begynder smerterne.

Daglige gøremål, som at komme ud af sengen, at vaske sig og tage tøj på, kan være svære at klare.

Som følge af binyrebarkhormonbehandling kan der opstå tynd og sart hud eller hududslæt. Ligeledes kan der på grund af sygdommen, eller som bivirkning til medicinen, være tegn på nedsat modstandskraft, der ytrer sig ved infektioner, herunder også svampeinfektioner i mund og slimhinder. Mave-tarmproblemer, f.eks. blødende mavesår, er en anden følgevirkning. Binyrebarkhormonbehandling kan medføre sukkersyge, utilsigtet vægtøgning, og omvendt kan svær sygdom medføre utilsigtet vægttab.

Patientens oplevelse af medicinsk behandling

Langsomtvirkende gigtmidler kan i varierende grad mindske patientens gener. I kliniske studier måles disse med patientens angivelse af følgende parametre: varighed af morgenstivhed, grad af smerter og sygdomsaktivitet (visuel-analogskala, også kaldet VAS-skala) og nedsat funktionsevne (health assessment questionnaire, også kaldet HAQ-score). Undersøgelser har igennem årtier i højere grad systematisk beskrevet de målbare objektive behandlingseffekter som forandringer i antallet af ømme, hævede led og blodsænkning end de patientoplevede virkninger, som er rapporteret mindre ensartet.

Nedenstående resultater baserer sig på data fra de nyeste studier, hvor effekten af henholdsvis de langsomtvirkende gigtmidler methotrexat, sulfasalazin og leflunomid er sammenlignet overfor uvirksom medicin (7) 1b; (8) 1b; (9) 1b og hvor de nye biologiske lægemidler er sammenlignet enten overfor uvirksom eller utilstrækkeligt virkende medicin (10) 1b; (11) 1b; (12) 1b; (13) 1b; (14) 1b.

Ud fra ovennævnte studier kan patienters smerteoplevelse reduceres med 30-40% med de traditionelle gigtmidler. For patienter med utilstrækkelig effekt af disse opnås en smerteminskende effekt på 30-75% med de nye gigtmidler. Endvidere oplever patienterne en effekt allerede efter 2-4 ugers behandling med de nye gigtmidler.

Varigheden af morgenstivhed reduceres betydeligt ved langsomtvirkende gigtmidler, og kan næsten ophæves med methotrexat og er rapporteret formindsket med 40-65% ved behandling med sulfasalazin eller leflunomid. Hos patienter med utilstrækkelig effekt af methotrexat kan supplerende TNF-alfa hæmmer behandling mindske morgenstivheden med ca. 75% (10) 1b; (11) 1b. Virkningen indtræder allerede efter 2-4 ugers behandling.

Ændringer i patienternes funktionsevne (HAQ-score) forbedres med 30-50% ved behandling med de traditionelle gigtmidler, og hos patienter med utilstrækkelig effekt af disse kan funktionsevnen ved behandling med de TNF-alfa hæmmende lægemidler forbedres med 20-35%. Vedrørende ovennævnte forbedringer under behandling med virksom medicin var de forbedringer, der opstod i kontrolgruppen under behandling med uvirksom medicin sjældent mere end 10%.

De undersøgelser, der beskriver patientens oplevelse af graden af sygdomsaktivitet, viser, at denne reduceres med 30-40% under behandling med de traditionelle gigtmidler, og hos patienter med utilstrækkelig effekt af disse kan de nye lægemidler mindske patienternes oplevelse af sygdomsaktivitet med 35-50%.

Ved såvel behandling med langsomtvirkende gigtmidler som ved behandling med TNF-alfa hæmmere er det påvist, at patienterne oplever en betydelig forbedring af deres livskvalitet (målt ved SF-36) (15) 1b; (16) 1b; (17) 1b; (18) 4.

Vedrørende bivirkninger af medicinen henvises til kapitel 3.

Psykiske belastninger af sygdommen

Tiden, indtil diagnosen leddegigt stilles, er generelt præget af usikkerhed og angst. Selvom sygdommen kan manifestere sig på forskellig vis, gennemgår de fleste patienter, i tiden efter at diagnosen er stillet, en krisereaktion. Patienterne oplever en følelse af at miste kontrollen over deres fysiske tilstand og over livet i almindelighed. Hele selvopfattelsen er truet, og langt hovedparten af leddegigtpatienterne erfarer, at deres arbejdsevne og fysiske funktionsevne svækkes. Dette kan føre til social isolation, ensomhed, lav selvtillid, nervøsitet, usikkerhed og angst for fremtiden (19). En anden følge kan være et belastet seksualliv, som skyldes en følelse af at være mindre attraktiv (19). Tilsammen vil disse sociale og fysiske problemer kunne påføre patienten psykisk stress af en art, der kan udvikle sig til en depressiv tilstand (20).

Personlighedsstrukturen og den sociale støtte, patienten modtager, kan allerede på et tidligt stadium i sygdomsforløbet have afgørende betydning for sygdommens indflydelse på patienten. Faktorer som passivitet, hjælpeløshed og katastrofetænkning samt mangel på social støtte viser sig at være forbundet med stærkere oplevelse af smerter (21). Patienter, der mangler strategier til at mestre den belastende situation og/eller mangler social støtte, er mere sårbare over for at udvikle depressive træk (22) 4. Denne sårbarhed over for psykisk stress og udvikling af depressive træk hænger sammen med vedvarende tankemønstre hos patienten, der forstærker følelsen af håbløshed og hjælpeløshed (20). Samtidig er det vist, at stigende grad af depression hænger sammen med ringe mestringssevne og stærkere smerter. Det vil sige, at jo dårligere patienten er i stand til at mestre sin gigt, jo større er risikoen for at udvikle depression og lide under stærke smerter.

Ringede mestringssevne hænger sammen med en handlemåde, hvor patienten tolker sine kropslige symptomer ud fra tanke- og følelsesmønstre, der gør

symptomerne plagsomme og besværlige. Omvendt er depression mindre udbredt blandt gigtpatienter, der oplever en høj mestringssevne, hvilket har en dæmpende effekt på smerterne og tilsvarende medfører, at smerterne opleves som mindre plagsomme (20).

Tidlig visitation og diagnostik

Patienter søger i første omgang forklaring på deres symptomer, og når de stilles over for diagnosen, er der et stort behov for information om sygdommens udvikling og behandlingsmuligheder. Ved leddegigt er de fleste glade for en hurtig diagnose, mens beslutningen om iværksættelse af tidlig medicinsk behandling vil afhænge af sygdommens aktuelle sværhedsgrad og patientens holdning til de fordele og ulemper, en given behandling måtte indebære.

Leddegigt opfattes som en alvorlig sygdom af flertallet af patienterne, men at ledskaderne allerede indtræder inden for sygdommens første år, kan virke overraskende på patienterne. Uforudsigeligheden af sygdomsforløbet gør, at patienterne konfronteres med en usikkerhed, som kan være svær at håndtere.

Idet der er dokumentation for, at en hurtigt indsættende behandling med stoffer, der hæmmer sygdommens udvikling, kan betyde færre smerter og ledskader, bedre bevægelighed af leddene og øget funktionsevne, vil tidlig diagnostik sandsynligvis være af stor betydning for den enkelte patient.

Sociale aspekter

Selvom sygdomsforløbet varierer fra person til person, har leddegigtpatienterne det til fælles, at dagligdagen, de sociale og økonomiske forhold og dermed fremtidsperspektiverne bliver mere usikre. Således angiver 90% af leddegigtpatienter i en undersøgelse af Gigtforeningen (23), at deres arbejdsevne er påvirket af sygdommen. Det fremgår endvidere, at ca. halvdelen af leddegigtpatienterne opgiver deres tilknytning til arbejdsmarkedet, når de har haft sygdommen mellem 6 og 10 år.

Økonomisk støtte fra det offentlige kan opnås ifølge reglerne i *Lov om dagpenge ved sygdom og fødsel* (24). Ydelser efter denne lov dækker typisk kun over en kort periode, som regel et år. Dog er der mulighed for forlængelse af ordningen, f.eks. i forbindelse med forventet revalidering eller ved ansøgning om førtidspension efter *Lov om social pension* (25).

Er mulighederne for forlænget udbetaling af sygedagpenge ikke til stede eller udtømte, er patienten henvist til kontanthjælp i henhold til *Lov om aktiv socialpolitik* (26). Da udmåling af kontanthjælp bl.a. er baseret på formueforhold og ægtefællens indtægt, kan en leddegigtpatient med et langt afklarings- og behandlingsforløb nemt ende i en situation, hvor der ikke er kompensation for den indtægt, der er mistet på grund af sygdommen.

Lov om dagpenge ved sygdom og fødsel forpligter til, at der etableres en opfølgende kontakt mellem den bevilgende myndighed og den sygemeldte med henblik på at forebygge udstødning fra arbejdsmarkedet. I henhold til den sociale lovgivning er der mulighed for omskoling samt revalidering ved uddannelse og i tilknytning til virksomheder. Forskellige former for støttet beskæftigelse, hvor arbejdsgiveren kompenseres for nedsættelse af arbejdstiden (eller sygdomsperioder), eller hvor deltidsarbejde suppleres med sygedagpenge, er også relevante muligheder for leddegigtpatienter, der har en vis arbejdsevne i behold.

For patienter med mere fremskreden sygdom, findes der – indeholdt i *Lov om social pension* – en lovgivning for økonomisk compensation ved varigt nedsat erhvervsevne, bl.a. i form af førtidspension. For at komme i betragtning hertil kræves i dag, at alle relevante aktiverings- og revalideringsforanstaltninger og behandlingsmuligheder har været afprøvet. Mens det tidligere var den syge selv, der kunne ansøge om førtidspensionen, varetages dette i dag udelukkende af kommunen. Efter ændringerne er der ifølge Den sociale Ankestyrelse sket et drastisk fald i antallet af bevillinger til leddegigtpatienter (fra 450 til 188 i perioden 1997-2000) (27).

I mødet mellem patienten og sagsbehandleren i det kommunale regi kan forskellige opfattelser af forventninger og krav skabe misforståelser, som kan være med til at mindske patientens muligheder for at opnå støtte i det offentlige system. Mens patienten ud fra sit behov forventer råd og vejledning af sagsbehandleren, kan denne have en forventning om, at patientens selv skal agere som aktiv deltager i processen. Eventuel usikkerhed over for egen og sagsbehandlerens rolle underbygges yderligere af det sociale systems kontrolfunktioner. Med henblik på at undgå utryghed hos patienter/klienter og for at opnå de bedst mulige arbejdsmetoder, er der i forbindelse med en kommende pensionsreform (fra januar 2003) af Socialministeriet udviklet en metode til god sagsbehandling på førtidspensionsområdet (28).

4.2 Modellerne i patientperspektiv

I kapitel 3 introduceredes tre forskellige modeller vedrørende medikamentel behandling. Ved valg af model A fravælges de TNF-alfa hæmmende lægemidler helt. Dette har som konsekvens, at den svært behandlelige patientgruppe i denne model er henvist til successiv behandling med langsomtvirkende gigtmidler og som regel behandling med større doser binyrebarkhormoner for at opretholde en tålelig tilværelse.

I de to øvrige modeller, B og C, indgår behandlingen med de nye lægemidler i henholdsvis udbredt og mere begrænset grad. I model B, hvor TNF-alfa hæmmere vælges som førstevalgspræparat, vil nydiagnosticerede leddegigtpatienter formentlig opleve en hurtigere indsættende bedring end ved behandling med gigtmidlet methotrexat. Efter 6 måneder skønnes behandling med

TNF-alfa hæmmere imidlertid ikke længere at have nogen større behandlingsfordel frem for methotrexat. For patienter med svært behandlelig sygdom vil flertallet opleve, at TNF-alfa hæmmende behandling bevirker en hurtig og kraftig indtrædende bedring af sygdomsaktiviteten, idet bl.a. smerter, ledstivhed og funktionsevnetab bedres betydeligt.

Ved valg af model C vil flertallet af patienter med *svært behandlelig sygdom* ligesom i model B opnå en hurtig og kraftig indtrædende bedring af sygdomsaktiviteten, hvor smerter, ledstivhed og funktionsevnetab mindskes betydeligt under behandling med TNF-alfa hæmmere. Ligeledes er det påvist, at TNF-alfa hæmmere bringer ledskadeforværring næsten til ophør i denne patientgruppe. Valg af model C indebærer således, at patienter, der før fremkomsten af de nye lægemidler var håbløst syge og uden effektive behandlingsmuligheder, nu kan fatte fornyet håb om en tilværelse uden ulidelige smerter og vedvarende tiltagende invalidering.

4.3 Sammenfatning

Trods den mere effektive medicinske behandling må de fleste patienter stadig leve med kroniske smerter, aftagende funktionsevne og påvirket almentilstand. Selvom leddegigt manifesterer sig på forskellig vis, oplever de fleste leddegigtpatienter igennem sygdomsforløbet krisereaktioner. Jo dårligere patienten er i stand til at mestre sin gigt, jo større er risikoen for at udvikle depression og lide af stærke smerter. Blandt patienter med 6 til 10 års vedvarende leddegigt har ca. halvdelen måttet opgive tilknytningen til arbejdsmarkedet. Langsomtvirkende gigtmidler har en betydelig effekt på smerter, ledstivhed og funktionsevnetab. Ved utilstrækkelig effekt af langsomtvirkende gigtmidler bevirker behandling med TNF-alfa hæmmere en væsentlig bedring af samme gener.

Ved Model A, hvor anvendelse af TNF-alfa hæmmere er helt fraværende, overlades den hårdest ramte patientgruppe til fortsat at lide svære smerter og acceptere tiltagende invalidering. Ved Model B tilbydes alle nydiagnosticerede leddegigtpatienter TNF-alfa hæmmere som førstevalgspræparat. Patienten oplever en hurtigt indtrædende bedring vedrørende smerter, ledstivhed og funktionsevnetab, som på længere sigt ikke er påvist at være større end den bedring, som langsomtvirkende gigtmidler medfører. Desuden er der en vis usikkerhed om, hvorvidt TNF-alfa hæmmere har ukendte alvorlige langtidsvirkninger. De øvrige patienter tilbydes behandling, som beskrevet i model C. Ved Model C vil de patienter, der ikke har effekt af langsomtvirkende anti-reumatika, ligeledes få en væsentlig bedring vedrørende smerter, ledstivhed og funktionsevnetab og få mulighed for at opnå en tålelig tilværelse – med måske et næsten totalt ophør at yderligere invaliditet.

Litteratur

- 1 Bath J, Hooper J, Giles M, Steel D, Reed E, Woodland J. Patient perceptions of rheumatoid arthritis. *Nurs Stand* 1999; 14(3):35-38.
- 2 Lorig K. Patient education: treatment or nice extra. *Br J Rheumatol* 1995; 34(8):703-704.
- 3 Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993; 42(2):93-99.
- 4 Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995; 22(4):639-643.
- 5 Koike T. The relationship between fatigue, coping behavior and inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2000; 10:141-149.
- 6 Tiesinga LJ, Dassen TW, Halfens RJ, van den Heuvel WJ. Factors related to fatigue; priority of interventions to reduce or eliminate fatigue and the exploration of a multidisciplinary research model for further study of fatigue. *Int J Nurs Stud* 1999; 36(4):265-280.
- 7 Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Le-flunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159(21):2542-2550.
- 8 Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353(9149):259-266.
- 9 Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312(13):818-822.
- 10 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354(9194):1932-1939.
- 11 Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4):253-259.
- 12 Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344(8930):1105-1110.
- 13 Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337(3):141-147.
- 14 Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):478-486.
- 15 Tugwell P, Wells G, Strand V, Maetzel A, Bombardier C, Crawford B et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43(3):506-514.
- 16 Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159(21):2542-2550.
- 17 Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9):1870-1878.
- 18 Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1594-1602.
- 19 Poulsen A. Psychodynamic, time-limited group therapy in rheumatic disease – a controlled study with special reference to alexithymia. *Psychother Psychosom* 1991; 56(1-2):12-23.
- 20 Buchi S, Sensky T, Allard S, Stoll T, Schnyder U, Klaghofer R et al. Sense of coherence – a protective factor for depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(5):869-875.
- 21 Barsky AJ, Orav EJ, Ahern DK, Rogers MP, Gruen SD, Liang MH. Somatic style and symptom reporting in rheumatoid arthritis. *Psychosomatics* 1999; 40(5):396-403.
- 22 Riemsma RP, Taal E, Wiegman O, Rasker JJ, Bruyn GAW, Van Paassen HC. Problematic and positive support in relation to depression in people with rheumatoid arthritis. *J Health Psychol* 2000; 5(2):221-230.
- 23 Gigtforeningen. Et liv med leddegigt. Gigtforeningens store undersøgelse af 1800 leddegigtpatienters holdninger og dagligdag med leddegigt. København: Gigtforeningen, 2000.
- 24 Bekendtgørelse af lov om dagpenge ved sygdom eller fødsel (LBK nr.147 af 02/03/2001). København: Socialministeriet, 2001.
- 25 Bekendtgørelse af lov om social pension (LBK nr 615 af 26/06/2001). København: Socialministeriet, 2001.
- 26 Bekendtgørelse af lov om aktiv socialpolitik (LBK nr 614 af 26/06/2001). København: Socialministeriet, 2001.
- 27 Tilkendelser af førtidspension til ansøgere uden pension fordelt på diagnose og afgørelse, 1997, 1999 og 2000. Registerudtræk, august 2001. København: Den Sociale Ankestyrelse, Analysekontoret, 2001.
- 28 Metode til god sagsbehandling på førtidspensionsområdet. 1. udgave. København: Socialministeriet, 2000.

5 Organisation

I dette kapitel belyses, hvordan patienter mistænkt for leddegigt visiteres, undersøges og behandles. Dernæst beskrives, hvilke organisatoriske ændringer der er nødvendige, hvis den nuværende praksis skal ændres, således at patienterne kan blive henvist og behandlet hurtigere, samtidig med at de TNF-alfa hæmmende lægemidler tages i anvendelse.

5.1 Den reumatologiske speciallægekapacitet

Den eksisterende reumatologiske speciallægekapacitet udviser store geografiske forskelle. I henhold til Sundhedsstyrelsens opgørelse fra april 2000 (1) er der 193 normerede reumatologiske speciallægestillinger i sygehussektoren. Dansk Reumatologisk Selskab har i 2001 opgjort den samlede reumatologiske speciallægekapacitet i Danmark (2). Der er pr. 1. januar 2000 65 reumatologiske speciallægepraksis fordelt med 50 på Sjælland, 5 på Fyn og 10 i Jylland. Af de 65 speciallægepraksis er ca. 45 fuldtids- og ca. 20 deltidspaksis. Den store geografiske forskel på den lægelige kapacitet fremgår af tabel 5.1, hvor dækningsgraden varierer fra én reumatologisk speciallæge for hver 13.000 indbyggere i H:S til kun én speciallæge for hver 47.000 indbyggere i Århus Amt. Bornholms Amt har ingen reumatologiske speciallæger.

TABEL 5.1

Antal reumatologiske speciallæger (overlæger, afdelingslæger og praktiserende speciallæger) i relation til geografi og indbyggerantal over 14 år i 2001

| Amt | Indbyggertal x 1.000 | Norm. Speciallæger | Ratio |
|---------------|----------------------|--------------------|-----------|
| Århus | 521 | 11 | 1: 47.000 |
| Ribe | 179 | 4 | 1: 45.000 |
| Ringkøbing | 219 | 5 | 1: 44.000 |
| Sønderjylland | 204 | 4,5 | 1: 45.000 |
| Vejle | 283 | 6,5 | 1: 44.000 |
| Storstrøm | 215 | 5 | 1: 43.000 |
| Fyn | 385 | 12,5 | 1: 31.000 |
| Nordjylland | 403 | 14 | 1: 29.000 |
| Roskilde | 188 | 7,5 | 1: 25.000 |
| Vestsjælland | 242 | 9,5 | 1: 25.000 |
| Viborg | 188 | 8 | 1: 24.000 |
| København | 499 | 29 | 1: 17.000 |
| Frederiksborg | 295 | 17,5 | 1: 17.000 |
| H:S | 507 | 39 | 1: 13.000 |
| Bornholm | 36 | 0 | |

Kilde: Dansk Reumatologisk Selskab og (3)

Uddannelseskapaciteten inden for speciallægeuddannelsen i reumatologi er ligeledes placeret overvejende på de store universitetsafdelinger i København, Odense, Århus og Ålborg. Der var i år 2000 34 stillinger klassificeret til speciallægeuddannelsen i reumatologi (1. reservelægestillinger). Ifølge Foreningen af Yngre Lægers uddannelsesenquete fra 2001 (4) er der 71 uddannelsessøgende læger, der er i gang med reumatologi som grenspeciale. Efter Sundhedsstyrelsens angivelser uddannes der i gennemsnit 7-8 reumatologiske speciallæger om året. Det årlige antal reumatologer, der enten er gået på pension eller afgået ved døden, har ifølge DADL (5) svinget mellem 3-7 de seneste år. Der er således ikke noget, der tyder på en væsentlig ændring i antal og fordeling af den reumatologiske speciallægekapacitet.

5.2 Struktur og ventetider

Den reumatologiske ekspertise i sygehussektoren findes dels på højt specialiserede reumatologiske afdelinger placeret på de store universitetshospitaler i region Nord, Syd og Øst, dels på reumatologiske basisafdelinger eller brede internmedicinske afdelinger med reumatologiske speciallægeekspertise på hovedsygehusene i de enkelte amter. Derudover findes en række mindre reumatologiske specialhospitaler og genoptræningshospitaler. Flere amter har etableret fælles opgavevaretagelse af den reumatologiske funktion samt funktionsbærende enheder på tværs af hospitalerne inden for samme amt.

Den store geografiske forskel i antallet af reumatologiske speciallæger pr. indbygger afspejler sig ligeledes i opgørelsen af de gennemsnitlige ventetider til indlæggelse og ambulant behandling for patienter med leddegigt, jf. tabel 5.2. I områder med lav speciallægekapacitet vil patienter med leddegigt i højere grad konsultere områdets praktiserende læger, hvilket kan få en betydning, ikke blot for tidlig visitation og diagnostik, men også for iværksættelse af den nødvendige behandling med langsomtvirkende gigtmidler.

Der forefindes ingen systematisk opgørelse over antallet af patienter med leddegigt i Danmark. En del patienter vil, afledt af den geografiske struktur med flere reumatologiske speciallæger i Østdanmark end i Vestdanmark, alene blive behandlet i primærsektor, hvor registreringer med specifik angivelse af diagnose ikke foretages systematisk. Overordnet er der ikke etableret et ensartet samarbejde mellem primær- og sekundærsektor, men flere steder er der udarbejdet lokale samarbejdsaftaler om patientforløb. Det skønnes, at der i Danmark er 35.000 voksne med leddegigt, samt at den årlige incidens er ca. 1.700 nye tilfælde, jf. afsnit 1.5.

Udredningen af den enkelte patient kan være kompliceret. De praktiserende læger modtager ca. 500.000 henvendelser årligt fra personer med led- og muskelsmerter. En forespørgsel udsendt via landets amter og H:S til reumatologiske afdelinger om, hvorvidt der findes formelle kriterier for visitation og diagnostik til reumatologisk speciallæge, viser, at afdelingerne p.t. ikke opererer med systematiske undersøgelsesprogrammer, men ofte mere usystematiske lokale anbefalinger, som er udarbejdet i et samarbejde mellem lokale praksiskonsulenter og de reumatologiske afdelinger (6). Det skønnes, at ca. 20% af de patienter, der henvises til speciallæge med mistanke om tidlig leddegigt, vil have leddegigt. I en undersøgelse fra Sønderjyllands amt, som har 250.000 borgere, skønnes der at være mellem 1.700 og 1.800 patienter med leddegigt, hvoraf ca. 900 personer årligt aktivt behandles enten under indlæggelse eller i et ambulante forløb. Tilsvarende stikprøver fra andre amter viser samme resultat (7). Ud fra dette skønnes det, at ca. 18.000 behandles for leddegigten hos reumatologisk speciallæge i primær- eller sekundærsektoren, jf. afsnit 1.5.

TABEL 5.2

Ventetidsopgørelse – amtsniveau: Antal ikke-akutte heldøgns- og ambulante patienter (ekskl. skadestue) med leddegigt (aktionsdiagnoserne M05, M06, M13.9¹) samt gennemsnitlig ventetid fordelt på amter i 2000

| Amt | Heldøgnspatienter | Ventetid (dage) | Ambulante patienter | Ventetid (dage) |
|--------------------|-------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Århus | 271 | 108 | 528 | 43 |
| Ribe | 35 | 178 | 110 | 58 |
| Ringkøbing | 142 | 554 | 274 | 162 |
| Sønderjylland | 261 | 75 | 353 | 20 |
| Vejle | 61 | 92 | 351 | 37 |
| Storstrøm | 37 | 101 | 331 | 51 |
| Nordjylland | 174 | 91 | 423 | 4 |
| Fyn | 218 | 169 | 420 | 69 |
| Roskilde | 69 | 86 | 401 | 37 |
| Frederiksborg | 22 | 35 | 287 | 97 |
| Vestsjælland | 140 | 179 | 457 | 134 |
| Viborg | 25 | 67 | 147 | 39 |
| København | 97 | 181 | 577 | 19 |
| H:S | 309 | 48 | 889 | 23 |
| Bornholm | 7 | 66 | 99 | 42 |
| Hele landet | 1.868 | 135 | 5.647 | 56 |

Kilde: (8)

¹ M05 = IgM reumafaktor positiv leddegigt, M06 = andre former for leddegigt, M13.9 = leddegigt uden specifikation.

5.3 Organisatoriske aspekter ved tidlig visitation og diagnostik

Ud fra et studie fra Kong Christian den X's Gighthospital i Gråsten (7) er det påvist, at det er muligt med øget information til praktiserende læger at påvirke henvisningsmønstret fra almenpraktiserende læger til speciallæger i reumatologi ved at skabe opmærksomhed om, at tidlig diagnostik og iværksættelse af behandling forbedrer patienters prognose og reducerer antallet af varige ledskader. Med en målrettet indsats i Sønderjyllands Amt var det muligt at fremrykke diagnosetidspunktet med ca. 2 måneder og øge antallet af tidligt diagnosticerede patienter relativt med 5%. Denne indsats beregnes på nationalt plan at medføre, at ca. 2.000 flere patienter årligt henvises til reumatologisk udredning, hvilket vil kræve et øget personalebehov på 4 reumatologiske lægeårsværk, ca. 3 sygeplejersker (inkl. radiografer) og ca. 2 sekretærer, jf. kapitel 6.

Ud fra et organisatorisk perspektiv vil tidlig visitation og diagnostik derfor kræve en styrket indsats på to fronter:

1. At den praktiserende læge er vidende om betydningen af tidlig diagnostik og henvisningskriteriet (ledhævelse af mere end 6 ugers varighed)
2. At der forefindes speciallæger i et antal, der muliggør tidlig diagnostik (jf. tabel 5.1 og 5.2).

Da der i visse områder af landet er lange ventetider på speciallægevurdering og uens speciallægedækning, vil det formentlig være nødvendigt at udarbejde organisatoriske retningslinjer med henblik på, at patienter uafhængigt af bopæl sikres tidlig visitation, diagnostik og behandling.

5.4 Modeller i organisatorisk perspektiv

For at vurdere de personalemæssige ressourcer ved de nye behandlingsformer er der taget udgangspunkt i et standardiseret patientforløb fra Århus Universitetshospitals reumatologiske afdeling, som er en stor afdeling med mange patientforløb, og som dermed har mulighed for en rationel udnyttelse af personaleressourcer. Udgangspunktet for beregningerne er baseret på erfaring med behandling med infliximab, som for tiden er det eneste af de to nye TNF-alfa hæmmende lægemidler, der er tilgængeligt i Danmark. Lægemidlet etanercept forventes tilgængeligt i Danmark i 2003. Vedrørende de ressource-mæssige vurderinger og driftsøkonomiske beregninger ved behandling med de nye lægemidler henvises til kapitel 6.

Personaleforbrug ved behandling med infliximab

Behandlingen gives ved intravenøs injektion (indsprøjtning i en blodåre), og det er nødvendigt, at patienten er under lægeligt tilsyn. Det antages ud fra kliniske erfaringer, at et team bestående af en læge og en sygeplejerske kan gennemføre infusion på 4 patienter ad gangen. Den enkelte læge antages at

bruge ca. 30 min. pr. infusion pr. patient, og det tilsvarende tal for sygeplejersken antages at være 1 time. Hertil lægges et tidsforbrug til sekretæropgaver svarende til ca. 30 min. pr. patient.

Beregningerne tager udgangspunkt i, at personalekapaciteten udnyttes fuldt ud. Et årsværk for læge/sygeplejerske sættes til 1.672 timer, og det antages, at 50% af tiden er relateret til opgaver i forbindelse med behandling af individuelle patienter. Fra ekspertside skønnes det, at antallet af blodprøver og røntgenundersøgelser vil være uændrede sammenlignet med behandling med langsomtvirkende gigtmidler.

Personaleforbrug ved behandling med etanercept

Etanercept gives som injektion under huden. Patienten kan oplæres til selv at tage medicinen. Det skønnes, at en sygeplejerske gennemsnitligt vil bruge to timer på oplæring i injektionsteknik.

De tre behandlingsmodeller

De tre behandlingsmodeller er beskrevet i kapitel 3, og de ressourcemæssige og økonomiske vurderinger er opgjort i tabelform i afsnit 6.5. Opgørelsen er foretaget over en femårig periode med stigende tilslutning til behandling og med et estimeret frafald. Begge dele har betydning for vurdering af det forventede personaleforbrug.

Model A beskriver en situation, hvor patienterne behandles med de traditionelle lægemidler uden anvendelse af de nye gigtmidler, og hvor patienterne henvises ligesom i dag. Model A bruges som basis for sammenligninger.

I *model B* tilbydes behandling til alle nydiagnosticerede patienter samt til 10-20% af de øvrige patienter, der behandles i reumatologisk speciallægeregi. Tilbydes *infliximab* vil der det første år være et nationalt merbehov for personale svarende til 8, 16 og 10 henholdsvis læge-, sygeplejerske- og sekretærsårsværk. Dette merbehov vokser i det femte år til at udgøre henholdsvis 29, 57 og 36 årsværk. Ved brug af etanercept er personalebehovet, hvad der svarer til 4 sygeplejerskeårsværk, stigende til 6 det femte år.

I *model C* tilbydes TNF-alfa hæmmende behandling til patienter med utilstrækkelig effekt af langsomtvirkende gigtmidler, ca. 10-20% af de patienter, der behandles i reumatologisk speciallægeregi. Ved brug af *infliximab* vil der det første år være et merbehov for personale svarende til 3, 7 og 4 årsværk for henholdsvis læger, sygeplejersker og sekretærer – i det femte år stigende til 7, 14 og 9 årsværk. Ved brug af *etanercept* opgøres det personalemæssige merbehov til ca. 2 sygeplejerskeårsværk det første år og ca. 1 det femte år.

Hvor skal behandling med nye lægemidler tilbydes?

Et formaliseret samarbejde mellem praktiserende speciallæger og sygehusenes reumatologiske afdelinger vil muliggøre et mere rationelt patientforløb med hurtig iværksættelse af nye behandlinger for de relevante patienter.

De personalemæssige ressourcer er beregnet under forudsætning af en rationel arbejdstilrettelæggelse med flere patienter ad gangen, hvilket kan opnås, såfremt behandlingen koncentrerer sig på færre afdelinger. Som tidligere beskrevet er sygehusvæsenets reumatologiske specialefunktion organiseret i højt specialiseret reumatologiske afdelinger, reumatologiske afdelinger eller reumatologiske afsnit i internmedicinske afdelinger. I flere amter er der etableret såkaldte funktionsbærende enheder, og det vil være naturligt at samle behandlingen med de nye lægemidler i en amtslig funktionsbærende enhed. Disse vil ligeledes fremme, at organiseringen af reumatologien defineres ud fra opgavevaretagelsen, der omfatter diagnostik, medicinsk og kirurgisk behandling, pleje og rehabilitering af hovedparten af speciallets patienter. I tilslutning til de amtslige reumatologiske funktioner bør der oprettes reumateam, der sikrer et optimalt patientforløb, bl.a. rettidig vurdering af muligheder for reumakirurgi, jf. kapitel 8.

Da der til stadighed udvikles nye biomedicinske lægemidler til behandling af leddegigt, og da etanercept forventes tilgængeligt på det danske marked 2003, er det muligt at en vis del fra patientgruppen kan tilbydes mindre personalemæssigt krævende behandlinger. Hvis behandlingerne fordeles på flere enheder med færre patienter hvert sted, understreges vigtigheden af, at behandlingerne protokolleres, og data opsamles løbende. Dansk Reumatologisk Selskab har i samarbejde med Institut for Rationel Farmakoterapi opstillet foreløbige vejledende retningslinjer for, hvilke patienter der skal sættes i behandling med de nye biologiske gigtmidler, og der er udarbejdet en database til registrering af behandlingsforløb.

For patienter behandlet hos praktiserende reumatologisk speciallæge skal man være opmærksom på, at fysioterapi og ergoterapi ikke indgår som en obligatorisk del af patientforløbet. Dette bør der tages højde for i den fremtidige organisatoriske tilrettelæggelse af samarbejdet mellem primær- og sekundærsektor.

Centralisering af behandling med de nye lægemidler vil skabe de bedste betingelser for registrering af patientforløb i kliniske databaser.

5.5 Sammenfatning

Der er store geografiske forskelle i den reumatologiske speciallægekapaцитet strækkende sig fra én speciallæge pr. 13.000 indbyggere i H:S til én speciallæge pr. 47.000 indbyggere i Århus Amt. Dette afspejler sig også i ventetider såvel for ikke-akutte heldøgnspatienter som for ambulante patienter.

Indførelse af tidlig diagnostik skønnes at medføre henvisning af ca. 2.000 flere patienter til udredning for leddegigt. Dette ændrede henvisningsmønster understreger nødvendigheden af, at der etableres organisatoriske retningslinjer, der sikrer alle patienter mistænkt for leddegigt tidlig diagnostik og behandling uanset bopæl, samt information til praktiserende læger om henvisningskriteriet og betydningen heraf. Det skønnes på landsplan, at en tidlig diagnostisk udredning ville udløse et personalemæssigt merbehov for læge, plejepersonale (radiograf og sygeplejerske) samt sekretær på henholdsvis 4, 3 og 2 årsværk.

Såfremt behandlingen tilrettelægges i henhold til model B, skønnes det ved brug af infliximab nationalt at kræve en stigende personalekapacitet over en 5-årig periode til i alt 29 lægelige årsværk, 57 sygeplejerskeårsværk og 36 sekretærårsværk vurderet på landsplan. Anvendes etanercept ved model B, stiger merbehovet for sygeplejersker i det femte år til 6. Hvis udgangspunktet er model C, skønnes det ved brug af infliximab at kræve en merkapacitet over en 5-årig periode på 3 lægelige årsværk, 7 sygeplejerskeårsværk og 4 sekretærårsværk, under forudsætning af at arbejdskapaciteten udnyttes fuldt ud ved centralisering af behandlingen. Ved brug af etanercept i model C stiger merbehovet for sygeplejersker i det femte år til ca. 1 årsværk.

For at skabe gode patientforløb med kontakt til alle relevante aktører inden for diagnostik, behandling og rehabilitering af leddegigtpatienter og optimale driftsomkostninger i forbindelse med de nye behandlingsformer bør behandling med de nye lægemidler samles på udvalgte afdelinger og der bør foretages registrering i en fælles national database med henblik på at skabe det bedst mulige vidensgrundlag for fremtidig behandling.

Litteratur

- 1 Sundhedsstyrelsen. Stillings- og vacance-tælling for læger pr. 25. april 2000. Speciale fordeling. København: Sundhedsstyrelsen, 2000.
- 2 Dansk Reumatologisk Selskab. Fremtidens reumatologiske speciallæge – nye udfordringer og muligheder: reumatologien i Danmark efter Speciallægekommissionen. Dansk Reumatologi 2001; 1(1):8-24.
- 3 Danmarks Statistik. Befolkningen pr. 1. januar fordelt på amter. København: Danmarks Statistik, 2001.
- 4 Matthiesen K, Winther Jensen J, Brøckner Nielsen C. Uddannelsesenqueten 2001. Kort om hovedresultaterne. Ugeskr Læger 2001; 163(44):6188-6190.
- 5 Den Almindelige Danske Lægeforening (DADL). Læger med speciale i reumatologi, der er gået på pension eller afgang ved døden. (Registerudtræk, maj 2002). København: DADL, 2002.
- 6 Leth K. Personlig kommunikation, 2000.
- 7 Hørslev-Petersen K, Lindegaard H, Lottenburger T. Early arthritis clinic in the southern part of Jutland. In preparation.
- 8 Sundhedsministeriet. Aktionsdiagnose M05 – seropositiv leddegigt, M06 – andre former for leddegigt, og M13.9 – leddegigt uden specifikation. (Registerudtræk fra SUM.Data, december 2001). København: Sundhedsministeriet, 2001.

6 Sundhedsøkonomiske overvejelser

Dette kapitel handler om sundhedsøkonomiske forhold vedrørende behandling af patienter med leddegigt. I første afsnit gives et bud på det danske sundhedsvæsenets omkostninger til behandling af leddegigt. I andet afsnit foretages en vurdering af de driftsøkonomiske konsekvenser ved en målrettet indsats for at opnå tidligere diagnostik. I tredje afsnit gennemgås eksisterende internationale sundhedsøkonomiske analyser af de nye TNF-alfa hæmmende stoffer, mens de danske driftsøkonomiske omkostninger ved behandling med de nye TNF-alfa hæmmende stoffer vurderes i fjerde afsnit. I femte og sidste afsnit kvantificeres de driftsøkonomiske konsekvenser ved to mulige implementeringsmodeller, B og C.

Der er ikke gennemført en kasseøkonomisk analyse af udgifterne som følge af leddegigt til førtidspension, invalidepension og andre overførselsindkomster, da det ikke har været muligt at tilvejebringe det nødvendige datagrundlag. Ligeledes indgår heller ikke en analyse af patienters produktionstab eller mistet indtjening som følge af sygdommen.

Dette kapitel suppleres med bilagene 6 og 7. Bilag 6 viser en oversigt over anvendte enhedsomkostninger, og i bilag 7 illustreres grafisk de to modellens patienttilgang og meromkostningerne herved.

6.1 Sundhedsvæsenets omkostninger til behandling af leddegigt

Det er vanskeligt at komme med et klart bud på, hvor mange ressourcer det danske sundhedsvæsen anvender til behandling af patienter med leddegigt. Dette gælder også internationalt, hvor der er gjort flere forsøg på at vurdere ressourceforbruget. De foreliggende vurderinger når til vidt forskellige resultater. Dette skyldes blandt andet vanskeligheder ved afgrænsning af sygdomsområdet og ressourceforbruget, fokusering på forskellige faser af sygdomsforløbet og anvendelse af forskellige principper i værdisætningen af ressourceforbruget.

I en diskussion om fravalg og tilvalg af nye behandlingstiltag er det væsentligt at understrege, at opgørelser over sundhedsvæsenets ressourceforbrug på et sygdomsområde (cost-of-illness) ikke bør anvendes som grundlag for en prioritering eller vurdering af omkostningseffektiviteten. "Cost-of-illness"-opgørelser kan udelukkende bruges til at perspektivere sygdommens behandlingsomfang og til at vurdere omkostninger ved fremtidige behandlingstiltag.

De amtskommunale omkostninger til behandling af patienter med leddegigt vedrører ressourceforbrug i sygesikringen og i sygehusvæsenet. Sygesikringens omkostninger omfatter behandling ved almenpraktiserende læge og speciallæge, praktiserende fysioterapeut og kiropraktor samt udgifter til medicin. Sygehusvæsenets omkostninger omfatter behandling i ambulatorier og under indlæggelse, røntgen- og laboratorieundersøgelser ved diagnostik og behandling, medicinudgifter, ergo- og fysioterapi samt reumakirurgiske indgreb.

Det er vanskeligt ud fra administrative registre at identificere personer med leddegigt. Således anvender sygesikringens registre ikke diagnoser, og det er derfor ikke umiddelbart muligt at udtrække oplysninger om omkostningerne i forbindelse med behandling af leddegigt. I sygehusregi er der ligeledes vanskeligheder, selvom diagnoseregistrering finder sted. Dette skyldes bl.a., at registrering af diagnoser for ambulante forløb først for nylig er indført, og at der må påregnes en vis indkøringstid, før disse data er pålidelige. Endvidere registreres diagnoser oftest først, når det ambulante forløb er afsluttet. Behandlingen af leddegigt består i udstrakt grad af langvarige og oftest uafsluttede ambulante forløb. Dette medfører, sammenholdt med en usystematisk registreringspraksis, at en optælling af afsluttede ambulante forløb må forventes at give en betydelig undervurdering af ressourceforbruget. Endelig er det observeret, at reumakirurgiske indgreb (ledudskiftninger) på leddegigtpatienter ikke systematisk kodes under diagnosen leddegigt.

6.1.1 Skønsmæssig vurdering af omkostninger

Opgørelser af sundhedsvæsenets omkostninger til behandling af leddegigt kan således ikke direkte hentes fra eksisterende registre, men det er nødvendigt at sammensætte en analyse med data fra forskellige kilder og foretage en række metodiske antagelser og simplificeringer. I tabel 6.1 er vist en opgørelse over de årlige amtskommunale omkostninger, som direkte kan henføres til behandling af personer med leddegigt, der har været indlagt og registreret med diagnosen leddegigt i perioden 1994-1997¹.

Opgørelsen tager sit udgangspunkt i en registerbaseret stikprøve med 20% af den danske befolkning udtrukket pr. 1. januar 1994. Stikprøven opdeles i to grupper, dels personer, som på et tidspunkt i den fireårige periode har fået sygehusbehandling under diagnosen leddegigt, hvilke opfattes som "personer med leddegigt", dels personer, som ikke har været behandlet på sygehus under diagnosen leddegigt i den betragtede periode, hvilke opfattes som "personer uden leddegigt". Således vil gruppen af "personer uden leddegigt" også omfat

¹ Opgørelsen er udført ved Danmarks Statistik af Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning (CAST).

te personer med leddegigt, der enten ikke har været på sygehus i den betragtede periode, eller hvor de ved sygehusindlæggelsen for evt. andre sygdomme ikke er blevet registreret under diagnosen leddegigt. Gruppen af "personer uden leddegigt" omfatter ligeledes leddegigtpatienter, som har været behandlet på sygehus før 1994, eller som har fået ambulante behandling før 1996, samt de patienter, der kun har været behandlet i primærsektoren (ved den almenpraktiserende læge eller speciallægen i reumatologi).

Ved at beregne behandlingsomkostningerne for de to grupper kan man opfatte forskellen mellem de gennemsnitlige omkostninger for personer med og uden leddegigt som den meromkostning, der direkte kan henføres til behandling af leddegigt.

Forskellen i omkostninger mellem de to grupper er vist i tabel 6.1. Sygehusomkostningerne er baseret på Sundhedsministeriets DRG-omkostninger, og ydelser i sygesikringen er opgjort som udbetalte ydelseshonorar (dvs. eksklusive almenpraktiserende lægers basishonorar). Det skal bemærkes, at opgørelsen ikke indeholder sygesikringens medicinudgifter og sygehusets særydelser til eksempelvis dyr medicin.

TABEL 6.1

Omkostninger i 1997, der kan henføres til behandling af leddegigt, opgjort som gennemsnitsmeromkostninger pr. person med leddegigt i 5 års aldersgrupper (justeret til 2000 prisniveau)

| Aldersgruppe | Beregnet prævalens/1.000 i aldersgruppen | Sygesikrings-meromkostninger (kr.) | Sygehus meromkostninger (kr.) | Meromkostninger vedr. leddegigtbeh. i alt | Meromk. ift. øvrig befolkning i % vedr. leddegigt |
|--------------|--|------------------------------------|-------------------------------|---|---|
| 20-24 år | 0,6 | 1.829 | 7.570 | 9.399 | 230,0 |
| 25-29 år | 0,9 | 1.404 | 11.228 | 12.631 | 280,0 |
| 30-34 år | 1,0 | 1.231 | 11.834 | 13.064 | 320,0 |
| 35-39 år | 1,5 | 1.608 | 12.302 | 13.910 | 340,0 |
| 40-44 år | 1,7 | 2.013 | 9.887 | 11.900 | 280,0 |
| 45-49 år | 2,5 | 2.467 | 15.010 | 17.477 | 340,0 |
| 50-54 år | 3,4 | 1.910 | 19.521 | 21.431 | 360,0 |
| 55-59 år | 4,5 | 2.058 | 21.982 | 24.040 | 330,0 |
| 60-64 år | 4,6 | 1.817 | 22.201 | 24.018 | 260,0 |
| 65-69 år | 5,8 | 1.710 | 21.775 | 23.484 | 200,0 |
| 70-74 år | 6,4 | 1.425 | 15.607 | 17.032 | 120,0 |
| 75-79 år | 5,8 | 875 | 21.261 | 22.136 | 150,0 |
| 80-84 år | 4,6 | 904 | 11.289 | 12.194 | 70,0 |
| 85-89 år | 2,9 | 77 | 9.545 | 9.622 | 60,0 |
| Alle | 2,7 | 1.833 | 19.280 | 21.113 | 320,0 |

Kilde: 20% udtræk af den danske befolkning fra Danmarks Statistiks forebyggelsesregister, samkørt med data fra landspatientregisteret og sygesikringens ydelsesregister.

Ud fra ovennævnte beregning er omkostningerne i sygehusvæsenet og sygesikringen til behandlingen af personer med leddegigt, sammenlignet med personer uden leddegigt, 320% større. For personer, som har været hospitalsbehandlet for leddegigt i perioden 1994-1997, afholdes der eksklusive medicin i gennemsnit 1.833 kr. flere sygesikringsudgifter end til personer uden leddegigt. Disse gennemsnitlige merudgifter fordeler sig på behandling hos praktiserende læger, reumatologisk speciallæge og fysioterapi med henholdsvis 29%, 13% og 55%. De sidste 3% vedrører tandlæge og andre speciallæger.

Personer med leddegigt har ligeledes et større ressourceforbrug i forbindelse med sygehusbehandling. Dette svarer til en DRG-værdi på 19.280 kr. (ekskl. særydelser). Personer med leddegigt har gennemsnitligt 2,8 flere ambulante besøg, 0,5 flere hospitalsindlæggelser og 5,8 flere sengedage end personer uden leddegigt. De 5,8 flere sengedage svarer til, at den gennemsnitlige indlæggelsesvarighed er 3,4 dage længere end for personer uden leddegigt.

Disse opgørelser kan ekstrapoleres til den danske befolkning ved anvendelse af de i tabel 6.1 anførte tal for prævalens, omkostninger og patientantal fordelt på aldersgrupper. Således omfatter gruppen med leddegigt 11.384 personer i år 2000. Sygesikringens årlige meromkostninger til behandling af leddegigt eksklusive medicin kan herudfra beregnes til omkring 19 mio. kr., mens sygehusvæsenets årlige merudgifter kan beregnes til omkring 200 mio. kr. (justeret til 2000 prisniveau).

Som nævnt bliver en del patienter med leddegigt udelukkende behandlet uden for sygehusvæsenet, og omkostningerne hertil indgår ikke i ovenstående opgørelse. Da primærsektoren ikke foretager systematisk registrering af diagnoser, er det ikke muligt at lave en registeropgørelse over antallet af leddegigtpatienter. I Danmark skønnes der ca. at være 18.000 patienter med leddegigt (jf. kapitel 1.5), som behandles i speciallægergi, og såfremt alle, der har været sygehusbehandlet, er indbefattet af ovenstående opgørelse, så behandles omkring 6.600 patienter udelukkende i primærsektoren ved de praktiserende speciallæger i reumatologi. Sygesikringens merudgifter til behandling af disse patienter beregnes til omkring 12 mio. kr. (eksklusive medicin), når omkostninger til praktiserende læge-/speciallægedydelser anslås til ca. 1.850 kr. pr. patient pr. år (jf. tabel 6.1).

Det har ikke været muligt ud fra eksisterende registeroplysninger at vurdere sygesikringens medicinudgifter i primærsektoren til behandling af leddegigt. Som nævnt i kapitel 3 anvendes en række forskellige medicinske præparater til behandling af leddegigt. Langt de fleste præparater, som f.eks. smertestillende, milde betændelseshæmmende og smertestillende gigtmidler samt binyrebarkhormoner, anvendes også til behandling af andre lidelser. Det har derfor ikke været muligt at udskille lægemiddelforbruget til behandling af leddegigt. Ud over denne medicin anvendes også præparater tilhørende de langsomtvirkende gigtmidler (se kapitel 3). Et af de hyppigst anvendte langsomtvirkende gigtmidler, som overvejende bruges til leddegigt, er methotrexat. En

opgørelse fra Lægemiddelstyrelsen viser, at 11.284 personer i 2000 fik udleveret methotrexat (L01BA01) til en værdi af i alt 5,5 mio. kr. (4,7 mio. kr. i primærsektoren og 0,8 mio. kr. i sekundærsektoren).

Beløbet 5,5 mio. kr. dækker imidlertid langt fra lægemiddeludgifterne til behandling af leddegigt. Således er lægemiddelprisen på øvrige langsomtvirkende gigtmidler betydeligt højere. Flertallet behandles også med smertestillende midler (skønnet mindst 70% af alle leddegigtpatienter) og milde betændelseshæmmende og smertestillende gigtmidler (skønnet mindst 60% af alle leddegigtpatienter). På grund af bivirkninger af de milde betændelseshæmmende og smertestillende midler gives supplerende mavesårsmedicin til en del (skønnet mindst 20%). Ud fra disse skøn vil de årlige udgifter til de tre præparatgrupper være henholdsvis 8,3 mio. kr., 4,4 mio. kr. og 14,0 mio. kr., hvilket i alt svarer til 26,7 mio. kr. årligt (se bilag 6).

I en svensk opgørelse (1) er det beregnet, at medicinudgifterne til leddegigt udgør ca. 30% af sygesikringens udgifter til leddegigt. Overføres dette resultat til danske tal, kan sygesikringens medicinudgifter for hospitalsbehandlede patienter skønnes at være af en størrelsesorden på 9 mio. kr. Dette forekommer dog at være en for lav vurdering. Hvis det således antages, at alle personer i aktiv behandling for leddegigt – skønnet i alt 18.000 personer (jf. afsnit 1.5) – har et medicinforbrug til langsomtvirkende gigtmidler på gennemsnitlig 1.100 kr., hvilket svarer til i alt 19,8 mio. kr., og hvis den øvrige gigtmedicin beløber sig til i alt 27 mio. kr. (jf. afsnittet ovenfor), så kan det årlige gigtmedicinforbrug udregnes til omkring 47 mio. kr. Hertil skal tillægges et ukendt merforbrug af udgifter til andre lægemidler.

Samlet set anslår denne skønsmæssige vurdering, at meromkostningerne til behandling af personer med leddegigt årligt beslaglægger mindst 278 mio. kr. af de amtskommunale sundhedsudgifter.

Hertil kommer udgifter i den primærkommunale sektor til hjemmehjælp, plejehjem, tilretninger i hjemmet, hjælpemidler og invalidebiler, som ikke indgår i opgørelsen, idet de er overordentlig vanskelige at vurdere.

6.1.2 Diskussion af omkostningsvurderingen

Baseret på tilgængelige datakilder er sundhedsvæsenets meromkostninger til behandling af leddegigt vurderet til 278 mio. kr. om året, hvilket må betragtes som en absolut minimumsvurdering, idet en række væsentlige omkostninger ikke indgår i opgørelsen. Ligeledes er der en betydelig usikkerhed i opgørelsen, blandt andet fordi entydig identificering af patienter med leddegigt i nationale registre er vanskelig.

Den anvendte identifikationsmetode inkluderer ikke de personer med leddegigt, som behandles i praksissektoren, eller dem, der har været enten indlagte på hospital før 1994 eller ambulant behandlet før 1996. Omkostningerne til denne ikke-inkluderede gruppe er søgt skønsmæssig fastlagt, men dette skøn er ligeledes forbundet med betydelig usikkerhed og formodes at være relativt konservativt (dvs. lavt vurderet). Hertil kommer, at omkostninger i den primærkommunale pleje- og omsorgssektor, og hos patienterne og disses pårørende, ikke er søgt kvantificeret eller værdisat.

Ved fortolkningen af ovenstående opgørelse henledes opmærksomheden specielt på følgende:

- Omkostninger til behandling af patienter, som ikke har været indlagt på sygehus, og sygesikringens medicinudgifter, er beregnet på et spinkelt datagrundlag.
- Omkostninger i den primærkommunale sundheds- og plejesektor er ikke indregnet.
- Der er ikke i sygehusomkostningerne indregnet bidrag til afskrivninger eller kapitalanskaffelser.
- Sygesikringens udbetalte honorarer er antaget at svare til det faktiske ressourceforbrug og de hermed forbundne omkostninger (dvs. eksklusive basishonorar).
- Patienternes rejsetid og øvrige omkostninger i forbindelse med behandling er ikke indregnet.

6.2 Driftsøkonomiske konsekvenser af tidlig visitation og diagnostik

Vurderingen af de driftsøkonomiske konsekvenser tager udgangspunkt i, at det er muligt at påvirke almenpraktiserende læger til at henvise patienter mistænkt for leddegigt tidligere. Dette opnås ved at øge praktiserende lægers opmærksomhed på de positive helbredsmæssige konsekvenser af tidlig diagnostik. Det er forventeligt, at denne opmærksomhed kan forstærkes ved initiativer, f.eks. i form af målrettet information og kurser til almenpraktiserende læger.

Tidlig diagnostik forventes at have to ressourcemæssige konsekvenser, dels fremskynding af tidspunktet for diagnose og behandling, dels merhenvvisning af patienter. Udgifterne til fremskyndingen af behandlingstidspunktet kan betragtes som et engangsfænomen, der opstår i forbindelsen med introduktionen af tidlig diagnostik, mens merhenvvisningen må formodes at fortsætte.

Kun en mindre del af de henviste patienter (ca. 20% ²) vil blive diagnosticeret med leddegigt. De øvrige vil enten blive diagnosticeret med en anden ledsygdom eller vil slet ikke have en diagnosticerbar ledsygdom.

Konsekvensvurderingen af tidlig diagnostik er baseret på en modelberegning, som på nationalt niveau beregner tilvæksten i personalebehov opgjort i antal årsværk, DRG-omkostninger og nominelle driftsomkostninger ud fra eksplicite antagelser om ændringer i patientstrømmen. Den lille andel blandt de *merhenviste* (5% ²), som ved tidlig diagnostik vurderes at have leddegigt, antages, såfremt interventionen "tidlig diagnostik" ikke var indført, aldrig at ville være blevet henvist, idet ledgenerne formodes spontant at ville være forsvundet. Da grundlaget for sådanne konsekvensvurderinger overvejende hviler på kliniske skøn, er der gennemført en følsomhedsanalyse med ændringer i de centrale antagelser.

6.2.1 Modellen

Tidlig visitation og diagnostik forventes således primært at fremrykke diagnose- og behandlingstidspunktet for de samme patienter, som aktuelt diagnosticeres. Interventionen vil forventelig fremskynde diagnostidspunktet med ca. 2 måneder (se kapitel 2). Denne behandlingsfremskyndelse antages at give anledning til et øget ressourceforbrug svarende til to ambulatoriebesøg af 20 minutters varighed og to måneders medicinering.

Effekten af tidlig diagnostik på antallet af henvisninger er beskrevet i et ph.d.-projekt udført på Gigthospitalet i Gråsten (2). I den givne periode blev stort set alle reumatologiske speciallægefunktioner i Sønderjyllands Amt varetaget af den reumatologiske afdeling på Gigthospitalet. Undersøgelsen viste, at der blandt patienter henvist til reumatologisk udredning på mistanke om leddegigt var ca. 20% med leddegigt, 20% med anden betændelsespræget gigtssygdom, 30% med ikke-betændelsespræget ledsygdom og 30% med ikke-diagnosticerbar ledsygdom (2). Med et forventet årligt antal nye leddegigtpatienter på 1.700 (jf. afsnit 1.5) vil danske praktiserende læger ved tidlig diagnostik således henvise i alt ca. 8.500 patienter hvert år (1.700/0,2) på mistanke om leddegigt.

Indførelse af tidlig diagnostik antages, på baggrund af kliniske skøn og erfaringer fra et "Tidlig artrit-projekt i Sønderjyllands Amt", at medføre 25% *øgning i antallet af henvisninger* (dvs. 2.125 flere henvisninger pga. mistanke om leddegigt). Blandt de *merhenviste* patienter skønnes 5% at blive diagnosticeret med leddegigt, 10% med anden betændelsespræget ledsygdom, 35% med ikke-betændelsespræget ledsygdom, og 50% med ikke-diagnosticerbar ledsygdom (2).

Med disse antagelser bliver årligt 106 patienter diagnosticeret med leddegigt blandt de *merhenviste*, 213 patienter bliver diagnosticeret med anden betændelsespræget ledsygdom, 744 patienter diagnosticeres med anden ikke-betændelsespræget ledsygdom, og 1.063 patienter har ikke en diagnosticerbar ledsygdom.

Disse patientantal danner grundlaget for nedenstående beregninger af personalebehov, DRG-omkostninger og nominelle driftsøkonomiske omkostninger. Beregningerne er desuden baseret på følgende ressourcemæssige antagelser: Behandlingsforløbet for patienter, som diagnosticeres med leddegigt, forventes i det første år at inkludere 5 årlige ambulatoriebesøg (det første varer 60 minutter og de efterfølgende 20 minutter), og 4 årlige ambulatoriebesøg (å 20 minutter) i de følgende 3 år. Over en efterfølgende 4-årig periode vil alle patienter, som har fået diagnosen leddegigt, blive behandlet med langsomtvirkende antireumatika. Mehotrexatbehandling, som suppleres med folinsyre (786 kr./år), gives skønsvist til 70% af patienterne, mens de øvrige 30% får sulfasalazin (1.835 kr./år). Der tages ekstra blodprøver mellem lægekontrollerne ca. 4 gange årligt. Det antages, at disse prøver beslaglægger en bioanalytiker svarende til ca. 5 min. Der foretages én årlig røntgenundersøgelse, som beslaglægger en røntgensygeplejerske i én time pr. undersøgelse. Forbrugsartikler til laboratorium og røntgen antages at koste 800 kr. årligt.

Behandlingsforløbet for patienter, som diagnosticeres med anden betændelsespræget ledsygdom, forventes at omfatte i alt 4 ambulatoriebesøg samt laboratorie- og røntgenundersøgelser. For patienter med andre diagnosticerbare ledsygdomme skønnes der i alt at være 2 ambulatoriebesøg med laboratorie- og røntgenundersøgelse. Patienter med ikke-diagnosticerbar ledbetændelse antages at have 2 ambulatoriebesøg, hvoraf halvdelen får en laboratorie- og røntgenundersøgelse. Forbrugsomkostninger til laboratorium og røntgen skønnes pr. undersøgt patient at være 400 kr. pr. år, hvilket gælder for alle 3 sidstnævnte patientgrupper.

I beregningerne af personalebehovet tages der udgangspunkt i den beregnede lægetid. Det antages, at en læges tidsforbrug svarer til varigheden af et ambulatoriebesøg. Det skønnes, at en sygeplejerske i gennemsnit skal bruge 25% af lægetiden, at en sekretær skal bruge 50% af lægetiden til bookning og journalføring, og at en bioanalytiker skal bruge 25% af lægetiden til at udtage og analysere prøver. I omregningen til årsværk antages det, at et årsværk omfatter 1672 arbejdstimer, og at ca. 50% af arbejdstiden er patientrelateret. Til beregning af nutidsværdien af fremtidigt forbrug er der anvendt 5% diskontering (den tre-årige amortiseringsrate =2,72).

2 Vedrørende %-andelen, se afsnit 6.2.1.

6.2.2 Beregninger af omkostninger

Med udgangspunkt i ovenstående antagelser beskrives det beregnede årlige merbehov for personale ved tidlig diagnostik i tabel 6.2. Til varetagelsen af den årlige tilvækst af henvisninger og de deraf følgende aktiviteter er der behov for omkring 10 årsværk.

Herudover opstår der en initial meromkostning, idet tidlig diagnostik fremrykker diagnose- og behandlingstidspunktet for alle diagnosticerede leddegigtpatienter, hvilket svarer til 2,7 årsværk.

TABEL 6.2
Beregning af merbehov for personale ved tidlig diagnostik

| | Vækst i antal patienter | Årsværk Læge | Sygepl. | Sekr. | Bioanalyt. | Radiogr. |
|---|-------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Årligt merforbrug | | | | | | |
| Diagnosticerede med leddegigt | 106 | 0,76 | 0,19 | 0,38 | 0,19 | 0,13 |
| Anden betændelsespræget ledsygdom | 213 | 0,51 | 0,13 | 0,25 | 0,13 | 0,25 |
| Ikke betændelsespræget ledsygdom | 744 | 1,19 | 0,30 | 0,59 | 0,30 | 0,89 |
| Ikke diagnosticerbar ledsygdom | 1.063 | 1,69 | 0,42 | 0,85 | 0,21 | 0,64 |
| Alle | 2.125 | 4,15 | 1,04 | 2,07 | 0,82 | 1,91 |
| Engangsomkostning: forskydning Tidligere igangsætning (2 md.) | 1.700 | 1,36 | 0,34 | 0,68 | 0,34 | - |

I tabel 6.3 er de årlige merudgifter ved tidlig diagnostik beregnet ved hjælp af den ambulante DRG-takst, som udgøres af 1.339 kr. pr. ambulante besøg og 447 kr. pr. røntgenundersøgelse. Tabellen viser, at tidlig diagnostik vil medføre 6.151 flere ambulante besøg og 1.594 flere røntgenundersøgelser, hvilket forøger udgifterne med 8,9 mio. kr. Hertil kommer den initiale engangsomkostning på 4,6 mio. kr. til fremrykning af diagnose- og behandlingstidspunktet med ca. 2 mdr.

TABEL 6.3
Årlige DRG-merudgifter ved tidlig diagnostik

| | Vækst i antal patienter | Antal amb. besøg/Rtg.us | DRG-omk. (1000 kr.) |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| Ambulante besøg: | | | |
| Diagnosticerede med leddegigt | 106 | 1.689 | 2.261 |
| Anden betændelsespræget ledsygdom | 213 | 850 | 1.138 |
| Ikke betændelsespræget ledsygdom | 744 | 1.488 | 1.992 |
| Ikke diagnosticerbar ledsygdom | 1.063 | 2.125 | 2.845 |
| Alle ambulante besøg: | 2.125 | 6.151 | 8.236 |
| Røntgenundersøgelse | | 1.594 | 712 |
| Årlig meromkostninger i alt | | | 8.949 |
| Engangsomkostning: forskydning Tidligere igangsætning (2 md.) | 1.700 | 3.400 | 4.553 |

DRG taksterne er fastlagt af Sundhedsministeriet som udgangspunkt for de mellem-amtslige afregninger. For nærværende problemstilling er DRG-omkostningen måske ikke en tilstrækkelig præcis beskrivelse af det konkrete ressourceforbrug. Der er derfor som alternativ til DRG-omkostningen gennemført udregning af nominelle driftsomkostninger, hvilke baserer sig på antagelser om tids- og materialeforbrug.

I tabel 6.4 er de nominelle driftsomkostninger beregnet, idet det antages, at bruttoløn-omkostningen for de involverede (fuldtidsansatte) personalegrupper er som følger; en speciallæge 562.200 kr., en sygeplejerske 311.400 kr., en bioanalytiker 283.200 kr., en sekretær 288.200 kr. og en radiograf 302.900 kr.

De samlede nominelle personaleomkostninger er beregnet til omkring 4,0 mio. kr. og medicin og forbrugsartikler til 1,6 mio. kr. Således er de samlede driftsomkostninger 5,6 mio. kr. Hertil kommer den initiale engangsomkostning på 1,5 mio. kr., som ikke er vist i tabel 6.4.

TABEL 6.4
Beregning af nominelle driftsomkostninger ved tidlig diagnostik

| Personale | Antal årsværk | Årlig omk. (1000 kr) |
|-----------------------------|---------------|----------------------|
| Læger | 4,15 | 2.332 |
| Sygeplejersker | 1,04 | 323 |
| Sekretærer | 2,07 | 598 |
| Bioanalytiker | 0,82 | 234 |
| Radiografer | 1,91 | 577 |
| Alle lønomkostninger | | 4.063 |
| Medicin og forbrugsartikler | | 1.559 |
| I alt | | 5.623 |

Der forekommer at være stor forskel på de årlige meromkostninger opgjort som DRG-omkostninger (8,9 mio. kr.) og de nominelle omkostninger (5,6 mio. kr.), hvilket skyldes, at DRG-omkostningen er en gennemsnitsomkostning for mange specialer. De to omkostninger kan derfor betragtes som værende et henholdsvis højt og lavt skøn.

Der er gennemført en række beregninger af de årlige meromkostninger ved ændrede antagelser om patientstrømme (tabel 6.5). Da datagrundlaget ikke er empirisk forankret, er følsomhedsanalysen baseret på henholdsvis en højere og lavere værdi af de centrale parametre til beregning af ovennævnte meromkostninger. Baseline-situationen er således beregnet ud fra følgende forudsætninger: Tilvæksten i antallet af henvisninger er 25%, blandt de merhenviste patienter har 5% leddegigt. Blandt de patienter, der under alle omstændigheder ville være blevet henvist til speciallæge, har 20% leddegigt, hvilket svarer til 1.700 årligt.

TABEL 6.5

Følsomhedsanalyse af årlige merudgifter ved ændrede antagelser om patientstrømme

| | DRG-omkostning (1000 kr.) | Nominel omkostning (1000 kr.) |
|---|---------------------------|-------------------------------|
| Baseline | | |
| Angives som den midterste værdi nedenfor (dvs. 1.700, 20%, 25%, 5%) | 8.949 | 5.623 |
| Det nuværende antal nydiagnosticerede patienter årligt: 1.500, 1.700, 1.900 | 7.896-10.002 | 4.961-6.284 |
| Andel med leddegigt blandt de ikke-merhenviste: 25%, 20%, 15% | 7.159-11.932 | 4.498-7.497 |
| Tilvækst i antallet af henvisninger: 20%, 25%, 30% | 7.159 -10.739 | 4.498-6.747 |
| Andel af patienter med leddegigt blandt de merhenviste: 3%, 5%, 7% | 8.149-9.749 | 5.127-6.118 |
| Alle parametre samtidig: lave antagelser – høje antagelser | 4.602-17.433 | 2.895-10.940 |

6.2.3 Implementeringsomkostninger

Ud over de meromkostninger, der er beregnet til personale, medicin og forbrugsartikler, er det nødvendigt at indregne meromkostninger i forbindelse med information og motivering af praktiserende læger til tidligt at henvise patienter, som har tegn på leddegigt. Denne meromkostning afhænger af, hvilken informations- og formidlingsstrategi der anvendes. Det følgende regneeksempel har til formål at illustrere en mulig størrelse på denne omkostning.

Formidlingsstrategien skal rettes mod landets 3.400 almenpraktiserende læger med ydernummer. Det antages, at informationsstrategien implementeres amtsvis, og at udarbejdelse af materiale, trykning og udsendelse mv. koster omkring 25.000 kr. per amt. Herudover afholdes formidlingsmøder eller kurser, hvortil ca. 75% af alle læger forventes at deltage. Møderne holdes for ca. 20 læger ad gangen. Afholdelsen af hvert møde koster omkring 6.000 kr., og udbetaling af honorar for tabt arbejdsfortjeneste pr. praktiserende læge svarer til ca. 1.300 kr. Samlet vil en sådan *engangsudført* national formidlingsstrategi koste omkring 4,5 mio. kr.

6.2.4 Diskussion af beregninger

Første års meromkostning ved tidlig diagnostik kan beregnes som summen af den initiale engangsudgift pga. fremrykket diagnose- og behandlingstidspunkt (1,5-4,6 mio. kr.), omkostningen til diagnostik og behandling af de merhenviste patienter (5,6-8,9 mio. kr.) samt omkostninger til formidlingsstrategien (4,5 mio. kr.). Med de gennemførte beregninger vil omkostningerne det første år beløbe sig til 12-18 mio. kr. Under forudsætning af, at der ikke udføres opfølgende kurser for praktiserende læger, svarer omkostningerne de efterfølgende år til de årlige meromkostninger til diagnostik og behandling af de merhenviste patienter på 6-9 mio. kr.

Det skal bemærkes, at ovenstående beregninger tager udgangspunkt i antagelser, som er baseret på kliniske skøn og vurderinger. Endvidere skal det påpeges, at interventionens forventelige positive helbredsmæssige konsekvenser og afledte ressourcekonsekvenser ikke er søgt vurderet i dette afsnit. Datagrundlaget for at udføre sådanne vurderinger er meget sparsomt, specielt omkring ændringer i patientstrømme og de helbredsmæssige konsekvenser.

Vurderingen af, hvorvidt tidlig diagnostik repræsenterer “good value for money”, kan ikke foretages alene på baggrund af omkostningsskønnet. Det er også nødvendigt at vurdere de helbredsmæssige gevinster ved tidlig diagnostik i forhold til ressourceforbruget. Fordelene ved tidlig behandling beskrives i kapitel 2 og 3. Det har ikke været muligt at foretage en kvantitativ vurdering af den helbredsmæssige gevinst for nogen af de ovennævnte patientgrupper.

6.3 Sundhedsøkonomiske studier af TNF-alfa hæmmende behandling

Der findes en omfattende litteratur vedrørende omkostningerne ved leddegigt (cost-of-illness) og generelle omkostninger ved behandling af leddegigt, som viser, at sygdommen både er forbundet med betydelige omkostninger i sundhedsvæsenet, og også med nedsat produktivitet og funktionsevne.

I forbindelse med denne teknologivurdering er de publicerede studier, som analyserer og belyser de sundhedsøkonomiske forhold ved TNF-alfa hæmmende behandling, gennemgået. En rapport, udarbejdet ved University of Birmingham for det engelske National Institute for Clinical Excellence (NICE) (3), har identificeret tre sundhedsøkonomiske evalueringer, hvoraf to dog kun er tilgængelige i abstraktform, hvilket ikke giver mulighed for at vurdere resultaterne tilstrækkeligt. Et studie (4), der anvender de sygdomsspecifikke effektmål ACR20 eller ACR70, kan ikke anvendes til at udføre en bredere sammenligning med andre behandlinger.

I NICE-rapporten er yderligere tre cost-utility modeller for behandling med TNF-alfa hæmmere gennemgået, hvoraf to er sponsoreret af de TNF-alfa hæmmende lægemidlers producenter. Den tredje er en foreløbig model udviklet ved University of Birmingham. De marginale cost-utility rater for henholdsvis infliximab og etanercept, der er beregnet med de tre modeller, fremgår af tabel 6.6, som tillige viser de marginale cost-utility ratioer, beregnet ved følsomhedsanalyser.

TABEL 6.6

Cost-utility beregninger for infliximab og etanercept

| | Marginal cost-utility ratio | Følsomhedsanalyse |
|--|--|---|
| Infliximab (producentens egen udgave) | 403.500-439.500 kr. (33.628-36.623£) pr. QALY | 348.000-489.200 kr. (29.008-40.766£) pr. QALY |
| Infliximab (University of Birmingham udgaven) | 1.380.000 kr. (115.000£) pr. QALY | 744.000-2.028.000 kr. (62.000-169.000£) pr. QALY |
| Etanercept (producentens egen udgave) | 227.000 kr. (18.948£) pr. QALY | 119.500-581.500 kr. (9.942-48.454£) pr. QALY |
| Etanercept (University of Birmingham udgaven) | 996.000 kr. (83.000£) pr. QALY | 564.000-1.536.000 kr. (47.000-128.000£) pr. QALY |

Note: Omregningen til danske kroner er baseret på 1£ = 12 kr. Kilde: (3)

Ved en ajourført litteratursøgning foretaget juli 2002 er der ikke fundet yderligere cost-utility analyser af behandling med TNF-alfa hæmmere. Derimod er der fundet 4 "Cost-effectiveness" studier, der anvender ACR20 eller ACR70 som effektmål. To studier sammenligner cost-effectiveness for en række forskellige behandlingsregimer inklusive etanercept til patienter, som enten har haft utilstrækkelig effekt af methotrexat (4) eller til patienter, som aldrig har afprøvet methotrexat (5). Studierne rapporterer en række cost-effectiveness beregninger og vurderer, at en behandlingseffekt på mindst 20-70% sygdomsformindskning (målt med ACR20 og ACR70) med etanercept koster henholdsvis 278.400-340.000 kr. pr. patient, der har utilstrækkelig effekt af methotrexat, og over 326.400 kr. pr. patient, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

To andre studier sammenligner effekten af TNF-alfa hæmmere med lægemidlet leflunomid, som er et langsomtvirkende gigtmiddel. Det ene studie finder, at medicinudgiften er den væsentligste årsag til, at det er dyrere at behandle med etanercept end med leflunomid (6). Efter en 6 måneders behandling var der således ingen statistisk signifikant forskel mellem stofferne vedrørende omkostninger til ambulans behandling af leddegigten, indlæggelse på grund af leddegigten, behandling af akut opståede lidelser (Emergency Department) eller andre lidelser (Ancillary Departments). Det andet studie anbefaler, at langsomtvirkende gigtmidler afprøves inden TNF-alfa hæmmende behandling igangsættes, idet en forsinkelse af behandling med TNF-alfa hæmmere giver omkostningsbesparelser (7).

Herudover er der fundet enkelte omkostningsstudier vedrørende behandling med TNF-alfa hæmmere. I et studie af hollandske forhold, hvor etanercept-producenten støttede studiet, blev de årlige omkostninger ved behandling med etanercept sammenlignet med infliximab i et samfundsøkonomisk perspektiv (8). Det beregnes, at medicinudgifterne ikke er væsentlig forskellige, men at omkostninger i forbindelse med infusion af infliximab er større end ved etanercept. Samlet viser beregningerne, at behandling med henholdsvis infliximab og etanercept koster 144.400 kr. (18.046\$) og 101.200 kr. (12.648\$).

NICE-rapporten (3) indeholder en tilsvarende vurdering af de årlige omkostninger ved etanercept og infliximab og viser modsat det hollandske omkostningsstudie, at etanercept er dyrere (9.600£) end infliximab (8.800£), samt at behandling med TNF-alfa hæmmere er væsentligt dyrere end det dyreste langsomtvirkende gigtmiddel, cyclosporin, som koster 3.100£.

De relativt få sundhedsøkonomiske studier viser således, at behandling med TNF-alfa hæmmere driftsøkonomisk er en behandling med forholdsvis store omkostninger sammenlignet med langsomtvirkende gigtmidler. Behandling med TNF-alfa hæmmere til patienter *med utilstrækkelig virkning* af langsomtvirkende gigtmidler giver dog kliniske resultater i form af nedsættelse af ledskader og positive konsekvenser for helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Disse effekter er søgt inddraget i de nævnte cost-utility analyser, hvor de opnåede helbredsmæssige gevinster, sammenlignet med uvirksom medicin, udtrykkes ved QALYs og sættes i forhold til interventionens omkostninger. Studierne, inklusive beregninger foretaget af producenten selv, viser, at behandling med TNF-alfa hæmmere umiddelbart er en dyr behandling, selv i forhold til de forventede gevinster. Det er dog værd at bemærke, at behandlingsgevinsten er opnået på patienter, som allerede har udvist behandlingssvigt med langsomtvirkende gigtmidler. Studierne har dog også vist, at beregningerne er følsomme over for de anvendte antagelser, som f.eks. gennemsnitlig patientvægt, dosisøgning, undgåelse af spild, samt hvilke patientgrupper behandlingen gives til.

6.4 Driftsøkonomisk vurdering af behandling med TNF-alfa hæmmere

De driftsøkonomiske omkostninger ved TNF-alfa hæmmende behandling er beregnet som *meromkostninger* i forhold til behandling med methotrexat alene. Beregningen er gennemført for henholdsvis første og efterfølgende år og tager afsæt i erfaringer fra reumatologisk afdeling, Århus Universitetshospital, vedrørende tidsforbrug ved behandling med TNF-alfa hæmmere.

Den driftsøkonomiske vurdering er foretaget særskilt for de to lægemidler infliximab og etanercept.

6.4.1 Behandling med infliximab i kombination med methotrexat

Det forudsættes, at behandlingen med infliximab, som indgives intravenøst, gives til patienter, der samtidig er i behandling med methotrexat.

Med sædvanlig initialdosering af infliximab og infusion i uge 0, 2, og 6 og herefter hver 8. uge, kan det beregnes, at meromkostningerne ved første års behandling er 87.600 kr. og 63.250 kr. de efterfølgende år (se tabel 6.7).

TABEL 6.7

Meromkostninger pr. patient ved første og efterfølgende års fulde behandlingsforløb med infliximab i forhold til behandling med methotrexat alene³

| Omkostning til: | Første år (kr.) | Efterfølgende år (kr.) |
|---|-----------------|------------------------|
| - Medicin (3 mg/kg) | 79.101 | 57.128 |
| - Personale til infusion og overvågning | 8.318 | 6.007 |
| - Infusionsæt | 158 | 114 |
| I alt pr. 12 mdr. behandling | 87.576 | 63.249 |

På baggrund af observationsstudier og kliniske kontrollerede studier skønnes ca. 30% af de igangsatte behandlingsforløb med infliximab at afbrydes inden for det første år på grund af utilstrækkelig effekt eller bivirkninger (9) 2b; (10) 2b; (11) 2b; (12) 2b. Disse afbrudte forløb skønnes gennemsnitlig at vare 4 mdr. og svare til 4 infusionsbehandlinger, hvilket koster 38.923 kr. Den gennemsnitlige meromkostning i det første behandlingsår kan således beregnes til omkring 72.980 kr. pr. igangsat forløb.

For at teste resultaternes følsomhed over for ændringer i de centrale parametre (dosis, pris og frafald) er der udarbejdet en følsomhedsanalyse (tabel 6.8).

På grund af de høje medicinudgifter er de driftsøkonomiske omkostninger meget følsomme over for variationer i dosis. Såfremt halvdelen af patienterne må øges til 5 mg/kg (13) 2b; (14) 2b, medfører dette, at meromkostningerne pr. igangsat forløb øges til 94.952 kr. Hvis doseringen øges til 5 mg/kg hver 8. uge eller 3 mg/kg hver 4. uge til alle, øges de årlige meromkostninger til henholdsvis 116.925 kr. og 138.987 kr. jf. tabel 6.8.

I baseline-situationen antages det, at infliximab indkøbes til apotekernes indkøbspris, hvilket er ca. 30% under Lægemiddelkatalogets listepri. Såfremt omkostningen i stedet antages at udgøre den i lægemiddelkataloget opførte udsalgspris, øges baseline-omkostningen pr. igangsat forløb til omkring 99.132 kr. Såfremt indkøbsprisen på infliximab reduceres med 10-20% i forhold til baseline, nedsættes behandlingsomkostningerne til mellem 60.-66.000 kr.

³ Beregningerne i tabel 6.7 bygger på følgende antagelser om baseline-situationen: Infliximab koster 4.372,67 kr. (ekskl. moms) pr. 100 mg ampul (oplyst af producenten som apotekets indkøbspris og ca. 30% under prisen i lægemiddelkataloget); det første behandlingsår gennemføres 9 infusioner (uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge), og de efterfølgende behandlingsår gennemføres 6,5 infusioner; der indgives 3 mg pr. kg kropsvægt hver 8. uge, en gennemsnitlig leddegigtpatient vejer 67 kg; doseringen sker uden spild; et infusionsteam på en 1. reservelæge og en sygeplejerske kan give infusion til 4 patienter ad gangen; infusionstiden er 2 timer, og den efterfølgende observationstid er 2 timer; 1 sekretær bruger ca. 2,5 timer til journalarbejde mv. for 4 patienter.

TABEL 6.8

Følsomhedsanalyse af første års meromkostninger pr. igangsat infliximabbehandlingsforløb i forhold til behandling med methotrexat alene

| Årlige meromkostninger pr. igangsat forløb | kr. |
|---|----------------|
| Baseline | 72.980 |
| - Patientvægt = 67 kg | |
| - Pris pr. 100 mg = 4.372,61 kr. | |
| - 3 mg/kg hver 8. uge | |
| - Infusion i grupper med 4 patienter | |
| - 30 % frafald (behandlingsvarighed gennemsnitlig 4 mdr.) | |
| - Delelige dosis (= intet spild) | |
| Øget dosis: | |
| - 50% får 3mg/kg hver 8. uge og 50% får 5 mg/kg hver 8. uge | 94.952 |
| - 100% får 5 mg/kg hver 8. uge | 116.925 |
| - 100% får 3 mg/kg hver 4. uge | 138.987 |
| Prisreduktion: | |
| - Lægemiddelkatalogets listepri | 99.132 |
| - 10% prisnedsættelse (af baseline pris) | 66.388 |
| - 20% prisnedsættelse (af baseline pris) | 59.796 |
| Frafald: | |
| - 40% | 68.114 |
| - 20% | 77.845 |
| - 15% | 80.278 |
| - 10% | 82.710 |
| - 0% | 87.576 |
| Uden delelig dosis (dvs. med spild): | 105.446 |

Ved mindre behandlingsfrafald end det skønnede øges de gennemsnitlige omkostninger pr. igangsat behandling, som vist i tabel 6.8.

Analysen viser desuden, at omkostningerne er meget følsomme over for antagelsen om, at der ikke opstår medicinspild. Infliximabampuller fremstilles kun med 100 mg pr. ampul, og idet medicinen efter at ampullen er brudt, skal anvendes inden for 3 timer, kan spild kun undgås, såfremt flere patienter gives infusion samtidigt.

6.4.2 Behandling med etanercept

Etanercept indgives som to ugentlige injektioner under huden, hvilket patienterne efter en kort oplæring selv kan administrere. Etanercept har effekt både som enkeltstofbehandling og i kombination med methotrexat. I nedenstående beregninger (tabel 6.9) er det antaget, at patienterne samtidig får

methotrexat. Eventuelle årlige besparelser i forbruget af methotrexat, eller i monitoreringsomkostninger, hvilket anslås at udgøre ca. 800 kr. (ambulante kontroller, laboratorietest mv.), er derfor ikke indregnet.

Et årligt standardforløb med etanercept af 52 ugers varighed med to ugentlige injektioner omfatter i alt 104 injektioner. Der indgives 25 mg etanercept pr. injektion. Da etanercepts pris ikke er fastsat i Danmark, tages der udgangspunkt i producentens oplyste pris på 1.187 kr. pr. injektion.

Det antages, at instruktion i selvinjektion gives individuelt og svarer til 2 sygeplejersketimer pr. patient. Med disse forudsætninger koster behandling med etanercept årligt 124.193 kr. Ud fra kliniske studier kan det antages, at 15% af de patienter, der starter behandling med etanercept, vil afbryde denne på grund af manglende effekt inden for det første år (15) *1b*; (16) *2b*; (17) *2b*; (10) *2b*. Disse afbrudte forløb koster gennemsnitlig 31.607 kr. Meromkostningerne ved behandling med etanercept sammenlignet med methotrexat er således beregnet til 110.305 kr. pr. igangsat forløb.

Tabel 6.9 angiver en følsomhedsanalyse af de gennemsnitlige meromkostninger pr. igangsat etanerceptbehandlingsforløb i forhold til behandling med methotrexat alene.

TABEL 6.9

Følsomhedsanalyse af første års meromkostninger pr. igangsat etanerceptbehandlingsforløb i forhold til behandling med methotrexat alene

| Årlige meromkostninger pr. igangsat forløb | kr. |
|--|---------|
| Baseline | 110.305 |
| - Pris pr. injektion = 1.187 | |
| - Patientvægt = 67 kg | |
| - 2 ugentlige injektioner | |
| - 2 timers oplæring ved sygeplejerske | |
| - 15% frafald (behandlet gennemsnitlig i 4 mdr.) | |
| Øget dosis: | |
| - 50% med 2 ugentlige injektioner og 50% med 3 ugentlige injektioner | 137.784 |
| - med 3 ugentlige injektioner | 165.085 |
| Prisreduktion: | |
| - 10% prisnedsættelse (af baseline pris) | 99.349 |
| - 20% prisnedsættelse (af baseline pris) | 88.393 |
| Frafald: | |
| - 40% | 87.159 |
| - 30% | 96.417 |
| - 20% | 105.676 |
| - 10% | 114.934 |
| - 0% | 124.193 |

Følsomhedsanalysen viser, at omkostningen er følsom over for den doserede mængde. Hvis dosis hos ca. halvdelen af patienterne øges til 3 ugentlige injektioner (13) *2b*, øges omkostningerne til 137.784 kr., og hvis alle patienter doseres med 3 ugentlige injektioner, øges den til 165.085 kr. Hvis indkøbsprisen er 10% mindre end baseline-prisen, mindskes omkostningen pr. igangsat behandlingsforløb til ca. 99.349 kr. Såfremt frafaldet er 0%, øges de årlige udgifter pr. igangsat behandling til 124.193 kr.

6.4.3 Diskussion af beregninger

Ovenstående danske vurdering af de årlige behandlingsomkostninger indeholder de samme elementer, som det refererede hollandske omkostningsstudie i afsnit 6.3 (8). Dette studie, som blev gennemført med støtte fra producenten af etanercept, viste, at omkostningerne til de to lægemidler ikke var væsentligt forskellige fra hinanden, men at de begge var dyre. Undersøgelsen viste endvidere, at omkostningerne til administration af infliximab var højere end til etanercept pga. det større tidsforbrug i forbindelse med infusion. Studiet kunne ikke konstatere væsentlige forskelle i patientomkostninger mellem de to lægemidler, herunder patienternes tidsforbrug til transport og produktionstab, men det konkluderedes, at samlet set er behandling med etanercept billigere end behandling med infliximab, når det antages, at de behandlingsmæssige konsekvenser er identiske.

Dette er som tidligere nævnt i modstrid med oplysninger fra NICE-rapporten (3), som viser, at behandling med etanercept er lidt dyrere end behandling med infliximab.

De gennemførte beregninger på danske forhold viser i lighed med NICE-rapporten, at behandling med etanercept er dyrere end behandling med infliximab. De danske tal viser således, at ved minimumsdosering er de årlige meromkostninger ved behandling med infliximab og etanercept på henholdsvis 87.600 kr. pr. patient (se tabel 6.7) og 124.200 kr. pr. patient (se afsnit 6.4.2). Meromkostningen til behandling med infliximab mindskes de efterfølgende år til 63.250 kr. pr. patient (se tabel 6.7), hvorimod udgifterne til etanercept bibeholdes, svarende til 124.200 kr. pr. patient.

Beregningen af infliximab-omkostningen er følsom over for antagelser vedrørende den behandlede patients vægt og medicinsspild. Såfremt patienter gives infusion enkeltvis, vil eksempelvis spildet til en patient på 80 kg være 60 mg infliximab⁴ svarende til $\frac{2}{3}$ ampul. Såfremt der ved hver infusion opstår et spild på op til én ampul pr. infusion, øges omkostningerne ved behandling med infliximab til omkring 126.500 kr. de første 12 måneder og 91.400 kr. pr. år herefter.

⁴ Dosismængde: 3 mg/kg x 80kg = 240mg.

Den personalemæssige indsats ved infliximab er betydeligt større end ved etanercept, idet infusionsbehandlingen kræver overvågning.

I beregningen af baseline-omkostninger for infliximab er det antaget, at spild kan undgås, og at den personalemæssige indsats kan effektiviseres, ved at fire patienter samtidig gives infusion og overvåges. Dette stiller naturligvis organisatoriske krav til koordinering af patienternes indkaldelse og personalets tilstedeværelse, men vil resultere i betydelige besparelser.

Lægemedlernes pris har en meget stor indflydelse på de driftsøkonomiske omkostninger. Det danske marked er karakteriseret ved, at kun infliximab aktuelt er tilgængelig i de efterspurgte mængder, idet etanercept kun leveres i stærkt begrænset omfang. Der foreligger således en markedssituation med kun én reel udbyder (monopol). Det nuværende prisniveau må formodes at fortsætte frem til 2003, hvor etanercept forventes at blive tilgængelig på det danske marked i de efterspurgte mængder.

I takt med at etanerceptproduktionen øges, formodes prisen at blive reduceret, og stordriftsfordele samt effektive produktionsmetoder kan forventes at afspejle sig i prisen. Hertil kommer, at tilstedeværelsen af to eller formodentlig flere⁵ konkurrerende lægemidler på sigt (1-3 år) formodentlig leder til en vis konkurrence og et generelt prisfald, hvorom det dog er vanskeligt at give et konkret skøn.

På længere sigt vil fremkomsten af flere nye bioteknologiske lægemidler, der ligeledes kan administreres af patienten selv ved subkutan injektion⁵, formentlig bevirke, at prisniveauet reduceres.

I de gennemførte beregninger er der ikke eksplicit taget højde for eventuelle omkostninger som følge af kort- eller langtidskomplikationer ud over ophør med behandlingen. Vedrørende personaleindsatsen til infusion er der taget højde for, at det nødvendige beredskab er til stede, såfremt patienten under eller efter infusion med infliximab udvikler bivirkninger. I det omfang, behandlingerne på lang sigt skulle medføre alvorlige langtidsbivirkninger, bør disse omkostninger indgå i fremtidige beregninger.

Ovenstående beregninger er afgrænset til de driftsøkonomiske interventionsomkostninger ved igangsættelse af behandlingsforløb med TNF-alfa hæmmere. I det omfang, interventionen giver anledning til besparelser andre steder i sundhedsvæsenet eller i andre sektorer, hvilket opgørelser tyder på (18);

⁵ Anakinra (rekombinant IL-1 receptor antagonist protein) er et nyt biologisk lægemiddel, der allerede er markedsført i Danmark til behandling af patienter med leddegigt med utilstrækkelig effekt af methotrexat (medicinpris ca. 96.000 kr. pr. års behandling med standarddosering). Et humaniseret TNF-alfa antagonist, benævnt Adalimumab, vil forventeligt blive accepteret til markedsføring i Danmark inden for de kommende år. Såvel anakinra som adalimumab indgives af patienten ved indsprøjtning under huden.

(19) 2b; (20) 2b; (21) 2b, skal disse medregnes i en fremtidig driftsøkonomisk vurdering. Et canadisk studie viste blandt andet, at patienter behandlet med infliximab havde et ressourceforbrug på 27.200 kr. (ekskl. infliximab-medicinering) mindre end patienter kun behandlet med methotrexat, hvilket beroede på 35% besparelse i direkte behandlingsomkostninger og 80% besparelse i produktionstab (18).

Antallet af patienter, der afbryder behandlingen, har stor betydning for de driftsøkonomiske omkostninger. De behandlingsforløb, som ophører, er typisk en følge af manglende effekt eller uacceptable bivirkninger. Frafald reducerer de gennemsnitlige omkostninger pr. igangsat forløb, men øger de totale driftsøkonomiske omkostninger, og reducerer behandlingens omkostningseffektivitet. Er behandlingen imidlertid igangsat uden problemer, vil patienterne fortsætte hermed i en årrække. Varigheden af behandlingseffekten på længere sigt er uafklaret, men en behandlingseffekt er betinget af fortsat behandling.

I beregningerne af omkostninger pr. igangsat behandling er der i baseline antaget et frafald det første år på 30% af patienter ved brug af infliximab og 15% ved brug af etanercept, hvilket er skønnet ud fra kliniske studier (jf. tabel 6.10). De forskellige frafaldsprocenter har naturligvis konsekvenser for beregningen af omkostninger pr. igangsat forløb, således at en høj frafaldsprocent – alt andet lige – vil give en lavere omkostning pr. igangsat forløb. I følsomhedsanalyserne i tabel 6.8 og 6.9 er det dog muligt at sammenligne omkostningerne pr. igangsat forløb med ensartede frafaldsprocenter.

Aktuelt finansieres lægemidlerne af sygehusvæsenet, idet infliximab administreres på sygehuset, og etanercept udleveres fra sygehuset. Finansieringen af lægemidlerne, såfremt de ordineres i primærsektoren, kan formodes at få betydning for deres udbredelse, hvor de i så fald skal finansieres af sygesikringen og egenbetaling/primærkommunalt tilskud.

6.5 Økonomiske konsekvenser af model B og C

Forskellig anvendelse af TNF-alfa hæmmere er beskrevet i model A, B og C (se kapitel 3 og bilag 5). Model A beskriver situationen før fremkomsten af TNF-alfa hæmmere, mens model B og C beskriver en mere eller mindre udbredt brug af TNF-alfa hæmmere. Som et forsøg på at kvantificere modellerens mulige konsekvenser over en 5-årig periode på øgning i personalebehov, merudgifter til medicin, personalelønninger og andet er der lavet en simpel beregningsmodel. Denne er operationaliseret med en række eksplicitte antagelser om, hvor mange patienter der tilbydes TNF-alfa hæmmende behandling. Konsekvensanalysen⁶ har til formål at illustrere den relative forskel fra en situation, hvor TNF-alfa hæmmende medicin ikke anvendes (model A), til en situation, hvor den anvendes i forskelligt omfang (model B og C).

⁶ Beregningsmodellen kan rekvireres ved kontakt til CEMTV.

6.5.1 Model B

I model B tilbydes TNF-alfa hæmmere som førstevalgsbehandling til alle nydiagnosticerede patienter (skønnet 1.700 patienter årligt), og til ca. 10-20% af de allerede eksisterende patienter, som skønnes at have utilstrækkelig effekt af langsomtvirkende antireumatika (beregnes som 15%⁷ af 16.300 patienter (18.000 ÷ 1.700)). Denne andel af de eksisterende patienter antages gradvist over en femårig periode at påbegynde med TNF-alfa hæmmer behandling. Således forventes 50%, 75%, 87,5%, 94% og 100% af patientandelen at være påbegyndt behandlingen efter henholdsvis 1, 2, 3, 4 og 5 år.

6.5.2 Model C

I denne model tilbydes TNF-alfa hæmmer behandling til de eksisterende patienter ligesom i model B. Nydiagnosticerede tilbydes ligesom de eksisterende patienter først TNF-alfa hæmmer behandling, når behandling med langsomtvirkende antireumatika har vist sig at være utilstrækkelig (se bilag 5), dvs. tidligst ca. 1 år efter diagnosen er stillet. Med de forventelige behandlingsmæssige fordele af tidlig diagnostik antages kun ca. 10% af hvert års nydiagnosticerede patienter på sigt at skulle sættes i behandling med TNF-alfa hæmmere (jf. kapitel 2). Patientandelen af "nydiagnosticerede patienter", som tilbydes behandlingen, påbegynder denne gradvist. Således vil 50%, 75%, 85% og 100% af patientandelen være sat i behandling i henholdsvis det 2., 3., 4. og 5. år.

Beregninger er gennemført separat for infliximab og etanercept, og følsomhedsanalyser med ændrede antagelser om patienttilgang og dosering af lægemidlerne er ligeledes gennemført.

6.5.3 Grundlæggende antagelser

Det forudsættes, at der til behandlingen anvendes infliximab eller etanercept i kombination med methotrexat⁸. I selve behandlingsforløbet skelnes der ikke mellem nydiagnosticerede og eksisterende patienter. Når de tilbydes behandling med TNF-alfa hæmmere, antages det, at de følger samme behandlingsregime.

Det antages, at en del af de patienter, som tilbydes TNF-alfa hæmmende behandling, stopper denne på grund af manglende effekt, uacceptable bivirkninger eller død. Der findes ingen solide data om behandlingsophør med TNF-alfa hæmmere, så med udgangspunkt i en gennemgang af tilgængelige artikler og abstrakts, er frafaldet i de første fem år skønnet at være som anført i tabel 6.10 (9) 2b; (10) 2b; (11) 2b; (12) 2b; (15) 1b; (16) 2b; (17) 2b; (22) 2b; (23) 2b; (24) 2b. Såfremt alle behandlingsophør bevirker skift til den an-

den TNF-alfa hæmmer eller evt. andre nye dyre lægemidler, kan merudgifter stedet skønnes til at svare til udgiften, der i følsomhedsanalysen angives som 0% behandlingsophør. Priseniveauet på lægemidlerne vil sandsynligvis være sammenlignelige. Det er aktuelt ikke muligt at vurdere størrelsen på denne patientgruppe.

TABEL 6.10

Patientfracfaldet i de første 5 års TNF-alfa hæmmende behandling (den kumulerede procentandel over tid af igangsatte patienter)

| År | Infliximab | Etanercept |
|----|------------|------------|
| 1 | 30% | 15% |
| 2 | 40% | 20% |
| 3 | 45% | 35% |
| 4 | 48% | 40% |
| 5 | 50% | 45% |

Patienter, som ophører med TNF-alfa hæmmende behandling, antages i gennemsnit at blive behandlet med 4 infusioner med infliximab (infusion uge 0, 2, 6 og 14) eller 26 injektioner med etanercept. Det første års behandling med infliximab antages i baseline-situationen at omfatte 9 infusioner (infusion uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge), hvilket ved en dosis på 3 mg/kg svarer til en årlig medicinudgift på 87.600 kr. (se tabel 6.7). De efterfølgende års behandlinger (dosis 3 mg/kg, hver 8. uge) antages i gennemsnit at svare til en årlig medicinudgift på 63.250 kr. Således antages behandlinger, som afbrydes, at medføre en medicinudgift på 38.950 kr. (se afsnit 6.4.1).

Der gennemføres følsomhedsanalyse af øget dosering: 1) Halvdelen får øget dosis på 5 mg/kg hver 8. uge, og halvdelen får 3 mg/kg hver 8. uge (svarende til en årlig medicinudgift på 113.950 kr. første år, 82.300 kr. følgende år, samt 50.650 kr. for afbrudte forløb) og 2) alle får øget dosis på 5 mg/kg hver 8. uge (svarende til en årlig medicinudgift på 140.350 kr. første år, 101.350 kr. følgende år, samt 62.300 kr. for afbrudte forløb).

Ved etanercept svarer baseline-dosis til 2 ugentlige injektioner, hvilket tilsvarende en årlig udgift på 124.200 kr. (se afsnit 6.4.2). Følsomhedsanalysen baseres på: 1) Halvdelen får øget dosis med 3 ugentlige injektioner, halvdelen får 2 ugentlige injektioner (svarende til en årlig medicinudgift på ca. 155.100 kr.), 2) Alle patienter får 3 ugentlige injektioner (svarende til 185.950 kr. pr. år).

I forbindelse med infliximabbehandling antages infusionen at gives samtidig til fire patienter. En læge forventes gennemsnitlig at bruge ca. 30 minutter pr. infusion pr. patient (dvs. 2 timer for en gruppe af 4 patienter). En sygeplejerske antages at bruge 1 time pr. infusion pr. patient, og en sekretær ca. 30 minutter pr. infusion pr. patient. Ved etanercept antages en sygeplejerske gennemsnitlig at give 2 timers instruktion per patient i selvmedicinering.

⁷ Det skønnes, at 10-20% af patienterne har for ringe effekt af de langsomtvirkende gigtmidler, jf. kapitel 3. I beregningerne anvendes midterværdien, dvs. 15%.

⁸ Methotrexats effekt på sygdomsaktiviteten forventes, såfremt patienten tåler præparatet, udnyttet bedst muligt uanset valg af TNF-alfa hæmmere, for at spare på forbruget af disse.

Beregningerne er baseret på, at tilgangen til behandlingen er jævnt fordelt over hele året.

De grundlæggende antagelser om antallet af patienter, der sættes i TNF-alfa hæmmende behandling i model B og C, det forventede frafald over tid, og de beregnede konsekvenser heraf, er vist i tabel 6.11-6.14.

6.5.4 Økonomiske konsekvenser af model B

I model B igangsættes behandling hos 1.700 nydiagnosticerede patienter og 1.223 eksisterende patienter (*i alt 2.923 patienter*) det første år (se tabel 6.11). Blandt disse forventes henholdsvis 510 og 367 (*i alt 877*) at afbryde behandlingen i det første år. Således fortsætter 1.190 og 856 henholdsvis nydiagnosticerede og eksisterende patienter behandlingen i år 2 (*i alt 2.046 patienter*). I tabel 6.11 angives antallet af patientforløb, personaleforbrug årligt, og årlige meromkostninger.

TABEL 6.11

Beregning af personaleforbrug og omkostninger ved model B med anvendelse udelukkende af infliximab

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Antal patienter starter behandling | 2.923 | 2.311 | 2.006 | 1.859 | 1.859 |
| Afbrudte forløb | 877 | 986 | 979 | 962 | 972 |
| Fulde førsteårs forløb | 1.023 | 1.832 | 1.511 | 1.353 | 1.301 |
| Fulde efterflg. års forløb | - | 1.754 | 2.994 | 3.995 | 4.882 |
| Personaleforbrug (årsværk) | | | | | |
| Læger | 7,9 | 19,6 | 22,6 | 25,5 | 28,7 |
| Sygeplejersker | 15,8 | 39,2 | 45,1 | 51,0 | 57,4 |
| Sekretærer | 10,0 | 24,8 | 28,6 | 32,3 | 36,3 |
| Årlige omkostninger (mio. kr.) | | | | | |
| Medicin | 123,8 | 309,8 | 359,9 | 408,6 | 460,6 |
| Personale | 12,3 | 30,4 | 35,0 | 39,6 | 44,5 |
| I alt | 136,0 | 340,1 | 394,9 | 448,2 | 505,1 |

Med anvendelse af infliximab medfører model B i det første år et merforbrug opgjort i årsværk på henholdsvis 8 læger, 16 sygeplejersker og 10 sekretærer (jf. tabel 6.11). I det første år er ekstraomkostningerne til medicin 124 mio. kr., og til lønninger 12 mio. kr., svarende til meromkostninger på i alt 136 mio. kr. (i årets kroner). I de efterfølgende år øges personaleforbruget og omkostningerne som følge af ændringer i patientstrømmene, og de samlede meromkostninger vil i det femte år være 505 mio. kr. Omkostninger vedbliver med at stige på grund af den årlige tilgang af alle nydiagnosticerede patienter.

TABEL 6.12

Beregning af personaleforbrug og omkostninger ved model B med anvendelse udelukkende af etanercept

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Antal patienter starter behandling | 2.923 | 2.311 | 2.006 | 1.859 | 1.859 |
| Afbrudte forløb | 438 | 493 | 855 | 872 | 934 |
| Fulde førsteårs forløb | 1.242 | 2.224 | 1.835 | 1.643 | 1.580 |
| Fulde efterflg. års forløb | - | 2.338 | 3.749 | 4.861 | 5.785 |
| Personaleforbrug (årsværk) | | | | | |
| Læger | - | - | - | - | - |
| Sygeplejersker | 4,0 | 6,5 | 6,4 | 6,0 | 6,0 |
| Sekretærer | - | - | - | - | - |
| Årlige omkostninger (mio. kr.) | | | | | |
| Medicin | 168,2 | 580,5 | 717,7 | 831,7 | 940,0 |
| Personale | 1,3 | 2,0 | 2,0 | 1,9 | 1,9 |
| I alt | 169,4 | 582,6 | 719,7 | 833,5 | 941,9 |

Med anvendelse af etanercept opstår i første år et merforbrug på 4 sygeplejersker og ekstraudgifter til indkøb af medicin på 168 mio. kr., svarende til en samlet meromkostning på knap 170 mio. kr. (jf. tabel 6.12). I det femte år er omkostningerne øget til 942 mio. kr., og udgifterne vil fortsat stige pga. af den årlige tilgang af alle patienter med nydiagnosticeret sygdom.

Som det fremgår af tabellen, er det ekstra personaleforbrug ved brug af det selvadministrerbare etanercept beskedent, idet der kun er behov for instruktion af nye patienter i injektionsteknik. Forskellen på omkostninger ved brug af infliximab og etanercept opstår således primært på grund af forskellige personaleomkostninger, og som følge af, at flere behandlet med infliximab end med etanercept skønnes at ville afbryde behandlingen. I beregningerne er frafaldsprocenter som vist i tabel 6.10 anvendt. Hvis frafaldsprocenterne reduceres (dvs. færre patienter afbryder behandlingen), vil de årlige omkostninger øges.

6.5.5 Økonomiske konsekvenser af model C

I model C tilbydes såvel patienter med etableret som med nydiagnosticeret leddegigt først TNF-alfa hæmmende behandling, når behandling med langsomtvirkende antireumatika er fundet utilstrækkelig.

Ved brug af infliximab opstår der i det første år et merforbrug på 57 mio. kr., hvilket i det femte år vokser til 126 mio. kr. (se tabel 6.13). Med brug af etanercept beregnes merforbruget til 71 mio. kr. i det første år, hvilket stiger til 240 mio. kr. i det femte år (se tabel 6.14).

TABEL 6.13

Beregninger af personaleforbrug og omkostninger ved model C
– med anvendelse udelukkende af infliximab

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Antal patienter starter behandling | 1.223 | 696 | 434 | 304 | 329 |
| Afbrudte forløb | 367 | 331 | 261 | 206 | 196 |
| Fulde førsteårs forløb | 428 | 672 | 396 | 258 | 222 |
| Fulde efterflg. års forløb | - | 734 | 1.090 | 1.279 | 1.395 |
| Personaleforbrug (årsværk) | | | | | |
| Læger | 3,3 | 7,5 | 7,1 | 6,9 | 7,1 |
| Sygeplejersker | 6,6 | 14,9 | 14,2 | 13,9 | 14,3 |
| Sekretærer | 4,2 | 9,5 | 9,0 | 8,8 | 9,1 |
| Årlige omkostninger (mio. kr.) | | | | | |
| Medicin | 51,8 | 118,1 | 113,8 | 111,6 | 115,3 |
| Personale | 5,1 | 11,6 | 11,0 | 10,7 | 11,1 |
| I alt | 56,9 | 129,7 | 124,8 | 122,3 | 126,3 |

TABEL 6.14

Beregninger af personaleforbrug og omkostninger ved model C
– med anvendelse udelukkende af etanercept

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Antal patienter starter behandling | 1.223 | 696 | 434 | 304 | 329 |
| Afbrudte forløb | 183 | 166 | 283 | 233 | 226 |
| Fulde førsteårs forløb | 520 | 816 | 480 | 314 | 269 |
| Fulde efterflg. års forløb | - | 978 | 1.352 | 1.533 | 1.616 |
| Personaleforbrug (årsværk) | | | | | |
| Læger | - | - | - | - | - |
| Sygeplejersker | 1,7 | 2,3 | 1,8 | 1,3 | 1,2 |
| Sekretærer | - | - | - | - | - |
| Årlige omkostninger (mio. kr.) | | | | | |
| Medicin | 70,4 | 227,3 | 235,5 | 235,6 | 240,0 |
| Personale | 0,5 | 0,7 | 0,6 | 0,4 | 0,4 |
| I alt | 70,9 | 228,0 | 236,1 | 236,0 | 240,4 |

Følsomhedsanalyse af antagelser vedrørende patienttilgange og dosering i henholdsvis model B og C er vist i tabel 6.15 og 6.16. For model B er meromkostningerne det første år mellem 117-253 mio. kr., og disse vokser i femte år til mellem 472-1.411 mio. kr. (se tabel 6.15). Meromkostningerne ved model C stiger fra det første år mellem 38-106 mio. kr. til det femte år mellem 87-360 mio. kr. (se tabel 6.16).

TABEL 6.15

Model B – følsomhedsanalyse af årlige meromkostninger (mio. kr.)

| Model B | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--|-------|-------|---------|---------|---------|
| Infliximab til alle nydiagnosticerede og til 15% af eksisterende patienter, dosis 3 mg/kg/8. uge (baseline) | 136,0 | 340,1 | 394,9 | 448,2 | 505,1 |
| Mindre patienttilgang: 10% af eksisterende patienter | 117,0 | 298,2 | 357,5 | 414,2 | 472,3 |
| Større patienttilgang: 20% af eksisterende patienter | 155,0 | 382,0 | 432,2 | 482,1 | 537,9 |
| Dosisøgning: Halvdelen får 5 mg/kg hver 8. uge | 173,3 | 433,4 | 503,2 | 571,2 | 643,8 |
| Dosisøgning: Alle får 5 mg/kg hver 8. uge | 200,3 | 515,1 | 600,1 | 683,0 | 771,1 |
| Etanercept til alle nydiagnosticerede og til 15% af eksisterende patienter, dosis 25 mg x 2 ugl. (baseline) | 169,4 | 582,6 | 719,7 | 833,5 | 941,9 |
| Mindre patienttilgang: 10% af eksisterende patienter | 145,8 | 508,2 | 647,9 | 766,7 | 878,3 |
| Større patienttilgang: 20% af eksisterende patienter | 193,0 | 656,9 | 791,6 | 900,4 | 1.005,5 |
| Dosisøgning: Halvdelen får 25 mg x 3 ugl. | 211,4 | 727,7 | 899,3 | 1.041,7 | 1.177,3 |
| Dosisøgning: Alle får 25 mg x 3 ugl. | 252,9 | 871,9 | 1.077,7 | 1.248,6 | 1.411,1 |

TABEL 6.16

Model C – følsomhedsanalyse af årlige meromkostninger (mio. kr.)

| Model C | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| Infliximab til 10% af nye og til 15% af eksisterende patienter, dosis 3 mg./kg hver 8. uge (baseline) | 56,9 | 129,7 | 124,8 | 122,3 | 126,3 |
| Mindre patienttilgang: 7,5% af nye og 10% af eksisterende patienter | 37,9 | 86,8 | 84,3 | 83,2 | 86,5 |
| Større patienttilgang: 15% af nye og 20% af eksisterende patienter | 75,9 | 173,6 | 168,5 | 166,4 | 173,0 |
| Dosisøgning: Halvdelen får 5 mg/kg hver 8. uge | 72,5 | 165,3 | 159,0 | 155,9 | 161,0 |
| Dosisøgning: Alle får 5 mg/kg hver 8. uge | 83,8 | 197,0 | 190,2 | 187,1 | 193,4 |
| Etanercept til 10% nye og til 15% af eksisterende patienter, dosis 25 mg x 2 ugl. (baseline) | 70,9 | 228,0 | 236,1 | 236,0 | 240,4 |
| Mindre patienttilgang: 7,5% af nye og 10% af eksisterende patienter | 47,2 | 152,4 | 159,2 | 160,3 | 164,3 |
| Større patienttilgang: 15% af nye og 20% af eksisterende patienter | 94,5 | 304,8 | 318,2 | 320,4 | 328,6 |
| Dosisøgning: Halvdelen får 25 mg x 3 ugl. | 88,5 | 284,9 | 295,0 | 295,0 | 300,5 |
| Dosisøgning: Alle får 25 mg x 3 ugl. | 105,8 | 341,4 | 353,5 | 353,7 | 360,2 |

6.5.6 Diskussion af beregninger

Ovenstående konsekvensberegninger viser, at introduktion af behandling med TNF-alfa hæmmere er forbundet med betydelige omkostninger for sundhedsvæsenet. Beregningerne fokuserer på forskel i modellernes patienttilgang, i medicinomkostninger og behandlingsfrafald. Følsomhedsanalyserne viser, at alle tre parametre har overordentlig stor betydning for omkostningerne.

Tidshorizonten for konsekvens-analyse-modellen er begrænset til 5 år, idet modellering ud over denne periode ville være meget spekulativt i betragtning af den betydelige vidensøgning og udvikling, som præger området blot på kort sigt.

6.6 Sammenfatning

I dette kapitel er der foretaget en række sundhedsøkonomiske vurderinger vedrørende behandling af leddegigt. De skønnede meromkostninger forbundet med følgende forhold beskrives: udgifter til behandling af sygdommen før fremkomsten af TNF-alfa hæmmere, indførelse af tidlig visitation og diagnostik samt en mere eller mindre udbredt behandling med de nye biologiske lægemidler, TNF-alfa hæmmerne infliximab og etanercept. Heraf er der fremkommet følgende:

- De årlige *amtskommunale meromkostninger* til behandling af patienter med leddegigt er beregnet til at udgøre omkring 278 mio. kr. Dette er imidlertid af flere grunde ikke et entydigt bud på omkostningerne, blandt andet fordi identifikation af leddegigtpatienter via registre er vanskelig. Omkostningen må ligeledes betragtes som en minimumsvurdering, idet en række væsentlige omkostninger, bl.a. i den primære pleje- og omsorgssektor, samfundsmæssige produktionstab og sociale transferinger, ikke er indregnet.
- *Indførelse af tidlig visitation og diagnostik af leddegigtpatienter* medfører en årlig omkostningsøgning på mellem 5,6 mio. kr. og 8,9 mio. kr., afhængigt af, om den beregnes som nominel driftsomkostning eller DRG-omkostning. Hertil kommer en initial meromkostning til fremrykning af behandlingstidspunkt på mellem 1,5 mio. kr. og 4,6 mio. kr. Tidlig diagnostisk udredning og behandling forventes at kræve en øget bemanning på omkring 10 årsværk årligt. Herudover vil den initiale fremrykning af henvisnings- og behandlingstidspunktet medføre et merforbrug på omkring 3 årsværk det første år. Selve implementeringsomkostningerne af tidlig diagnostik, dvs. information og motivering af de praktiserende læger, er skønnet til at udgøre ca. 4,5 mio. kr.
- De *driftsøkonomiske omkostninger ved behandling med TNF-alfa hæmmere* er beregnet som gennemsnitlige meromkostninger sammenlignet med behandling med methotrexat alene. Således er de gennemsnitlige meromkostninger til behandling med TNF-alfa hæmmeren infliximab i det

første behandlingsår beregnet til 73.000 kr. pr. patient, der påbegynder behandlingen. Det tilsvarende tal for TNF-alfa hæmmeren etanercept er 110.300 kr. En følsomhedsanalyse, hvor centrale parametre ændres, viser, at disse tal kan svinge mellem henholdsvis 60.000-139.000 kr. og 87.000-165.100 kr.

- Der er foretaget en *driftsøkonomisk konsekvensvurdering* af en henholdsvis mere udbredt (som beskrevet i *behandlingsmodel B*) og mindre udbredt (som beskrevet *behandlingsmodel C*) anvendelse af TNF-alfa hæmmere, som baserer sig på meromkostninger i forhold til behandling med methotrexat alene. De årlige meromkostninger ved *model B* skønnes over en 5-årige periode ved anvendelse af infliximab at øges fra 136 mio. kr. til 505 mio. kr., og ved anvendelse af etanercept fra 169 mio. kr. 942 mio. kr. De årlige meromkostninger ved *model C*, der repræsenterer en mere begrænset brug af TNF-alfa hæmmere, skønnes over en 5-årig periode at øges ved behandling med infliximab fra 57 mio. kr. til 126 mio. kr., og ved behandling med etanercept at øges fra 71 mio. kr. til 240 mio. kr. Følsomhedsanalyser viser, at omkostningerne for begge stoffer generelt er meget påvirkelige over for ændringer i patienttilgang, anvendte medicindoseringer og patientfrafald samt medicinspild. Ved model B vil behandling med infliximab kræve en øget bemanning på omkring 34 årsværk det første år, stigende til 122 det femte år. Tilsvarende vil etanercept kræve en øget bemanning på 4 årsværk det første år, stigende til 6 det femte år. Ved model C vil behandling med infliximab kræve en øget bemanning på omkring 14 det første år, stigende til 31 det femte år. Tilsvarende vil etanercept kræve en øget bemanning på 1,7 det første år faldende til 1,2 det femte år.

Det skal påpeges, at beregningerne vedrørende både indførelse af tidlig visitation og diagnostik, TNF-alfa hæmmer behandling og konsekvensvurderinger ved behandlingsmodellerne B og C, ikke inkluderer interventionens forventelige positive helbredsmæssige og afledte ressourcemæssige konsekvenser, idet datagrundlaget hertil er for sparsomt.

Det kan *konkluderes*, at den omkostningsmæssige indsats ved indførelse af tidlig visitation og diagnostik ikke synes betydelig. Det er anvendelsen af TNF-alfa hæmmende lægemidler derimod. Beregningerne har dog samtidig vist, at der er afgørende forskel på omkostningerne forbundet med en mere udbredt kontra en mere begrænset anvendelse. Det vil således være af stor betydning for de sundhedsmæssige omkostninger, om patienter umiddelbart efter diagnosticering af sygdommen starter med de nye lægemidler eller først påbegynder behandling med disse, når virkningen af de ældre og billigere gigtmidler har vist sig at være utilstrækkelig.

Litteratur

- 1 Jonsson D, Husberg M. Socioeconomic costs of rheumatic diseases. Implications for technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16(4):1193-1200.
- 2 Lindegaard HM. Early Rheumatoid Arthritis (PhD). Odense: Syddansk Universitet, 2002.
- 3 Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Burmester GR. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of new drug treatments for rheumatoid arthritis: etanercept and infliximab. *Health Technol Assess* 2002; 6(21).
- 4 Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(10):2316-2327.
- 5 Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(6):1156-1165.
- 6 Yazdani C, McLaughlin T, Cummins G, Doyle J. Comparison of rheumatoid arthritis care costs in patients starting therapy with leflunomide versus etanercept. *Am J Manag Care* 2001; 7(13 Suppl):S419-S426.
- 7 Ollendorf DA, Peterson AN, Doyle J, Huse DM. Impact of leflunomide versus biologic agents on the costs of care for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Am J Manag Care* 2002; 8(7 Suppl):S203-S213.
- 8 Nuijten MJ, Engelfriet P, Duijn K, Bruijn G, Wierz D, Koopmanschap M. A cost-cost study comparing etanercept with infliximab in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(10):1051-1064.
- 9 Yazici Y, Erkan D, Leff L, Kulman I, Schwartzman S, Harrison MJ. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis: 18 months' experience of referral patterns, response to treatment and adverse events in 'real world' practice setting. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):380.
- 10 Crnkic M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Tolerability using survival on drug as evaluation tool. Experience of etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):177.
- 11 Yazici Y, Erkan D, Kulman I, Harrison MJ, Schwartzman S. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis: do outcomes at 1 year in the "real world" match clinical trials' data? *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):196.
- 12 Cientifico C. Spanish experience with a registry of adverse events in biological therapy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):388.
- 13 Ridley D, Moreta E. Effective management of rheumatoid arthritis through dose titration of anti-TNF agents. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):184.
- 14 Van Vollenhoven RF, Gullström E, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: data from the Stockholm TNF-alpha registry (Sture). *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):177.
- 15 Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1586-1593.
- 16 Feltelius NJV, Lindblad S, Fored M, Jacobsson LTH, Lysholm J, Klintberg K et al. A national drug monitoring system - TNF blocker treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):173.
- 17 Shergy W, Harshbarger JL, Lee W, McCain J, Schimizzi GF, Snow DH et al. Commercial experience with rheumatoid arthritis (RA) patients switching from etanercept to infliximab. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):178.
- 18 Kavanaugh A, Heudebert G, Cush J, Jain R. Cost evaluation of novel therapeutics in rheumatoid arthritis (CENTRA): a decision analysis model. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25(5):297-307.
- 19 Geborek P, Eberhardt K, Saxne T. Etanercept and infliximab treatment reduces hospital care in arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):192.
- 20 Eberhardt K, Saxne T, Geborek P. Etanercept and infliximab treatment improves health status in arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):192.
- 21 Van Vollenhoven R.F., Harju A, Bratt J, Brannemark S, Van Vollenhoven A, Lindblad S et al. Treatment with infliximab or etanercept results in significant increases in work force participation: data from the Stockholm TNF-alpha antagonist registry (Sture). *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):182.
- 22 Klareskog L, Wajdula J, Pedersen R. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (25 mg twice weekly) in patients with rheumatoid arthritis (interim analysis). *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):175.
- 23 Kremer JM, Weinblatt ME, Fleischmann RM, Bankhurst AD, Burge DJ. Etanercept (En-brel(r)) in addition to methotrexate in rheumatoid arthritis: long-term observations. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):181.
- 24 Durez P, Devogelaer JP, Van den Bosch F, Kruihof E, Peretz A, Verbruggen L et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical results in a Belgian observational cohort. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl. 1):379.

7 Samlet vurdering af tidlig diagnostik og medikamentel behandling

I de foregående kapitler er betydningen af tidlig visitation og diagnostik af leddegigt samt traditionel medicinsk behandling med langsomtvirkende antireumatika og den nye behandling med TNF-alfa hæmmende gigtmidler belyst ud fra en MTV-tilgang. Det vil sige, at emnerne er søgt belyst i et medicinsk behandlingsmæssigt, et patientmæssigt, et organisatorisk og et økonomisk perspektiv. Patientaspektet, som er det kortest beskrevne MTV-element i rapporten, er overvejende baseret på patientoplysninger opnået i forbindelse med status- og effektmålinger samt generelle faktuelle oplysninger.

Ny grundlæggende viden om centrale sygdomsprocesser ved leddegigt kombineret med landvindinger inden for bioteknologien har skabt grundlaget for udviklingen af de nye biologiske lægemidler. Samtidig er dokumentationen for betydningen af tidlig medikamentel behandling øget. Denne MTV-rapport omhandler begge aspekter: 1) den nuværende ikke-fastorganiserede visitation og diagnostik vs. målrettet tidlig visitation og diagnostik og 2) anvendelse af traditionel vs. ny gigtmedicin.

Tidlig visitation og diagnostik

De seneste 5-10 års udvikling har vist, at tidlig og intensiv anvendelse af langsomtvirkende antireumatika er af stor betydning for nydiagnosticerede patienter. Medicinen er mest effektiv, når den påbegyndes i den tidlige sygdomsfase (de første 3-4 måneder), hvor langtidsforløbet formentlig kraftigst påvirkes. Ud over den effekt, som langsomtvirkende gigtmidler generelt har på udviklingen af blivende ledskader, nedsætter en tidlig behandlingsindsats yderligere denne med ca. 20% i de følgende år. Tidlig diagnostik mindsker ligeledes andelen af patienter, som allerede har permanente ledskader på diagnostetidspunktet, fra skønsmæssigt 25% til 20%.

Diagnosen leddegigt er vanskelig at stille tidligt, og en pålidelig ledundersøgelse og klinisk vurdering kræver erfaring og træning på specialistniveau. Imidlertid kan diagnose- og behandlingstidspunktet fremskyndes væsentligt (gennemsnitlig ca. 2 måneder), således at flertallet får diagnosen inden 3 måneder efter sygdomsdebut. Dette forudsætter, at alle patienter med mere end 6 ugers varende ledhævelse straks henvises på mistænke om leddegigt til reumatologisk speciallæge, og at undersøgelsen hos speciallægen sker senest 3 måneder efter debut af ledgener.

De organisatoriske og økonomiske konsekvenser af tidlig visitation og diagnostik kan beregnes ud fra interventionens følgevirkninger. Disse udgøres af følgende: En mindre øgning i antallet af merhenviste på skønsmæssig ca. 2.000 ekstra henvisninger årligt, en mindre øgning i antallet af nydiagnosticerede leddegigtpatienter på ca. 90 patienter årligt samt ekstra ca. 2 måneders behandling af alle nydiagnosticerede patienter pga. fremskyndet behandlingstidspunkt.

Ulempen ved tidlig diagnostik er en risiko for overdiagnosticering med deraf følgende økonomiske konsekvenser og risiko for medicinbivirkninger på grund af unødigt behandling. Denne ulempe kan ikke specificeres talmæssigt, men andelen af overdiagnosticerede patienter forventes at være lav (ca. 5%).

Fra en patientsynsvinkel indebærer den øgede henvisningsaktivitet, at patienter med længerevarende ledhævelse, inklusive dem, der ikke har leddegigt, får afklaret deres sygdom ca. 2 måneder tidligere. For nydiagnosticerede leddegigtpatienter fremskyndes den relevante medicinske behandling med gennemsnitlig 2 måneder, og patienten kan forvente at opleve en tidligere og større bedring, og formentlig kan patienterne i langt højere grad end hidtil set opnå fuldstændig ro i leddegigten.

Ud fra ovennævnte skøn vedrørende følgevirkninger af tidlig visitation og diagnostik kan de økonomiske konsekvenser til denne nye aktivitet beregnes til meromkostninger på mellem 5,6-8,9 mio. kr. årligt. Hertil kommer en initial meromkostning på 1,5-4,6 mio. kr. på grund af fremskyndet behandlingstidspunkt. Desuden må der påregnes en meromkostning i forbindelse med information til almenpraktiserende læger om betydningen af tidlig diagnostik samt etablering af retningslinjer for tidlig henvisning (skønnet til ca. 4,5 mio. kr.). Organisatorisk forventes tidlig visitation, diagnostik og behandling at kræve i alt 10 årsværk, heri indgår 4 lægeårsværk og 1 sygeplejerskeårsværk, samt et initialt merforbrug på knap 3 årsværk, hvor der indgår 1,4 lægeårsværk og 0,3 sygeplejerskeårsværk.

Korte ventetider hos speciallæger og på sygehusambulatorier uafhængigt af geografiske forhold er for patientgruppen mistænkt for leddegigt afgørende for, at en tidlig behandlingsstrategi kan realiseres på landsplan.

Traditionelle og nye gigtmidler

Der er dokumentation for, at den traditionelle behandling med langsomtvirkende gigtmidler kan reducere sygdomsaktiviteten med mindst 20% hos 60-70% af patienterne. Enkelte præparater er endvidere i stand til at hæmme, men ikke forhindre ledskadeudviklingen. Effekten øges ved intensiv og konsekvent anvendelse. Langsomtvirkende antireumatika kan gives som enkeltstofbehandling, og for methotrexats vedkommende opnås øget effekt ved kombineret med et eller to af de øvrige antireumatika. Methotrexat er også det lægemiddel, hvor effekten gennemsnitlig opretholdes længst (>5 år), mens behandlingsperioden for de øvrige er mindre end det halve på grund af manglende effekt og/eller bivirkninger. Der er ofte behov for at supplere med smertelindrende medicin og eventuelt binyrebarkhormoner, især i perioder, hvor effekten af langsomtvirkende gigtmidler aftenes. Skønsmæssigt opnår omkring 10-20% af patienterne ud fra den aktuelle behandlingsstandard ikke en tilstrækkelig effekt af de langsomtvirkende gigtmidler. Generelt har resultaterne ved behandling af leddegigt dog hidtil været beskedne,

idet 60-90% af alle patienterne til trods for aktiv medicinsk behandling har fået fremadskridende permanente ledsykader med invalidering til følge.

De to nye lægemidler infliximab og etanercept, med fællesbetegnelsen TNF-alfa hæmmere, udmærker sig ved en kraftigere og hurtigere indtrædende effekt (efter 1-2 uger) end hidtil set med de traditionelle gigtmidler. Effekten af TNF-alfa hæmmere er primært dokumenteret hos den patientgruppe, hvor de traditionelle gigtmidler svigter. For infliximab, som p.t. er den eneste tilgængelige TNF-alfa hæmmer i Danmark, gælder, at behandlingens effekt kun er dokumenteret ved samtidig behandling med methotrexat. Hos patienter med svært aktiv og svært behandlelig leddegigt mindskes sygdomsaktiviteten betydeligt, og som noget hidtil ukendt ses en opbremsning eller helt ophør af ledsykadeudviklingen.

Der er ikke udført tilstrækkelige, sammenlignende undersøgelser mellem nye og traditionelle gigtmidler. Således er der kun udført én undersøgelse, hvor TNF-alfa hæmmeren etanercept havde en tidligere indsættende effekt, en lidt stærkere hæmning af ledsykadeudviklingen og færre bivirkninger end methotrexat. På kort sigt har behandling med begge TNF-alfa hæmmere vist sig ikke at være forbundet med flere bivirkninger end langsomtvirkende gigtmidler.

Behandlingen med den nye medicin foregår ved indgift af midlet enten i en blodåre (infiximab) eller ved indsprøjtning under huden (etanercept). Mens patienten – efter en kort oplæring – selv kan indsprøjte etanercept, skal indgift af infliximab altid foregå under observation, hvilket kræver ca. 4 timers ophold på en sygehusafdeling eller et ambulatorium.

Traditionelt foregår den medikamentelle gigtbehandling hos reumatologiske speciallæger, enten i praksis eller på landets reumatologiske afdelinger, og flere steder indgår den praktiserende læge specielt i den laboriemæssige kontrol af behandlingen. Lokale samarbejdsaftaler om patientforløb findes mange steder i landet, men generelt eksisterer der ikke et formaliseret samarbejde mellem primær- og sekundærsektor.

De amtskommunale meromkostninger til behandling af leddegigt, hvor omkostningerne til patientgruppen er sammenlignet med en aldersvarende kontrolgruppe, er opgjort til omkring 278 mio. kr. årligt. Dette tal kan dog ikke betragtes som et entydigt bud på meromkostningerne, men snarere en minimumsangivelse, blandt andet fordi en række væsentlige omkostningsparametre ikke har kunnet inddrages i beregningerne.

For behandling med TNF-alfa hæmmere er omkostninger opgjort afhængigt af valg af nedenfor nævnte behandlingsmodeller: Meromkostninger ved behandlingsmodel B (en mere udbredt anvendelse) skønnes over en femårig periode at øges fra 136 mio. kr. til 505 mio. kr. årligt ved anvendelse af infliximab, og fra 169 mio. kr. til 942 mio. kr. årligt ved anvendelse af etanercept. De tilsvarende skønnede meromkostninger ved behandlingsmodel C (en mere begrænset anvendelse) øges over en femårig periode fra 57 mio. kr. til 126

mio. kr. årligt ved anvendelse af infliximab, og fra 71 mio. kr. til 240 mio. kr. årligt ved anvendelse af etanercept. De forventelige besparelser på grund af reduceret behov for anden medicinsk behandling, fysioterapi, ergoterapi og kirurgisk behandling samt sociale ydelser og produktionstab kan endnu ikke vurderes og er derfor ikke modregnet eller beskrevet.

Sammenstilling af tre mulige behandlingsmodeller

Ud fra et ønske om at sammenligne mulige alternative strategier for anvendelse af TNF-alfa hæmmere er der i de foregående kapitler arbejdet med tre behandlingsmodeller. I modellerne indgår desuden valg af tidlig visitation og diagnostik: Model A repræsenterer den nuværende usystematiske visitationspraksis, med ventetider på speciallægeundersøgelse, som varierer fra amt til amt. Model B og C forudsætter, at tidlig visitation og diagnostik etableres generelt, men omkostninger hertil er ikke indregnet direkte i modellerne.

Vedrørende anvendelse af TNF-alfa hæmmere i modellerne gælder følgende:

- Model A repræsenterer den traditionelle behandling, her kaldet *“sekvensbehandling med traditionelle gigtmidler”*. Denne model er ikke længere virkelighedstro, idet de TNF-alfa hæmmende lægemidler siden 2000, er taget i brug flere steder. Modellen er her brugt som udgangspunkt for sammenligninger med model B og C.

Model B og C repræsenterer to forskellige scenarier vedrørende konsekvenser og omkostninger ved en udstrakt eller mere begrænset anvendelse af de nye biologiske lægemidler.

- Model B beskriver således anvendelse af de TNF-alfa hæmmende lægemidler til *alle nydiagnosticerede* (skønnet 1.700 nye patienter årligt og *10-20% af de øvrige patienter¹ med behandlingssvigt² af traditionelle gigtmidler* (skønnet 1.600-3.300 patienter over en femårig periode). Dette skøn er ekskl. de nydiagnosticerede, dvs. de 1.700 årligt). Når de nydiagnosticerede medregnes vil ialt *10.100-11.800* patienter være kandidater til TNF-alfa hæmmerbehandling over en 5-årig periode.

- Model C beskriver en situation, hvor TNF-alfa hæmmere kun anvendes til *de leddegigtpatienter, der har behandlingssvigt² af traditionelle gigtmidler*, skønsmæssigt 10% af patienterne diagnosticeret ved tidlig visitation og diagnostik og 10-20% af de øvrige patienter³, hvilket i alt skønnes at være *1.800-3.400⁴* patienter over en femårig periode.

1 Andelen af patienter med behov for TNF-alfa hæmmere antages at kunne beregnes på basis af antallet af patienter, der behandles i reumatologisk speciallægergi, idet behandling med langsomtvirkende gigtmidler helt overvejende varetages her.

2 Definitionen af behandlingssvigt beskrives i bilag 5.

3 10-20% af (18.000-1.700) patienter er 1.630-3.260 patienter.

4 10-20% af (18.000-1.700) patienter + 10% af 1.700 patienter = 1.800-3.430 patienter.

Konsekvens af modellerne vedrørende TNF-alfahæmmere

| | Model A | Model B | Model C |
|---------------------------------|--|--|--|
| Bivirkninger og risikovurdering | Kendte og generende bivirkninger, sjældent alvorlige bivirkninger | Ingen kendte bivirkninger undtagen sjældent, men alvorlig allergisk reaktion over for infliximab. Mistanke om øget risiko for: Tuberkulose, knoglemarvshæmning, udløsning af bindevævssygdom, dissemineret sclerose og teoretisk øget risiko for kræft | Ingen kendte bivirkninger undtagen sjældent, men alvorlig allergisk reaktion over for infliximab. Mistanke om øget risiko for: Tuberkulose, knoglemarvshæmning, udløsning af bindevævssygdom, dissemineret sclerose og teoretisk øget risiko for kræft |
| Patienthensyn | Forspildte behandlingsmuligheder og dårlig livskvalitet uden brug af ny medicin | Bedre behandling, dog kræver infliximabobservation på specialafdeling i forbindelse med infusioner | Bedre behandling, dog kræver infliximabobservation på specialafdeling i forbindelse med infusioner |
| Merforbrug af personale | | Læger + sygpl. + sekr., i alt ved brug af infliximab: 1. år: 34 årsværk 5. år: 122 årsværk Sygeplejersker i alt ved brug af etanercept: 1. år: 4 årsværk 5. år: 6 årsværk | Læger + sygpl. + sekr., i alt ved brug af infliximab: 1. år: 14 årsværk 5. år: 30 årsværk Sygeplejersker i alt ved brug af etanercept: 1. år: 2 årsværk 5. år: 1 årsværk |
| Årlige meromkostninger | Fortsat store samfundsmæssige omkostninger til medicamentel behandling, indlæggelser inkl. kirurgiske operationer, rehabilitering, tabt arbejdsfortjeneste mv. | Medicin og ekstra personale ved brug af infliximab: 1. år: 136 mio.kr. 5. år: 505 mio.kr. Ved brug af etanercept: 1. år: 169 mio. kr. 5. år: 942 mio. kr. | Medicin og ekstra personale ved brug af infliximab: 1. år: 57 mio.kr. 5. år: 126 mio.kr. Ved brug af etanercept: 1. år: 71 mio. kr. 5. år: 240 mio. kr. |
| Mulige besparelser | Uændrede omkostninger | Sandsynligvis reduceret behov for - Anden medicin - Reumakirurgi - Fysio- og ergoterapi - Sociale ydelser | Sandsynligvis reduceret behov for - Anden medicin - Reumakirurgi - Fysio- og ergoterapi - Sociale ydelser |

Konklusion og anbefalinger vedrørende modellerne og tidlig visitation og diagnostik

Der er evidens for, at tidlig behandling, helst inden for de første 3-4 måneder, forbedrer behandlingsresultatet væsentligt. Tidlig behandling forudsætter tidlig diagnose. Tidlig diagnose kan opnås ved følgende: Patienter, der henvender sig til den praktiserende læge med ledhævelse, gives automatisk en tid til kontrol efter 6 uger; ved vedvarende ledhævelse henvises straks til reumatologisk speciallæge; senest 3 måneder efter debut af vedvarende ledhævelse vurderes patienten ved reumatologisk speciallæge.

Langsomtvirkende gigtmidler har en betydelig behandlingseffekt på de fleste leddegigtpatienter. Intensiv og konsekvent anvendelse af langsomtvirkende antireumatika øger behandlingseffekten. Generelt har behandlingsresultaterne

ved leddegigt dog været beskedne, idet 60-90% af patienterne på trods af disse behandlinger har fået fremadskridende permanente ledskeer. En mindre gruppe på 10-20% har behandlingssvigt af langsomtvirkende gigtmidler. Hos denne patientgruppe har TNF-alfa hæmmere en stor fordelingsfordel.

Ud fra en helhedsvurdering, der ud over evidensen for en behandlingsmæssig effekt også tager ulemper og ressourcemæssige aspekter i betragtning, anbefaler projektgruppen model C, hvilket ligeledes er i overensstemmelse med internationale rekommandationer. Samtidig fremhæves det, at indikationsgrundlaget anbefales revurderet i løbet af 2-3 år på grund af den meget hastige og meget lovende udvikling på området.

Projektgruppen anbefaler i øvrigt, at den praktiske gennemførelse af behandling med TNF-alfa hæmmere på nuværende tidspunkt centraliseres til én reumatologisk specialafdeling i hvert amt af følgende grunde:

- Centralisering medfører hurtigere opnåelse af et sikkert erfaringsgrundlag og optimal udnyttelse af medicinen regionalt og nationalt.
- Centralisering øger sikkerheden, idet de reumatologiske specialafdelinger oftest har døgndækkende lægeberedskab.
- Centralisering sikrer mod indikationsskred.
- Centralisering muliggør rationel drift og optimal udnyttelse af personaleressourcer.
- Infusionsbehandlinger er en sygehusopgave.

Fremtidsperspektiver

TNF-alfa hæmmende midler repræsenterer et gennembrud i behandlingen af patienter med leddegigt. Disse stoffer har ikke alene en kraftigt sygdomsdæmpende effekt, men har tillige en hidtil uset hæmmende virkning på den umærkelige fremadskridende nedbrydning af leddene. I de kommende år vil der blive indhøstet betydelig mere viden på området, såvel vedrørende effekten af stofferne sammenlignet med de velkendte lægemidler som vedrørende eventuelle langtidsbivirkninger.

Der er således igangværende studier i Europa⁵, hvor infliximab sammenlignes med effekten af methotrexat ved tidlig leddegigt, samt studier, hvor etanercept i kombination med et andet nyt biologisk lægemiddel, rekombinant IL-1-receptor antagonist proteinet (anakinra), sammenlignes med stofferne enkeltvis og med uvirksom medicin ved aktiv leddegigt. Herudover sammenlignes etanercept med methotrexat ved aktiv leddegigt. Et nyt TNF-alfa antistof (adalumimab) afprøves ved tidlig leddegigt og sammenlignes med methotrexat. Anakinra er markedsført til behandling af leddegigt i Danmark (august 2002), og adalumimab er indsendt til såvel europæiske

5 ESCIST, Eular's (European league against rheumatism) Newsletter, vol 1, no 2, 2001.

som amerikanske sundhedsmyndigheder med henblik på registrering til behandling af leddegigt. Herudover er flere andre biologiske lægemidler under afprøvning.

Det er for tidligt at afgøre, om behandling med TNF-alfa hæmmere i fremtiden vil inkludere flere patienter, end denne rapport anbefaler. De hidtidige studier har fortrinsvis været baseret på lægemidlernes anvendelse hos svært behandlelige patienter, hvor de har kunnet minimere de fysiske og psykiske følger af leddegigten betydeligt. Fremtidige undersøgelser må afklare, hvorvidt stofferne på lang sigt har en acceptabel bivirkningsprofil, og hvorvidt de har en større behandlingsfordel frem for langsomtvirkende gigtmidler i en bredere patientgruppe eller tidligere i forløbet. Inden for de kommende 2-3 år vil der foreligge viden om disse aspekter.

Forslag vedrørende evaluering af tidlig visitation og diagnostik samt anvendelse af nye lægemidler

De i rapporten beskrevne udviklingstræk, organisationsmuligheder og konsekvenser lægger op til, at den videre udvikling på leddegigtområdet bør følges tæt. En etablering af en landsdækkende klinisk database vil tilvejebringe et vigtigt instrument hertil. Som et supplerende tiltag vil det være relevant, inden for en tidsramme på 2-3 år, at iværksætte en opfølgende evaluering. Evalueringen skal belyse, i hvilken udstrækning rapportens resultater og anbefalinger er blevet nyttiggjort. Det er hensigtsmæssigt allerede på nuværende tidspunkt at pege på områder, der kan være genstand for en evaluering.

Her vil den fremtidige udvikling vedrørende tidlig visitation og diagnostik af leddegigt være et vigtigt felt. Som oplagte fokuspunkter, hvor evt. betydningen af geografiske forhold vurderes, kan nævnes overholdelse af anbefalede tidsfrister for: undersøgelse hos praktiserende læge, henvisning til speciallæge, undersøgelse hos speciallæge.

Hvad angår selve behandlingen af leddegigt, er det selvsagt, at der bør følges op på evidens og prisudvikling inden for nye lægemidler. Hertil kommer en belysning af, hvilke af de i rapporten beskrevne behandlingsmodeller der er blevet realiseret og hvor. De anvendte modeller kan evalueres mht. ændringer i patientantal, lægemiddelforbrug, omkostninger, personaleforbrug, virkning af stofferne og eventuel indikationsskred. Også patienternes egen oplevelse af eventuel ændret behandlingssituation og -forløb bør indgå. Endelig ville det være interessant at se tilbage på, hvorvidt tidlig diagnostik og nye lægemidler har haft indflydelse på strukturelle og samarbejds-mæssige forhold inden for behandlergruppen ved leddegigt.

Foruden medikamentel behandling findes der en række andre metoder til behandling af leddegigt.

Reumakirurgi foretages for at bevare patientens funktionsniveau inden funktionstab bliver for stort. Indikationen er først og fremmest smertelindring, dernæst rekonstruktion af deformitet eller instabilitet og endelig kosmetisk. *Fysioterapi og ergoterapi* forsøger på forskellig vis at minimere generne fra leddegigt ved at forebygge og afhjælpe uhensigtsmæssige fysiske/psykiske belastninger samt ved at vedligeholde eller genoptræne bevægeapparatet. *Psykologisk behandling og patientundervisning* kan begge være medvirkende til at hjælpe patienten med bedre at leve med sin sygdom og øge den enkelte patients viden om sin sygdom.

Ikke-medikamentel behandling – status over evidens for effekt

8 Reumakirurgi

Denne gennemgang af de reumakirurgiske indgreb tager udgangspunkt i en rapport om kirurgisk behandling af reumatiske sygdomme, der udkom i 1998 fra det svenske MTV-institut (1). Af denne rapport fremgår det, at der i Sverige er ca. 60.000 patienter med betændelsesprægede ledsygdomme, hvoraf 12.000-15.000 patienter har så svær sygdom, at kirurgiske indgreb kommer på tale. Det drejer sig om 3.000-4.000 patienter årligt. Hos 40% drejer det sig om håndkirurgiske indgreb, næsthypigst er indgreb på hofter og knæ. Der foreligger ikke en tilsvarende opgørelse i Danmark. Der er derfor suppleret med danske erfaringer og opdateret med den videnskabelige dokumentation, der fortsat udelukkende er baseret på retrospektive undersøgelser.

De reumakirurgiske indgreb kan inddeles i fjernelse af ledhinde i ledhulen (synovektomi), fjernelse af ledender (artroplastik), stivgøring af led (artrodese) og ledudskiftning (alloplastik) samt andre operationer.

8.1 Effekt af kirurgisk behandling

Synovektomi

Kirurgisk fjernelse af den betændte slimhinde (synovektomi) forekommer umiddelbart rationelt, idet det teoretisk standser sygdomsaktiviteten i leddet. Imidlertid vil ledhinden i løbet af 1-2 mdr. blive gendannet og efter 1 år atter være betændt (2) 2c. Dette fund er i overensstemmelse med, at man i adskillige undersøgelser har vist, at kirurgisk fjernelse af ledhinden ikke standser sygdomsaktiviteten eller den røntgenpåviselige ledskade (3) 4. Trods dette lindrer operationen smerterne hos ca. 80% af patienterne i flere år. Enkelte undersøgelser har vist, at effekten, hvad angår smerter, ledhævelse og røntgenpåviselige øgede ledforandringer, er størst, når operationen foretages tidligt i forløbet (4) 3b; (5) 3b. Principielt kan operationen foretages i alle syge led, men behandlingseffekten varierer meget. Bedst resultater ses i de led, hvor ledhinden er lettest at fjerne. Det gælder skulderled, albueled, håndled og knæled. Specielt i albue- og håndled er indgrebet ofte kombineret med en samtidig fjernelse af ledhovedet på den ene af de to underarmsknogler, hvorved bevægeligheden – specielt rotationen i håndleddet – forbedres, og samtidig forebygges skader på strækkesenerne i håndleddet. Efter 10-12 år angiver 70-80% af patienter at være tilfredse med behandlingsresultatet trods betydelige røntgenpåviselige ledforandringer (6) 3b.

Synovektomi kan foretages enten ved operativ åbning af leddet eller via kikkertudstyr (artroskopisk). Der er minimale gener ved den artroskopiske teknik, idet patienterne kan udskrives samme dag og ofte kun har beskedne smerter og stort set ingen bevægeindskrænkninger (7) 3b; (8) 2b; (9) 3b; (10) 3b.

Effekten af artroskopisk synovektomi er imidlertid ofte særdeles begrænset, idet hurtigt recidiv af smerter og hævelse ses hos op til 50% efter 1-2 år, mens den åbne synovektomi i de fleste undersøgelser viser en klinisk effekt hos 80-90% af tilfældene efter 4-5 år (3) 4. En af fordelene ved åben frem for artroskopisk synovektomi er muligheden for at kombinere synovektomien med øvrige indgreb. De kombinerede indgreb anvendes hyppigt på håndled og fingerniveau.

Ved fremkomsten af mere potente depotbinyrebarkhormoner til indsprøjtning i leddet er behovet for tidlig synovektomi væsentligt reduceret, og i dag er der kun indikation for tidlig synovektomi, når 2-3 binyrebarkhormonindsprøjtninger ikke har haft effekt. Hyppigheden af sen synovektomi er ligeledes aftaget, primært på grund af den øgede anvendelse af kunstige led (11) 2c. Synovektomi forudgået af kemisk ætsning (indsprøjtning med osmiumsyre eller radioaktivt materiale) af ledhinden har vist bedre effekt end synovektomi alene (12) 2c.

Artroplastik

Artroplastik kan foretages som simpel fjernelse af ledender eller hyppigere med interposition af ledkapsel eller sener. Generelt er indikationen for at foretage artroplastik reduceret i takt med udviklingen af alloplastik (kunstige led). Fordelen ved artroplastik er, at man undgår indsættelse af fremmedlegeme og dermed den forøgede risiko for dyb infektion og løsning af protesedele. Ulempen er, at det operative resultat generelt er mere usikkert end ved alloplastik, og at artroplastik i flere led medfører en betydelig knogledefekt med tiltagende instabilitet (13) 3b.

På hænderne foretages artroplastik i fingrenes grundled, hvor leddestruktioner og deformiteter medfører smerter og funktionsindskrænkning (14) 4. Trods betydelig strækkedefekt i grundleddene er der god smertelindring og patienttilfredshed (15) 3b; (16) 3b. Anvendelse af silicospacer er en mellemting mellem artroplastik og alloplastik. Formålet med indsættelse af siliconeimplantater er, at der sikres en vis afstand imellem de forkortede ledender, således at hånden længde bevares. Der dannes en fibrøs hinde i de første måneder omkring siliconeimplantaterne, som efterfølgende sikrer en tilstrækkelig stabilitet over leddene og samtidig tillader bevægelighed. Der findes en række retrospektive studier, som dokumenterer god smertelindring, acceptabelt kosmetisk resultat og en acceptabel bevægelighed, som dog gradvis aftager. Ofte kan man flytte bevægeudslag fra et mindre funktionelt område med kraftig strækkedefekt til et område, hvor hånden bedre kan åbnes og dermed forbedre funktionen (17) 3b; (18) 3b; (19) 3b. Ved langtidsstudier er det påvist, at siliconeimplantaterne ofte knækker og medfører en vis grad af betændelse omkring siliconen, som kan medføre knogledestruktion (20) 3b.

Interpositionsartroplastik af albue medfører ofte en betydelig fremadskridende knogledestruktion med tiltagende instabilitet i albuen. De fleste betragter derfor dette indgreb som sidste udvej efter mislykket alloplastikoperation i albuen (13) 3b.

Forfodssmerter er et hyppigt problem allerede tidligt i forløbet hos leddegigt-patienter. Leddegigten forårsager her på grund af ødelagte ledbånd i tågrundledene typisk opad forskydning og/eller udad drejning af tærerne. Når forfodssmerterne ikke kan afhjælpes med aflastende indlæg i skoene, eller såfremt ledskaerne har deformeret fødderne, således at enten gangfunktionen er hæmmet, eller anvendelse af almindelige sko er umuliggjort, får de fleste patienter udført artroplastisk operation på forfoden. En operativ korrektion medfører en betydelig smertelindring, men også en lidt kortere fod (21) 4; (22) 3b; (23) 3b; (24) 3b; (25) 3b. I de tidlige tilfælde, hvor der er bevaret grundled, kan man foretage en særlig ledbevarende operation, hvorved trykket på tågrundledet reduceres. Hermed opnås smertelindring på samme niveau som efter artroplastik (26) 3b; (27) 3b. På storetåens grundled kan der ligeledes foretages fjernelse af grundled. Operationen medfører en forkortning af storetåen, men giver smertelindring i 80-90% af tilfældene (28) 3b.

Artrodeser

Ligesom artroplastikker er artrodeser (stivgøring af leddene) på retur på grund af udviklingen af mere velfungerende kunstige led. Der er dog fortsat god indikation for artrodese i håndled og tommelens grundled samt i fodled, bagfod og storetåens grundled.

Total håndledsartrodese anses for en sikker og varig metode til effektiv smertereduktion ved smerter i håndledet på grund af ledskaer, og indgrebet forhindrer, at yderligere skader udvikles (29) 3b. Den mest anvendte operationsteknik er Mannerfeldts teknik (30) 3b; (31) 3b; (32) 3b; (33) 3b, som anvender en metode med pind-fiksation af håndroden og håndledet, således at gipsbandagering eller tilsvarende ikke er nødvendig. Andre lignende metoder er også beskrevet (34) 3b; (35) 3b; (36) 3b; (37) 3b.

I de senere år har man forsøgt fiksation med skinner og skruer ved håndledsartrodese hos leddegigtpatienter (38) 3b; (39) 2c; (40) 4; (41) 3b; (42) 3b; (43) 2c. Stivgørelsen lykkes uanset metode hos næsten 100% (Rehak 2000: 96-97%; Pech 1996: 100%; Mikkelsen 1980: 100%; Skak 1982: 100%; Zenz 1999: 96 %; Vahvanen 1984: 100%; Christodoulou 1999: 82%; Millender 1973 og 1978: hhv 97 og 95%). En neutral håndledsstilling er hensigtsmæssig. Let udadretning er funktionelt en fordel, mens indadretning og større opadbøjning skal undgås (30) 3b; (32) 3b; (38) 3b; (44) 3b. Håndledsartrodese i god stilling er funktionelt acceptabel for patienterne, selv når det er udført på begge sider (44) 3b; (45) 3b. Det anbefales almindeligvis at fjerne ledhovedet af spolebenet ved håndledsartrodese (30) 3b; (36) 3b; (41) 3b; (46) 3b, i modsætning til, hvad der anbefales ved gigt efter traumer eller slidgigt. Der foreligger enkelte sammenlignende studier, men ingen er prospektive eller randomiserede. På hånden anvendes artrodese i tommelens grundled, som regnes for en sikker metode med et godt funktionelt resultat (17) 3b; (47) 3b.

Artrrodese i bagfoden består i stivgøring af leddene i fodrodsknoglerne. Indgrebet anvendes ved smertefulde fejlstillinger i bagfoden, typisk betinget af øget knækfoddannelse på grund af insufficiens af tibialis posterior (dyb lægmuskel). Selvom der ikke altid opnås knogleopheling af artrosen medfører indgrebet smertefrihed i 85-90% af tilfældene (48) 3b. Artrrodese i fodleddet anses for at være det primære indgreb ved smerter og knogledestruktion i fodleddet. Indgrebet kan foretages som et kombineret artroskopisk og åbent indgreb med skruefixation. Fodleddet skal placeres i neutral fleksion/ekstensionsstilling og med let udadrotation. Artrrodese i fodleddet kan medføre overbelastning af leddene i bagfod og mellemfod. Ofte kombineres forfodsartroplastik i de 4 små grundled med artrrodeseoperation i storetåens grundled. Fordelen skulle være et mere stabilt grundled og dermed en mere sikker gangafvikling og bedre balance.

Alloplastik

Erfaringerne med alloplastikker, hvor leddet udskiftes med et kunstigt led, som enten er fikseret med knoglecement eller ved knogleindvækst, rækker nu godt 30 år tilbage. De tidligste resultater stammer fra hofteled og dernæst fra knæled. Efterfølgende er der også udviklet velfungerende skulder- og albuealloplastikker, mens alloplastik i håndled og fodled fortsat må anses for at være eksperimentelt.

Alloplastik i hofteleddet er en af de bedst dokumenterede ortopædkirurgiske operationer. I det svenske hofteregister kan det konstateres, at proteseoverlevelsen er over 95% efter 10 år og over 90% efter 15 år (49)4. Der er en betydelig aldersvariation. Den dårligste proteseoverlevelse findes hos mænd under 50 år. Der er ingen væsentlig forskel, når man sammenligner patienter med leddegigt og slidgigt. Gennem de sidste 10-15 år er cementeringsteknikkerne blevet væsentligt forbedret, og det kan konstateres, at den største proteseoverlevelse findes med cementerede proteser med moderne cementeringsteknik. Der foregår fortsat en betydelig udvikling af de ucementerede proteser, specielt synes udviklingen af såkaldt hydroxyapatit coatede proteser, der stimulerer knogleindvækst, at være lovende. Hos patienter med leddegigt må den cementerede teknik fortsat være det foretrukne, bl.a. på grund af en forringet knoglekvalitet betinget af sygdommens generelle karakter og den medicinske behandling. Komplikationerne efter hofteprotesekirurgi er først og fremmest dyb teseinfektion. Dette ses hyppigere hos patienter med leddegigt end hos slidgigtpatienter, og dette kan tilskrives leddegigtpatienternes relativt dårlige immunologiske status (49)4. Øvrige komplikationer er proteseløsning. De sene komplikationer i form af proteseløsning skyldes primært tiltagende knogledestruktion betinget af mikrobevægelser og plastiksidd.

I knæleddet er alloplastik ligeledes velafprøvet og veldokumenteret. Generelt er proteseoverlevelsen i form af antallet af revisioner en anelse længere end for hofteprotesers vedkommende, derimod er det kliniske resultat lidt ringere end ved hoftealloplastik (50)4. Komplikationerne ved knæalloplastik er dyb pro-

teseinfektion, som ligeledes her er 2-3 gange hyppigere ved leddegigtpatienter end ved slidgigtpatienter. Langstemmede protesekomponenter øger infektionsrisikoen. Profylaktisk antibiotikabehandling sammen med operation under strengt sterile betingelser kan sammen med hurtig behandling af bensår og fodproblemer medføre, at infektionsfrekvensen kan komme under 1% (51) 3b.

Fodledsproteser er fortsat under udvikling, men stadig på eksperimentelt niveau. Den store fordel ved alloplastik frem for artrrodese er den bevarede bevægelighed i fodleddet, som er af stor betydning for gangfunktionen (52) 3b; (53) 3b; (54) 3b. I fodleddet er der ingen sikker sammenhæng mellem de røntgenpåviselige fund med klart løse proteser og det kliniske resultat, som ofte er væsentligt bedre, end det røntgenfundet viser.

Til trods for, at håndledsartrodese må anses for en sikker vinder i den kirurgiske behandling af det smertefulde, deformerede reumatiske håndled, har man i de sidste 3 årtier udført gentagne forsøg på at finde frem til et anvendelig kunstigt håndled. Det første koncept, der vandt større udbredelse, var Swanssons siliconspace (55) 3b. Det drejer sig om et bøjeligt, ikke fikseret enkeltimplantat. Korttidsresultaterne syntes lovende, men langtidsopgørelser med observationstider på 5 år eller mere afslørede protesebrud i de fleste materialer på 22-25%, men helt op til 52% er beskrevet (56) 3b. Oftest nødvendiggør protesebrud reoperation. Dertil kommer problemer med siliconebettinget ledhindeirritation i op til 30%. De fleste forfattere angiver, at langtidsresultaterne er skuffende, og at man skal være varsom med indsættelse af siliconspace i håndledet. Siliconspace kan således på ingen måde anses for at have erstattet håndledsartrodese, men må anses som et supplement, der er anvendeligt hos et lille antal patienter. Et antal 2-komponentproteser er blevet udviklet, både til cementeret og til ikke-cementeret forankring. Indtil nu har revisions- og komplikationsraten – herunder løsningsfrekvensen – af disse alloplastikker i flere opgørelser vist sig at være betydelig højere, end hvad man kender fra hofte-, knæ-, skulderalloplastikker (57) 3b; (58) 3b; (59) 3b; (60) 3b; (61) 3b; (62) 3b. Et materiale frembyder dog resultater, der er på højde med resultaterne i andre led: proteseoverlevelse på 97% efter 5 år og 93% efter 12 år (6% revision i det samlede materiale med en gennemsnitsobservationstid på 9 år).

De tidligste albueproteser var hængselproteser, som initialt gav god smertelindring, men på langt sigt stor hyppighed af løsning, hvorfor denne protese type er forladt. Der er nu udviklet modificerede hængselproteser, som synes at have løst disse problemer, men her mangler til gengæld langtids erfaringer. Endelig findes der ikke-sammensatte proteser. Teoretisk er risikoen for proteseløsning derved yderligere formindsket, mens der til gengæld er en ikke ubetydelig risiko for dislokation af protesen eller fejlstilling. Der foreligger ikke sammenlignende undersøgelser mellem de 2 protese typer, men på baggrund af en række retrospektive case-kontrolstudier synes resultaterne sammenlignelige, hvad angår revisionshyppighed (63) 2c; (64) 3b; (65) 3b; (66) 3b.

Alloplastik i albuen medfører en sikker smertelindring hos mindst 95% af patienterne, og albuebøjning forbedres ofte 15-20 grader, mens albuestræk sjældent forbedres signifikant. Hyppigheden af komplikationer efter albuealloplastik er større end for andre alloplastikoperationer og er primært relateret til dybe proteeseinfektioner og nervepåvirkning, som oftest er forbigående.

Flere faktorer har afgørende indflydelse på resultatet efter protesekirurgi i skulderleddet. Korrekt protesepacering, funktionen af skuldermuskulaturen og den postoperative genoptræning er de væsentligste faktorer for et godt resultat. Muskulatur og sener er oftest involveret i den inflammatoriske proces i skulderleddet, der medfører en udtynding og i mere fremskredne tilfælde ofte omfattende muskel- og senesprængning (rotator cuff læsion) (67) 4. I disse tilfælde kan man ikke undgå en oprykning af ledhovedet, når skuldermusklen aktiveres. Dette vil medføre en øget og asymmetrisk belastning af ledskålskomponenten. Samtidig vil den generelle knogleudtynding, der er kendetegnet ved leddegigt, medføre øget risiko for løshed (68) 3b. Da der samtidig foreligger en række sammenlignende undersøgelser mellem delvis- og total alloplastik, hvor der ikke kan konstateres forskelle i smertelindring og bevægelseslag, anbefales det nu at undlade at anvende ledskålskomponent hos patienter med leddegigt. Undtagelse herfra gælder yngre patienter med god knoglekvalitet og intakt rotator cuff (69) 4. Den teoretiske ulempe ved at undlade ledskålskomponent er et øget slid på ledhulen. Den helt overvejende gevinst ved protesekirurgi i skulderen er smertelindring, hvorimod forbedringen i bevægeligheden er mindre forudsigelig. Dette forhold medfører, at alloplastikkirurgi i skulderen hos patienter med beskedne smerter er relativt kontraindiceret. De senere år er der introduceret proteser, der i teorien skulle kunne kompensere for en ødelagt skulderledskapsel. Der foreligger dog endnu ikke sammenlignende undersøgelser, der retfærdiggør en øget anvendelse af disse nye protesetyper (70) 3b. Komplikationerne efter protesekirurgi i skulderen er generelt lavere, end det ses i albueleddet. Infektion er sjældent forekommende, typisk under 0,5%. Øvrige komplikationer er løsning af protesen, brud på overarmsknoglen under protesestemmet, og at protesen går af led (71) 4.

Foruden silicospacere, som er omtalt under artroplastik, er der udviklet egentlige 2-komponentproteser til fingrenes grundled. Komplikationer omfatter proteseløsning i 17-18%, ekstra knoglenydannelse i ca. 25% og svigt af protese eller protesebud i op til 39% (72) 3b. Da løsning og knoglenydannelse er knyttet til cementering og plastikslid, er der fremstillet proteser af nye materialer og til ucementeret brug, men værdien af disse er ikke klinisk dokumenteret. Et enkelt studie har dog vist en proteseoverlevelse på 80% efter 12 års follow-up ved anvendelse af en kulfiberprotese (73) 3b.

Andre operationer

Forandringer i halsrygsøjlen ved leddegigt er hyppigt forekommende. Hos patienter med over 20 års sygdom er der ved obduktionsundersøgelser fundet forandringer hos 80%. Forandringer imellem de 2 øverste halshvirvler forekommer hos 32% ifølge en metaanalyse (74) 4. Forandringer i halshvirvelsøj-

len medfører smerter, og ved fremskredne forandringer er der risiko for tryk på rygmarven, såkaldt myelopati, hvilket kan medføre forskellige grader af lammelser og føleforstyrrelser i arme og ben. Ubehandlet vil der hos de fleste patienter, med tegn på tryk på rygmarven, ske et fremadskridende tab af gangfunktion, og blandt 21 patienter, der blev fulgt uden operation, blev alle sengeliggende inden for 3 år (75) 4. I en anden undersøgelse udviklede patienterne tegn på rygmarvspåvirkning (76) 3b. Ved operationen stabiliseres nakkehvirvlerne i forhold til hinanden, ved at man fremprovokerer en sammenvoksning imellem de 2 øverste nakkehvirvler. Sammenvoksningen kan eventuelt udvides til at medinddrage den nederste del af kraniet. Der foreligger udelukkende retrospektive opgørelser over de kirurgiske resultater. Dødeligheden er hyppigst omkring 5%, men varierer fra 0-18%. Generelt gælder det, at bedring af patientens tilstand, målt ved funktionsniveau, somatisk eller social invaliditet og livskvalitet, er størst for de i forvejen bedre fungerende patienter, mens de dårligst fungerende patienter har beskeden eller ingen bedring og hyppigere komplikationer.

8.2 Sammenfatning

Generelt har ledhindejernelse ved leddegigt en god klinisk effekt, som aftager gradvist inden for de første 5 år. Der er intet videnskabeligt holddepunkt for, at ledhindejernelse (synovektomi) har helbredende effekt ved leddegigt. Synovektomi anbefales i tidlige faser af sygdommen, hvor der ikke er røntgenpåviselige forandringer, og såfremt der ikke er effekt af 2-3 steroidinjektioner (C).

Indgrebet bør om muligt foretages artroskopisk med kikkerteknik. I sene tilfælde med røntgenpåviselig knogledstruktion må indikationen for synovektomi opvejes mod ledudskiftningalloplastik (ledudskiftning), hvis smertelindrende funktionsforbedrende effekt er betydelig mere forudsigelig end synovektomien. Det må overvejes at kombinere synovektomien med en forudgående kemisk/radioaktiv synovektomi. I en række tilfælde bør synovektomien ligeledes kombineres med andre indgreb i form af korrektion af sener samt fjernelse af knogleender for at bedre bevægeligheden (C).

Fjernelse af ledender (artroplastik) anvendes typisk som interpositionsartroplastik på de 4 små fingres grundled. Som interposition anvendes enten ledkapsel/senevæv eller siliconeimplantater. Sempel artroplastik med fjernelse af hele eller dele af leddet kan med godt resultat foretages på foden svarende til tæernes grundled. I de øvrige led er artroplastikken stort set forladt til fordel for alloplastik, men kan fortsat anvendes ved revision af inficerede proteser (C).

Stivgøringsoperationer (artrodese) må fortsat anses som første valg ved svære destruktionsforandringer i håndled og fodled samt tommelens grundled (C).

Kunstige led (alloplastikker) kan med betydelig sikkerhed og godt resultat foretages i hofte- og knæled, skulder- og albueled. Alloplastikker i håndled og fodled må fortsat betegnes som eksperimentel (C).

Litteratur

- 1 Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU). Reumatiska sjukdomar - kirurgisk behandling. Stockholm, SBU; 1998. SBU rapport 136
- 2 Paus AC, Forre O, Pahle JA, Refsum S, Mellbye O. A prospective clinical five year follow up study after open synovectomy of the knee joint in patients with chronic inflammatory joint disease. The prognostic power of clinical, arthroscopic, histologic and immunohistologic variables. Scand J Rheumatol 1992; 21(5):248-253.
- 3 Lassen CF, Jensen CM, Tørholm C, Krohn LM, Pelck R. [Synovectomy in rheumatoid arthritis]. Ugeskr Læger 1995; 157(23):3311-3314.
- 4 Adolfsson L, Frisen M. Arthroscopic synovectomy of the rheumatoid wrist. A 3.8 year follow-up. J Hand Surg [Br] 1997; 22(6):711-713.
- 5 Jensen CM, Poulsen S, Ostergren M, Hansen KH. Early and late synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1991; 20(2):127-131.
- 6 Herold N, Schroder HA. Synovectomy and radial head excision in rheumatoid arthritis. 11 patients followed for 14 years. Acta Orthop Scand 1995; 66(3):252-254.
- 7 Klug S, Wittmann G, Weseloh G. Arthroscopic synovectomy of the knee joint in early cases of rheumatoid arthritis: follow-up results of a multicenter study. Arthroscopy 2000; 16(3):262-267.
- 8 Ryu J, Saito S, Honda T, Shimakura Y, Sano S. Comparison between the arthroscopic and open synovectomies for rheumatoid knee - A retrospective and random study on the results of the two methods. Ryumachi 1995; 35(6):880-888.
- 9 Lee BP, Morrey BF. Arthroscopic synovectomy of the elbow for rheumatoid arthritis. A prospective study. J Bone Joint Surg Br 1997; 79(5):770-772.
- 10 Ogilvie-Harris DJ, Weisleder L. Arthroscopic synovectomy of the knee: is it helpful? Arthroscopy 1995; 11(1):91-95.
- 11 Woods DA, Williams JR, Gendi NS, Mowat AG, Burge PD, Carr AJ. Surgery for rheumatoid arthritis of the elbow: a comparison of radial-head excision and synovectomy with total elbow replacement. J Shoulder Elbow Surg 1999; 8(4):291-295.
- 12 Kerschbaumer F, Kandziora F, Herresthal J, Hertel A, Hor G. Combined arthroscopic and radiation synovectomy in rheumatoid arthritis. Orthopade 1998; 27(3):188-196.
- 13 Ljung P, Jonsson K, Larsson K, Rydholm U. Interposition arthroplasty of the elbow with rheumatoid arthritis. J Shoulder Elbow Surg 1996; 5(2 Pt 1):81-85.
- 14 Berger RA, Beckenbaugh RD, Linscheid RL. Arthroplasty in the hand and wrist. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pedersen WC, editors. Operative Hand Surgery. New York: Churchill Livingstone, 1998: 147-191.
- 15 Weilby A. Resection arthroplasty of the metacarpophalangeal joint a.m. Tupper using interposition of the volar plate. Scand J Plast Reconstr Surg 1977; 11(3):239-242.
- 16 Ruther W, Verhestraeten B, Fink B, Tillmann K. Resection arthroplasty of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Results after more than 15 years. J Hand Surg [Br] 1995; 20(5):707-715.
- 17 Gellman H, Stetson W, Brumfield RH, Jr., Costigan W, Kuschner SH. Silastic metacarpophalangeal joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1997;(342):16-21.
- 18 Jensen CM, Boeckstyns ME, Kristiansen B. Silastic arthroplasty in rheumatoid MCP-joints. Acta Orthop Scand 1986; 57(2):138-140.
- 19 Hagert CG, Branemark PI, Albrektsson T, Strid KG, Irtam L. Metacarpophalangeal joint replacement with osseointegrated endoprotheses. Scand J Plast Reconstr Surg 1986; 20(2):207-218.
- 20 Bass RL, Stern PJ, Nairus JG. High implant fracture incidence with Sutter silicone metacarpophalangeal joint arthroplasty. J Hand Surg [Am] 1996; 21(5):813-818.
- 21 Clayton ML. Surgery of the forefoot in rheumatoid arthritis. 1960 [classical article]. Clin Orthop 1998;(349):6-8.
- 22 Fowler AW. A method of forefoot reconstruction. J Bone Joint Surg (Br) 1959; 41B:507-513.
- 23 Hoffman P. An operation for severe grades of contracted or clawed toes. Am J Orthop Surg 1912; 9:441-449.
- 24 Kates A, Kessel L, Kay A. Arthroplasty of the forefoot. J Bone Joint Surg Br 1967; 49(3):552-557.
- 25 Broeng L, Jensen CM, Torholm C. Resection arthroplasty of the forefoot in rheumatoid arthritis cases. J Foot Ankle Surg 1995; 34(6):534-536.
- 26 Helal B. Metatarsal osteotomy for metatarsalgia. J Bone Joint Surg Br 1975; 57(2):187-192.
- 27 Wolf MD. Metatarsal osteotomy for the relief of painful metatarsal callosities. J Bone Joint Surg Am 1973; 55(8):1760-1762.
- 28 McGarvey SR, Johnson KA. Keller arthroplasty in combination with resection arthroplasty of the lesser metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Foot Ankle 1988; 9(2):75-80.
- 29 Barbier O, Saels P, Rombouts JJ, Thonnard JL. Long-term functional results of wrist arthrodesis in rheumatoid arthritis. J Hand Surg [Br] 1999; 24(1):27-31.
- 30 Mannerfelt L, Malmsten M. Arthrodesis of the wrist in rheumatoid arthritis. A technique without external fixation. Scand J Plast Reconstr Surg 1971; 5(2):124-130.
- 31 Mikkelsen OA. Arthrodesis of the wrist joint in rheumatoid arthritis. Hand 1980; 12(2):149-153.
- 32 Skak SV. Arthrodesis of the wrist by the method of Mannerfelt. A follow-up of 19 patients. Acta Orthop Scand 1982; 53(4):557-559.

Litteratur

- 33 Zenz P, Obrovsky M, Schwagerl W. [Mannerfelt arthrodesis of the wrist joint in patients with chronic polyarthritis. A retrospective analysis of 24 cases]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1999; 137(6):512-515.
- 34 Christodoulou L, Patwardhan MS, Burke FD. Open and closed arthrodesis of the rheumatoid wrist using a modified (Stanley) Steinmann pin. *J Hand Surg [Br]* 1999; 24(6):662-666.
- 35 Gainor BJ. Wrist arthrodesis by intramedullary rod fixation: a valuable technique. *Contemp Orthop* 1992; 24(4):393-400.
- 36 Millender LH, Nalebuff EA. Arthrodesis of the rheumatoid wrist. An evaluation of sixty patients and a description of a different surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55(5):1026-1034.
- 37 Vahvanen V, Tallroth K. Arthrodesis of the wrist by internal fixation in rheumatoid arthritis: a follow-up study of forty-five consecutive cases. *J Hand Surg [Am]* 1984; 9(4):531-536.
- 38 Wetzel R, Wessinghage D. [Arthrodesis of the wrist joint in patients with polyarthritis]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1987; 19(1):49-54.
- 39 Howard AC, Stanley D, Getty CJ. Wrist arthrodesis in rheumatoid arthritis. A comparison of two methods of fusion. *J Hand Surg [Br]* 1993; 18(3):377-380.
- 40 Martini AK. [Wrist joint arthrodesis. Technique and outcome]. *Orthopade* 1999; 28(10):907-912.
- 41 Pech J, Sosna A, Rybka V, Pokorny D. Wrist arthrodesis in rheumatoid arthritis. A new technique using internal fixation. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(5):783-786.
- 42 Rittmeister M, Kandziora F, Rehart S, Kerschbaumer F. [Radio-lunar Mannerfelt arthrodesis in rheumatoid arthritis]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1999; 31(4):266-273.
- 43 Rehak DC, Kasper P, Baratz ME, Hagberg WC, McClain E, Imbriglia JE. A comparison of plate and pin fixation for arthrodesis of the rheumatoid wrist. *Orthopedics* 2000; 23(1):43-48.
- 44 Kobus RJ, Turner RH. Wrist arthrodesis for treatment of rheumatoid arthritis. *J Hand Surg [Am]* 1990; 15(4):541-546.
- 45 Rayan GM, Brentlinger A, Purnell D, Garcia-Moral CA. Functional assessment of bilateral wrist arthrodeses. *J Hand Surg [Am]* 1987; 12(6):1020-1024.
- 46 Craigen MA, Stanley JK. Distal ulnar instability following wrist arthrodesis in men. *J Hand Surg [Br]* 1995; 20(2):155-158.
- 47 Burton RI, Margles SW, Lunseth PA. Small-joint arthrodesis in the hand. *J Hand Surg [Am]* 1986; 11(5):678-682.
- 48 Odgaard F, Jensen CM, Tørholm C. Tripple arthrodesis: internal fixation with staples. *Foot & Ankle* 2000; 7:31-37.
- 49 Herberts P, Malchau H. Long-term registration has improved the quality of hip replacement: a review of the Swedish THR Register comparing 160,000 cases. *Acta Orthop Scand* 2000; 71(2):111-121.
- 50 Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997. *Acta Orthop Scand* 2001; 72(5):503-513.
- 51 Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. Knee arthroplasty in rheumatoid arthritis - a report on 3992 primary operation 1985-1994 from the Swedish Knee Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 1996; 67(suppl 270).
- 52 Kofoed H. Cylindrical cemented ankle arthroplasty: a prospective series with long-term follow-up. *Foot Ankle Int* 1995; 16(8):474-479.
- 53 Jensen NC, Kroner K. Total ankle joint replacement: a clinical follow up. *Orthopedics* 1992; 15(2):236-239.
- 54 Hintermann B. [Short- and mid-term results with the STAR total ankle prosthesis]. *Orthopade* 1999; 28(9):792-803.
- 55 Swanson AB, de Groot SG, Maupin BK. Flexible implant arthroplasty of the radiocarpal joint. Surgical technique and long-term study. *Clin Orthop* 1984;(187):94-106.
- 56 Brase DW, Millender LH. Failure of silicone rubber wrist arthroplasty in rheumatoid arthritis. *J Hand Surg [Am]* 1986; 11(2):175-183.
- 57 Cobb TK, Beckenbaugh RD. Biaxial long-stemmed multipronged distal components for revision/bone deficit total-wrist arthroplasty. *J Hand Surg [Am]* 1996; 21(5):764-770.
- 58 Dennis DA, Ferlic DC, Clayton ML. Volz total wrist arthroplasty in rheumatoid arthritis: a long-term review. *J Hand Surg [Am]* 1986; 11(4):483-490.
- 59 Figgie MP, Ranawat CS, Inglis AE, Sobel M, Figgie HE, III. Trispherical total wrist arthroplasty in rheumatoid arthritis. *J Hand Surg [Am]* 1990; 15(2):217-223.
- 60 Menon J. Total wrist replacement using the modified Volz prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69(7):998-1006.
- 61 Menon J. Universal Total Wrist Implant: experience with a carpal component fixed with three screws. *J Arthroplasty* 1998; 13(5):515-523.
- 62 Meuli HC. Arthroplasty of the wrist. *Clin Orthop* 1980;(149):118-125.
- 63 Ljung P. Arthroplasty of the reumatoid elbow. With special reference to non-constrained replacement and its complication. (Thesis). Lund: University of Lund, 1995.
- 64 Hildebrand KA, Patterson SD, Regan WD, MacDermid JC, King GJ. Functional outcome of semiconstrained total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82-A(10):1379-1386.
- 65 Schneeberger AG, Hertel R, Gerber C. Total elbow replacement with the GSB III prosthesis. *J Shoulder Elbow Surg* 2000; 9(2):135-139.
- 66 Ewald FC, Simmons ED, Jr., Sullivan JA, Thomas WH, Scott RD, Poss R et al. Capitulocondylar total elbow replacement in rheumatoid arthritis. Long-term results. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(4):498-507.
- 67 Jensen KL, Williams GR, Jr., Russell IJ, Rockwood CA, Jr. Rotator cuff tear arthropathy. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(9):1312-1324.

Litteratur

- 68 Sojbjerg JO, Frich LH, Johannsen HV, Sneppen O. Late results of total shoulder replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1999;366:39-45.
- 69 Smith KL, Matsen FA, III. Total shoulder arthroplasty versus hemiarthroplasty. *Current trends. Orthop Clin North Am* 1998; 29(3):491-506.
- 70 Worland RL, Arredondo J. Bipolar shoulder arthroplasty for painful conditions of the shoulder. *J Arthroplasty* 1998; 13(6):631-637.
- 71 Cofield RH, Edgerton BC. Total shoulder arthroplasty: complications and revision surgery. *Instr Course Lect* 1990; 39:449-462.
- 72 Steffee AD, Beckenbaugh RD, Linscheid RL, Dobyns JH. The development, technique and early clinical results of total joint replacement for the metacarpophalangeal joint of the fingers. *Orthopedics* 1981; 4:175-180.
- 73 Cook SD, Beckenbaugh RD, Redondo J, Popich LS, Klawitter JJ, Linscheid RL. Long-term follow-up of pyrolytic carbon metacarpophalangeal implants. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(5):635-648.
- 74 Casey AT, Crockard HA. Rheumatoid Arthritis. In: Dickmann CA, Spetzler RF, Sonntag VKH, editors. *Surgery of the craniovertebral Junction*. New York: Thieme Medical Publishers, 1998: 151-174.
- 75 Sunahara N, Matsunaga S, Mori T, Ijiri K, Sakou T. Clinical course of conservatively managed rheumatoid arthritis patients with myelopathy. *Spine* 1997; 22(22):2603-2607.
- 76 Boden SD, Dodge LD, Bohlman HH, Reichtine GR. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. A long-term analysis with predictors of paralysis and recovery. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(9):1282-1297.

9 Fysioterapi

Fysioterapi prøver på forskellige måder at afhjælpe de muskelsvækkelser og funktionsforstyrrelser, som sygdommens smertefulde og ødelæggende processer i bevægeapparatet bevirker, med det formål at hjælpe patienterne til bedre at bevare evnen til at klare dagligdagen i hjemmet og på jobbet. Fysioterapi omfatter dels træning med henblik på at bevare og forbedre funktionsevnen, dels en række behandlingsformer med henblik på smertelindring og ledafledning af benene.

I Danmark kan patienter med leddegigt primært få fysioterapi på sygehus og i privat praksis. Endvidere går et ukendt antal folke- og førtidspensionister til forskellige former for vedligeholdelsestræning i kommunalt regi. Behandlingsstilbud og -kapacitet både under indlæggelse og ambulant varierer meget fra sygehus til sygehus og fra amt til amt. Både almenpraktiserende læger og speciallæger i reumatologi kan henvise patienter til fysioterapi hos privatpraktiserende fysioterapeuter. For at bevare og vedligeholde funktionsevnen kan patienter med funktionsnedsættelse få vederlagsfri fysioterapi over en kortere eller længere periode hvert år.

9.1 Effekt af fysioterapeutiske behandlingsmetoder

Træning

Indtil slutningen af 1980'erne var den gængse opfattelse, at det var bedst at skåne leddene og undgå dynamisk træning (bevægelse under muskelarbejde) ved selv beskeden ledhævelse, idet dette kunne forværre ledhævelse, ledsmerter og skade leddene. Dette har vist sig at være en myte, og i dag er der god evidens for, at dynamisk træning ikke øger ledsmerter eller -hævelse, og formentlig heller ikke medvirker til forværring af den røntgenpåviselige ledskade (1) *1a*. Næsten alle studier inden for de seneste 20 år har anvendt en dynamisk træningsform med mange gentagelser af øvelserne med let til moderat belastning. Effekten af denne form for træning er først og fremmest en forbedring af konditionen samt et reduceret tidsforbrug til at rejse sig fra en stol og gå 15 meter, benævnt time-up-go (TUG) (1) *1a*; (2) *1b*; (3) *1b*. Træningen forbedrer muligvis - men mindre entydigt - muskelstyrke og ledbevægelighed (1) *1a*; (4) *1b*; (5) *1b*; (6) *1b*, men har ingen virkning på den generelle funktionsevne (1) *1a*; (2) *1b*; (3) *1b*; (5) *1b*; (6) *1b*.

Effekt af træning med relativt få gentagelser af øvelser med stor belastning er først og fremmest forbedring af muskelstyrken. Styrketræning med konstant hastighed (isokinetisk træning) øger da også signifikant muskelstyrken hos patienter med leddegigt (7) *1b*. Denne træningsform forbedrer TUG hos patienter med nedsat TUG samt forbedrer den generelle funktionsevne målt med HAQ-score (Health Assessment Questionnaire) (7) *1b*. Til gengæld for-

bedres HAQ-scoren ikke ved specifik træning af skulderrotatorerne med lav belastning ved smerter og/eller nedsat funktion i skulderen (8) *1b*. Generelt mangler der studier, der belyser effekten af træning hos patienter, som er i fare for at miste evnen til at udføre en eller flere funktioner i dagligdagen, som f.eks. evnen til at færdes udendørs. Netop denne patientgruppe tilbydes i dag vederlagsfri fysioterapi eller optræning under indlæggelse.

Træning i varmtvandsbassin (hydroterapi) er populært blandt patienter, og mange kommer uge efter uge til aktiviteterne i det varme vand (9) *2a*. Ved lette tilfælde af leddegigt er det vist, at træning i vand har samme effekt som træning på land (10) *1b*; (11)¹ *1b*; (12)¹ *1b*. Mange terapeuter og patienter mener, at bassintræning er mere skånsomt end træning på land. Der er imidlertid intet, som tyder på, at dette gælder patienter med en relativt god funktionsevne. Erfaringsmæssigt har patienter med dårlig funktion og/eller store smerter fra vægtbærende led fordel af træning i varmt vand frem for træning på land, men denne problemstilling er aldrig belyst i kontrollerede studier.

Symptomatisk behandling

Varme- og kuldebehandling af ømme, smertende led er vellidt af patienterne. Erfaringsmæssigt opnås en kortvarig smertelindring af 15-30 minutters varighed umiddelbart efter en varme- eller en kuldebehandling, hvilket specifikt forbedrer effekten af efterfølgende håndøvelser (13) *1b*. Smerter på grund af ledhævelse i hænderne bedres med kuldeterapi (14) *2a*; (15) *2a*.

Massage anvendes ofte til lindring af smerter og muskelspændinger, men der findes ingen undersøgelser af effekten ved leddegigt.

Ultralyd og kortbølge bruges i stor udstrækning i Danmark til lindrende behandling af leddegigt. Resultatet af det eneste randomiserede studie vedrørende ultralydbehandling er behæftet med stor usikkerhed, idet 20% af patienterne udgik, uden at der blev gjort rede for hvorfor (16) *1b*. Effekten af ultralyd i andre sammenhænge er beskeden (17); (18). Der findes heller ingen undersøgelser, som kan sandsynliggøre en positiv effekt af kortbølge, hverken kontinuerlig eller pulserende.

Laser (lavenergilaser) har måske en lindrende effekt på håndmerter og morgenstivhed (19) *1b*; (20) *1b*. Imidlertid fremviser de to seneste undersøgelser, som er fra 1994, modstridende resultater (21) *1b*; (22) *1b*. Laser anvendes i dag ikke til behandling af patienter med leddegigt på de reumatologiske afdelinger i Danmark, idet der erfaringsmæssigt er beskeden eller ingen effekt.

Transcutan elektisk nervestimulering (TENS) har en tvivlsom smertelindrende effekt på håndmerter i forhold til placebo-TENS. Der er fremkommet modstridende resultater i 2 randomiserede studier fra 1983 og 84, (23) *1b*;

(24) *1b*. I et enkelt studie fra 1978, hvor en ikke mærkbar strømform blev anvendt, fandtes signifikant korrelation mellem smertelindring og aktiv behandling (25) *1b*. Behandlingsformen anvendes dog ikke i dag.

Afspænding kombineret med visualisering har ingen smertelindrende effekt (26) *1b*; (27) *1b*.

Hjælpemidler

Halskrave bruges for at lindre smerter i nakken og/eller for at stabilisere en løshed/ledskred i halshvirvelsøjlen. Løshed eller ledskred i halshvirvelsøjlen kan udvikle sig til lammelser og i værste fald medføre døden. Behandlingen med stiv halskrave kan stabilisere de to øverste halshvirvler i en bedre stilling og dermed lindre smerter i nakken (28) *2a*; (29) *2a*. Ledskredet kan dog forværres ved anvendelse af en stiv halskrave (28) *2a*; (29) *2a*. Bløde halskraver bruges i stort omfang for at lindre nakkesmerter hos patienter både med og uden radiologiske forandringer. Der er imidlertid ikke lavet nogen undersøgelser, der belyser den smertelindrende effekt af blød halskrave.

Ganghjælpemidler bruges og er i stort omfang nødvendig for at afhjælpe en dårlig gangfunktion. Effekten er ikke undersøgt i kontrollerede studier, men erfaringen viser entydigt, at en dårlig gangfunktion kan afhjælpes med det rette ganghjælpemiddel. Udbuddet af ganghjælpemidler er meget stort, men generelt anbefales leddegigtpatienter udstyret med ganghjælpemidler af letvægtstypen, hvor håndstøtten bør være anatomisk udformet.

Fodtøj/-indlæg har til formål at mindske smerter i foden og bedre gangfunktionen. Individuelle tilpassede fodindlæg øger signifikant skridtlængden og patienternes gangkomfort (30) *2a*, men har ikke en bedre effekt end et placebo-indlæg på forfodssmerter og gangfunktionen (31) *1b*. Form, størrelse og placeringen af aflastende forfodsindlæg har betydning for effekten og kan formentlig bedst bedømmes ved direkte måling med trykfølsom sål (32) *2a*. Fodindlæg laves normalt efter et aftryk af foden på en plade eller formes fra en afstøbning af foden. Form, størrelse og placering af forfodsafastningen afhænger af den erfaring, bandagisten eller terapeuten har. Ortopædiske sko anvendes som oftest ved mere fremadskredne forandringer i foden, hvor de bedrer gangfunktionen og mindsker fodmerter (33) *1b*. Erfaringen viser dog, at en del patienter ikke får den gavn af ortopædiske sko, som man skulle forvente. Optimal udformning og tilpasning af den ortopædiske sko til patientens fod er afgørende for, om patienten får gavn af skoen.

¹ Ikke brugt ACR-kriterier.

9.2 Sammenfatning

Fysioterapi virker på funktionsevnen og ledsmerter, men ikke på sygdomsaktiviteten som sådan. Effekten er dog kun dokumenteret inden for de nedenfor nævnte områder, mens en række former for fysioterapi, som anvendes i dag, ikke er evidensbaserede.

- Patienter med leddegigt kan forbedre deres fysiske formåen ved almen dynamisk træning (A).
- Træning i bassin kan anvendes på lige fod med træning på land (A).
- Lokal varme- og kuldebehandling har som symptomatisk behandling en kortvarig smertelindring og forbedrer effekten af efterfølgende håndøvelser (B).
- Stiv halskrave kan mindske leddskred mellem de to øverste halshvirvler (B).
- Fodindlæg kan afhjælpe forfodssmerter og bedre gangfunktionen (B). Ortopædiske sko kan mindske mere udbredte smerter i foden og dermed bedre gangfunktionen (B).

Litteratur

- 1 Van den Ende CHM, Vlieland TPM, Munneke M, Hazes JMW. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. The Cochrane Library (Oxford) ** 2000 issue 1 (16 p) (7 ref 24 bib) (Update Software, online or CD-ROM, updated quarterly) (Oxford):2000-2ROM.
- 2 Westby MD, Wade JP, Rangno KK, Berkowitz J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of an exercise program in women with rheumatoid arthritis taking low dose prednisone. J Rheumatol 2000; 27(7):1674-1680.
- 3 Komatireddy GR, Leitch RW, Cella K, Browning G, Minor M. Efficacy of low load resistive muscle training in patients with rheumatoid arthritis functional class II and III. Journal of Rheumatology 1997; 24(8):1531-1539.
- 4 Hakkinen A, Malkia E, Hakkinen K, Jappinen I, Laitinen L, Hannonen P. Effects of de-training subsequent to strength training on neuromuscular function in patients with inflammatory arthritis. Br J Rheumatol 1997; 36(10):1075-1081.
- 5 Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Kautiainen H, Jappinen I, Laitinen L et al. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density. J Rheumatol 1999; 26(6):1257-1263.
- 6 van den Ende CH, Breedveld FC, le Cessie S, Dijkmans BA, de Mug AW, Hazes JM. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2000; 59(8):615-621.
- 7 McMeeken J, Stillman B, Story I, Kent P, Smith J. The effects of knee extensor and flexor muscle training on the timed-up-and-go test in individuals with rheumatoid arthritis. Physiother Res Int 1999; 4(1):55-67.
- 8 Bostrom C, Harms-Ringdahl K, Karreskog H, Nordemar R. Effects of static and dynamic shoulder rotator exercises in women with rheumatoid arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology 1998; 27(4):281-290.
- 9 Stenstrom CH, Lindell B, Swanberg E, Swanberg P, Harms-Ringdahl K, Nordemar R. Intensive dynamic training in water for rheumatoid arthritis functional class II – a long-term study of effects. Scand J Rheumatol 1991; 20(5):358-365.
- 10 Hall J, Skevington SM, Maddison PJ, Chapman K. A randomized and controlled trial of hydrotherapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 1996; 9(3):206-215.
- 11 Smith S.S., MacKay-Lyons M., Nunes-Clement S. Therapeutisk Benefit of Aquaerobics for Individuals with Rheumatoid Arthritis. PHYSIOTHER CAN 1998;40-46.
- 12 Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Anderson SK, Kay DR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheum 1989; 32(11):1396-1405.
- 13 Dellhag B, Wollersjo I, Bjelle A. Effect of active hand exercise and wax bath treatment in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res 1992; 5(2):87-92.

Litteratur

- 14 Helliwell P.
Smoking and Ice
Therapy in Rheumatoid
Arthritis. *Physiotherapy*
1989; 75(9):551-552.
- 15 Jajic I. **Cryotherapy in
Rheumatoid Arthritis.**
Xlth European Congress
of Rheumatology,
Athens 1987 1987;355-
358.
- 16 Konrad K.
Randomized, Double
Blind, Placebo-
Controlled Study of
Ultrasonic Treatment of
the Hands of Rheuma-
toid Arthritis Patients.
Eur j phys med rehabil
1994; 4(5):155-157.
- 17 Gam A.N., Johannsen F.
Ultrasound therapy in
musculoskeletal disor-
ders: a meta-analysis.
Pain 1995; 63(1):85-91.
- 18 Windt van, Heijden van,
Berg, Riet T., Winter de,
Bouter.
Ultrasound therapy for
acute ankle sprains
(Cochrane Review). *The
Cochrane Library*
(Oxford), Issue 4, 2000
(Update Software, online
or CD-ROM, updated
quarterly) 2000.
- 19 Walker J.B., Akhanjee
L.K, Cooney M.M.et al.
Laser Therapy for Pain
and Rheumatoid
Arthritis. *The clinical
Journal of Pain* 1987;
3:54-59.
- 20 Bliddal H, Hellesen C,
Ditlevsen P, Asselberghs
J, Lyager L.
Soft-laser therapy of
rheumatoid arthritis.
Scand J Rheumatol
1987; 16(4):225-228.
- 21 Hall J, Clarke AK, Elvins
DM, Ring EF.
Low level laser therapy is
ineffective in the man-
agement of rheumatoid
arthritic finger joints. *Br J
Rheumatol* 1994;
33(2):142-147.
- 22 Johannsen F, Hauschild
B, Remvig L, Johnsen V,
Petersen M, Bieler T.
Low energy laser thera-
py in rheumatoid arthri-
tis. *Scand J Rheumatol*
1994; 23(3):145-147.
- 23 Langley GB, Sheppeard
H, Johnson M, Wigley RD.
The analgesic effects of
transcutaneous electri-
cal nerve stimulation
and placebo in chronic
pain patients. A double-
blind non-crossover
comparison. *Rheumatol
Int* 1984; 4(3):119-123.
- 24 Abelson K, Langley GB,
Sheppeard H, Vlieg M,
Wigley RD.
Transcutaneous electri-
cal nerve stimulation in
rheumatoid arthritis. *N
Z Med J* 1983;
96(727):156-158.
- 25 Vinterberg H, Donde R,
Andersen RB.
[Transcutaneous nerve-
stimulation for relief of
pain in patients with
rheumatoid arthritis]
Transkutan nervestimu-
lation hos patienter med
reumatoid artrit. *Ugeskr
Laeger* 1978;
140(20):1149-1150.
- 26 Lundgren S, Stenstrom
CH.
Muscle relaxation train-
ing and quality of life in
rheumatoid arthritis. A
randomized controlled
clinical trial. *Scand J
Rheumatol* 1999;
28(1):47-53.
- 27 Hall J, Skevington SM,
Maddison PJ, Chapman K.
A randomized and con-
trolled trial of hydro-
therapy in rheumatoid
arthritis. *Arthritis Care
Res* 1996; 9(3):206-215.
- 28 Kauppi M, Anttila P.
A stiff collar for the
treatment of rheuma-
toid atlantoaxial sub-
luxation. *Br J Rheuma-
tol.* 1996; 35(8):771-4
- 29 Rasmussen JO.
En radiologisk under-
søgelse af Philadelphia
kraven. *Danske
Fysioterapeuter*
1983;(6):4-7.
- 30 MacSween A., Brydson
G., Hamilton J.
The effect of custom
moulded ethyl vinyl
acetat foot orthoes on
gait of patient with
rheumatoid arthritis.
The Foot 1999; 9:128-
133.
- 31 Conrad KJ, Budiman
ME, Roach KE, Hede-
ker D, Caraballada R,
Burks D et al.
Impacts of foot or-
thoses on pain and dis-
ability in rheumatoid
arthritics. *J Clin Epide-
miol* 1996; 49(1):1-7.
- 32 Hodge M.C, Bach T.M.,
Carter G.M.
Orthotic management
of plantar pressure
and pain in rheuma-
toid arthritis. *Clinical
Biomechanics* 1999;
14:567-575.
- 33 Fransen M, Edmonds J.
Off-the-shelf ortho-
pedic footwear for
people with rheuma-
toid ar-thritis. *Arthritis
Care Res* 1997;
10(4):250-256.

10 Ergoterapi

Ergoterapi er tiltag, som fremmer eller vedligeholder leddegigtpatientens deltagelse i og udøvelse af dagligdagens mangeartede aktiviteter. De ergoterapeutiske interventioner udgøres af undervisning i ledaflastende arbejdsmetoder og instruktion i håndøvelser, afprøvning og brug af hjælpemidler og håndledsbandager samt fremstilling af hvileskinner til hænder. Herudover fremstiller ergoterapeuten skinner og instruerer i øvelser, som indgår i genoptræningsforløbet efter håndkirurgiske operationer.

10.1 Effekten af ergoterapeutiske behandlingsmetoder

Træning og øvelser

Aktiv leddegigt er kendetegnet ved primært at præge finger- og håndled med ledhævelse, stivhed og smerte. Den naturlige følge heraf er nedsat muskelstyrke over finger- og håndled. For at modvirke styrketabet og bevæge indskrænkningen samt nedsætte smerte og måske forebygge udvikling af fejlstillinger er der udviklet forskellige håndtræningsprogrammer.

Håndtræningens overordnede mål er at øge patientens mulighed for at klare dagligdagens aktiviteter. Det er vist, at håndtræningsprogrammer, som indeholder ledbevægelighedsøvelser, koordinations- og krafttræningsøvelser, medfører en betydelig forbedring i gribestyrke og forhindrer sygdomsrelateret styrketab (1) *1b*. Håndtræning mindsker desuden leddegigtpatientens oplevelse af smerter og stivhed i hænderne (2) *1b*. Der foreligger ikke undersøgelser, der viser, hvornår håndøvelser skal iværksættes, men der er klinisk erfaring for, at instruktion i håndøvelser bør ske umiddelbart efter, at diagnosen leddegigt er stillet for at forebygge yderligere funktionstab. Der savnes studier, der belyser håndøvelsers betydning for udvikling af fejlstillinger, leddeformiteter, færdighedsniveau og sygdomsaktivitet.

Efter håndkirurgi henvises leddegigtpatienter som regel til et intensivt genoptræningsforløb i ergoterapeutisk regi. Varigheden af disse forløb er typisk tre måneder, hvor patienten kommer til træning flere gange ugentligt. Der er ikke fundet undersøgelser, der påviser genoptræningens betydning for funktionsniveauet, men det er ergoterapeuters og håndkirurgers kliniske erfaring, at genoptræningen har væsentlig betydning for det kirurgiske behandlingsresultat.

Undervisning i ledaflastning

Formålet med ledaflastning er at mindske smerter, udvikling af fejlstillinger og ledødelæggelse. Undervisningen består af instruktion i ledaflastningsprincipperne (f.eks. respekter smerte, varier arbejdet, hold pauser), hvilket ofte vil

indgå i et gigtskoleforløb. Undervisning har en dokumenteret effekt på patienten med øget og mere hensigtsmæssig adfærd (3) *1b*, formentlig fordi brug af ledaflastningsprincipperne medfører færre smerter (4) *2a*. Det er ikke undersøgt, på hvilke stadier i sygdomsforløbet patienterne har størst gavn af instruktionen, men det er sandsynligt, at patienterne allerede tidligt i forløbet har gavn af at blive henvist til en ergoterapeutisk vurdering. Der foreligger ikke klar evidens for, at ledaflastning forebygger ledødelæggelser, men det er ergoterapeuters kliniske erfaring, at funktionsnedsættelser og udvikling af fejlstillinger i hænder reduceres.

Hjælpemidler

Hjælpemidler er redskaber specielt udformet med henblik på at lette dagligdagens aktiviteter hos personer med nedsat funktion. Der findes talrige hjælpemidler som f.eks. bestik med tykke greb, vinklede køkkenknive, låg-åbnere, langskafte børster og gribetænger, toiletforhøjere og strømpepåtager. Stadig flere hjælpemidler, specielt dem der anvendes som køkkenredskaber, er tilgængelige i almindelig handel, hvor de ofte forhandles under betegnelsen ergonomiske redskaber. Effekten af hjælpemidler er generelt dårligt undersøgt, men der foreligger undersøgelser, som viser, at når en række af disse hjælpemidler anvendes ved almindelige daglige aktiviteter, reduceres patienternes smerteangivelse (4) *2a*. I hvor høj grad hjælpemidler kan kompensere for nedsat funktionsevne, er ikke vist. Det er ergoterapeuters kliniske erfaring, at anvendelse af hjælpemidler, ud over at lette arbejdet, også mindsker udviklingen af fejlstillinger, men dette er ikke belyst. Udgifter til leddegigtpatienters hjælpemidler er beskedne og er i en undersøgelse opgjort til ca. 1.700 svenske kroner pr. person i 1994 (4) *2a*.

Håndledsbandager og hvileskinner

Håndledsbandager har til formål at aflaste, smertelindre og stabilisere håndledet under håndledsbelastende aktiviteter. Håndledsbandager er præfabrikerede og fremstillet af et blødt og føjeligt materiale. En skinne enten af plast eller metal støtter håndledet i funktionsstilling. Når leddegigtpatienten med et ømt eller hævet håndled bærer håndledsbandage under daglige aktiviteter, mindskes smerten, og gribestyrken øges. Herved forbedres evnen til at udføre aktiviteter, som er belastende for håndledet (5) *1b*; (6) *2a*; (7) *1b*; (8) *2b*; (9) *1b*. Patienter har størst gavn af håndledsbandager ved belastningsprægede bevægelser som løft, skub og træk, hvor det ikke kræves et mobilt håndled (9) *1b*. Anvendelsen af håndledsbandage er derimod ofte en ulempe ved aktiviteter, som kræver fingerfærdighed (7) *1b*; (10) *1b*; (9) *1b*. Anvendelse af håndledsbandager synes ikke at forandre sygdomsforløbet (5) *1b*.

Natlige hvileskiner fremstilles med det formål, at hånd og håndled lejres i en position så nær en normal stilling som mulig. Anvendelse af natlige hvileskiner til patienter med smerter eller stivhed i håndled nedsætter ledsmerterne (11) *1b*, og hos flertallet angives bedring af gribestyrken i den behandlede hånd (12) *1b*. Grundig instruktion og information har stor betydning for, at patienterne får en optimal effekt (13) *1b*, og når de først har afprøvet skinnebehandlingen, foretrækker 90% at fortsætte med denne. Flertallet foretrækker dog en blød skinne frem for en hård skinne (11) *1b*. Et enkelt mindre studie har ikke dokumenteret effekt på sygdomsaktivitet eller udvikling af fejlstillinger (12) *1b*.

Et samlet ergoterapeutisk behandlingstilbud

Et intensivt ergoterapeutisk behandlingsforløb af 6 eller 12 ugers varighed, som inddrager ikke blot fysiske, men også psykiske og sociale funktionsproblemer, har i Canada vist sig at kunne forbedre et ergoterapeutisk funktions-score med 25%, men påvirkede dog ikke HAQ-scoren. Det ergoterapeutiske funktions-score var designet og valideret til at måle funktionsforbedringer (14) *1b*. Et andet studie støtter, at flere ergoterapeutiske interventioner samtidig er en fordel, idet patienter angiver, at de kan mere og er mere udadvendte som følge af anvendelse af ledaflastningsprincipper samt brug af hjælpemidler og bandager (4) *2a*.

I Danmark kan leddegigtpatienter modtage ergoterapiydelser i sygehusregi og i kommunalt regi. Leddegigtpatienter, der enten er indlagte på reumatologiske afdelinger eller følges i et hospitalsambulatorium, vil i de fleste amter kunne modtage ergoterapiydelser i forbindelse med en specifik problemstilling (f.eks. tilpasning af håndledsbandager) eller ved et mere generelt ønske om en specifik ergoterapeutisk vurdering af leddegigtpatientens behov for ergoterapiydelser. Omfanget og typen af, hvilke ergoterapeutiske ydelser der gives i sygehusregi, er ikke beskrevet.

Leddegigtpatienter, der følges i en speciallægepraksis, vil ikke have samme mulighed for at modtage leddegigt-specifikke ergoterapeutiske behandlingsydelser, men vil i stedet være henvist til den kommunale ergoterapi, hvor ergoterapeuter fortrinsvis er ansat til at varetage andre typer af opgaver som f.eks. udlevering af hjælpemidler og vurdering af boligændringer. I kommunalt regi er omfanget og typen af ergoterapiydelser, der gives til leddegigtpatienter, ligeledes ikke beskrevet.

I henhold til lovændringen i Lov om Social Service (15), som trådte i kraft den 1. juli 2001, har kommunerne ansvaret for at genoptræne borgere, der har brug for genoptræning på grund af fysisk funktionsnedsættelse, og hvor genoptræningsbehovet ikke er betinget af en forudgående sygehusindlæggelse.

Samlet set savnes der således overblik over, hvorvidt leddegigtpatienter har lige adgang til relevant ergoterapibehandling i primær- og sekundærsektoren.

10.2 Sammenfatning

Ergoterapi har effekt på smerter og funktionsnedsættelser (primært i hænderne). De vigtigste dokumenterede metoder er følgende:

- Særlige håndøvelsesprogrammer øger styrkegreb og hæmmer funktionsnedsættelsen over tid, reducerer ledsmerter og ledstivhed samt øger patientens opfattelse af ledbevægelighed (A).
- Undervisning i ledaflastning øger leddegigtpatienters viden og ændrer adfærd, således at de i højere grad anvender ledaflastende arbejdsmetoder (A). Brug af ledaflastende arbejdsmetoder mindsker leddegigtpatienters smerter ved daglige aktiviteter (B).
- Der er evidens for, at brug af hjælpemidler reducerer leddegigtpatientens smerte betydeligt under udførelse af daglige aktiviteter (A), men der er ikke fundet undersøgelser vedrørende funktionsevne forbedring eller forebyggelse af fejlstillinger (B).
- Håndledsbandager mindsker smerter og øger gribestyrken, når de anvendes under daglige aktiviteter (A). Natlige hvileskiner reducerer hånd- og fingerledssmerter (A).
- Et længerevarende samlet intensivt ergoterapeutisk behandlingsprogram i hjemmet kan forbedre evnen til at klare daglige aktiviteter hos leddegigtpatienter med fysiske funktionsbegrænsninger. Der savnes overblik over leddegigtpatienters adgang til og anvendelse af ergoterapiydelser i Danmark (A).

Litteratur

- 1 Brighton SW, Lubbe JE, van der Merwe CA. The effect of a long-term exercise programme on the rheumatoid hand. *Br J Rheumatol* 1993; 32(5):392-395.
- 2 Dellhag B, Wollersjo I, Bjelle A. Effect of active hand exercise and wax bath treatment in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 1992; 5(2):87-92.
- 3 Hammond A, Lincoln N. Development of the joint protection behavior assessment. *Arthritis Care Res* 1999 Jun;12(3):200-7.
- 4 Nordenskiöld U. Evaluation of assistive devices after a course in Joint Protection. *Int J Technol Assess Health Care* 1994; 10:294-305.
- 5 Kjekken I, Moller G, Kvien TK. Use of commercially produced elastic wrist orthoses in chronic arthritis: a controlled study. *Arthritis Care Res* 1995; 8(2):108-113.
- 6 Nordenskiöld U. Elastic wrist orthoses. Reduction of pain and increase in grip force for women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1990; 3:158-162.
- 7 Pagnotta A, Baron M, Korner-Bitensky N. The effect of a static wrist orthosis on hand function in individuals with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(5):879-885.
- 8 Stern EB, Ytterberg SR, Larson LM, Portoghesi CP, Kratz WNR, Mahowald ML. Commercial wrist extensor orthoses: A descriptive study of use and preference in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 1997; 10(1):27-35.
- 9 Stern EB, Ytterberg SR, Krug HE, Mullin GT, Mahowald ML. Immediate and short-term effects of three commercial wrist extensor orthoses on grip strength and function in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 1996; 9(1):42-50.
- 10 Stern EB, Ytterberg SR, Krug HE, Mahowald ML. Finger dexterity and hand function: Effect of three commercial wrist extensor orthoses on patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 1996; 9(3):197-205.
- 11 Callinan NJ, Mathiowetz V. Soft versus hard resting hand splints in rheumatoid arthritis: pain relief, preference, and compliance. *Am J Occup Ther* 1996; 50(5):347-353.
- 12 Malcus Johnson P, Sandkvist G, Eberhardt K, Liang B, Herrlin K. The usefulness of nocturnal resting splints in the treatment of ulnar deviation of the rheumatoid hand. *Clin Rheumatol* 1992; 11(1):72-75.
- 13 Feinberg J. Effect of the arthritis health professional on compliance with use of resting hand splints by patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1992; 5(1):17-23.
- 14 Helewa A, Goldsmith CH, Lee P, Bombardier C, Hanes B, Smythe HA et al. Effects of occupational therapy home services on patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991; 337(8755):1453-6.
- 15 Bekendtgørelse af lov om social service. København: Socialministeriet, 2001.

11 Patientundervisning og psykologisk behandling

Patientundervisning har til formål at sikre, at leddegigtpatienten er informeret om sygdommen og behandlingsmulighederne for derved at styrke patientens evne til selvhjælp og til at klare hverdagen med en kompleks sygdom. Ved psykologisk behandling forsøges det ved hjælp af forskellige mestringsmetoder at ruste patienten til et liv med en kronisk sygdom præget af smerter.

11.1 Effekt af patientundervisning

Da leddegigt er en kronisk sygdom, er den medicinske behandling livslang, og der skiftes ofte mellem forskellige præparater undervejs. For at mindske angsten og skabe mest mulig tryghed for patienten er vejledning og undervisning omkring den medikamentelle behandling en central opgave (1) *1b*; (9) *1b*; (10) *1b*. Patientundervisning og information er et supplement til de eksisterende medikamentelle behandlingstilbud. Med de nye medikamentelle behandlinger, som gives enten som infusion i armen (*infliximab*) eller som injektion under huden (*etanercept*), vil et naturligt indsatsområde i de kommende år således blive oplæring i injektionsteknik. En litteratursøgning over emnet gav kun sparsomt resultat. I første omgang må praksis således baseres på viden om medicinen, erfaringer fra sukkersygeområdet og fra generelle retningslinjer om oplæring i injektionsteknik.

Undersøgelser af undervisningens effekt på patientadfærd har været af svingende kvalitet. De beskrevne undervisningstilbud har været forskellige, hvad angår indhold, underviser, metode (eksempelvis gruppe- eller individuel undervisning) og omfang. De fleste undersøgelser har været rettet mod at påvise en effekt på viden, og om denne viden ændrer adfærden, hvorved smerte og funktionstab reduceres. Kun ét studie påviser en effekt på sygdomsprogression (1) *1b*. Denne undersøgelse har validitetsproblemer, idet patienter i henholdsvis intervention- og kontrolgruppe ikke har modtaget sygdomsreducerende behandling i lige lang tid, og dermed ikke er sammenlignelige.

Der er dokumentation for, at patientundervisning medfører en moderat korttidseffekt på patienternes selvrapporterede helbredsbedømmelse og en lille korttidseffekt på funktionsniveau, antal hævede og ømme led samt psykologisk status. Der er ikke fundet nogen langtidseffekt (1) *1b*; (2) *1a*; (3) *1b*; (4) *2a*; (5) *1b*; (6) *1b*; (7) *1b*; (8) *2a*; (9) *1b*; (10) *1b*; (11) *1b*.

Selvom langt de fleste studier indeholder emner om den medicinske behandling, undersøger kun ét studie, om undervisning har effekt på, om medicin-doseringen efterleves, uden at finde en forskel (5) *1b*. Dette underbygges af et Cochrane-review fra 2002, der bredt omhandler interventioner, der sigter

mod at hjælpe patienter til at følge lægemiddelordinationer. Her fandtes ingen dokumentation for, at patientundervisning generelt havde effekt på patienternes efterlevelse af den ordinerede behandling (12) *1a*. En enkelt veludført randomiseret undersøgelse peger på, at patientundervisning har en lille korttidseffekt på overholdelse af den fysiske træning (3 måneder), men ingen effekt på lang sigt (6) *1b*.

11.2 Psykologisk behandling

Hos leddegigtpatienter er der beskrevet en direkte sammenhæng mellem den fysiske smerte og patientens psykiske tilstand. Det drejer sig primært om angst og depression (13) *3* og synes uafhængigt af sygdommens sværhedsgrad i øvrigt. Psykisk stress, depression og fysisk smerte fastholdes i en ond cirkel (14). En effektiv smertebehandling vil derfor for visse patienter også kræve behandling af den psykiske tilstand. Gigtpatienter udvikler hyppigt depression, og det kan derfor være en fordel at inddrage psykologiske behandlingsmetoder så tidligt i sygdomsforløbet som muligt. En tidlig medicinsk behandling kombineret med fysioterapi, fysisk træning, psykologisk rådgivning, undervisning og social støtte har vist sig at være effektiv (10) *1b*.

De psykologiske aspekter i gigtbehandling kan have flere funktioner. Det er imidlertid især patientens mestringsevne, som bliver det centrale i de fleste behandlingsformer. De mest kendte psykologiske behandlingsformer er kognitiv adfærdsterapi, selvhjælpstræning, psykodynamisk gruppeterapi og skrive-terapi. En række psykologiske behandlingsformer kan dels forbedre patientens evne til at klare fysiske og psykiske gener, dels reducere smerter og sygelighed. Disse metoder er der dog ikke redegjort nærmere for i denne rapport.

11.3 Sammenfatning

Der er dokumentation for, at patientundervisning øger viden og har moderat effekt på patienternes funktionsniveau, målt ved hjælp af HAQ, samt en vis korttidseffekt på efterlevelse i forbindelse med fysisk træning (A).

Litteratur

- Helliwell PS, O'Hara M, Holdsworth J, Hesselden A, King T, Evans P. A 12-month randomized controlled trial of patient education on radiographic changes and quality of life in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 1999; 38(4):303-308.
- Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 3, 2002* Oxford: Update Software 2002.
- Taal E, Riemsma RP, Brus HL, Seydel ER, Rasker JJ, Wiegman O. Group education for patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1993; 20(2-3):177-187.
- Brus HL, Taal E, van de Laar MA, Rasker JJ, Wiegman O. Patient education and disease activity: a study among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 1997; 10(5):320-324.
- Brus H, van de LM, Taal E, Rasker J, Wiegman O. Determinants of compliance with medication in patients with rheumatoid arthritis: the importance of self-efficacy expectations. *Patient Educ Couns* 1999; 36(1):57-64.
- Brus HL, van de Laar MA, Taal E, Rasker JJ, Wiegman O. Effects of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(3):146-151.
- Bell MJ, Lineker SC, Wilkins AL, Goldsmith CH, Badley EM. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of community based physical therapy in the treatment of people with rheumatoid arthritis. *J RHEUMATOL* 1998; 25(2):231-237.
- Maggs FM, Jubb RW, Kemm JR. Single-blind randomized controlled trial of an educational booklet for patients with chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35(8):775-777.
- Lorig KR, Sobel DS, Stewart AL, Brown BW, Jr., Bandura A, Ritter P et al. Evidence suggesting that a chronic disease self-management program can improve health status while reducing hospitalization: a randomized trial. *Med Care* 1999; 37(1):5-14.
- Scholten C, Brodowicz T, Graninger W, Gardavsky I, Pils K, Pesau B et al. Persistent functional and social benefit 5 years after a multidisciplinary arthritis training program. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(10):1282-1287.
- Barlow JH, Cullen LA, Rowe IF. Comparison of knowledge and psychological well-being between patients with a short disease duration (< or = 1 year) and patients with more established rheumatoid arthritis (> or = 10 years duration). *Patient Educ Couns* 1999; 38(3):195-203.
- Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 3, 2002* Oxford: Update Software 2002.
- Barsky AJ, Orav EJ, Ahern DK, Rogers MP, Gruen SD, Liang MH. Somatic style and symptom reporting in rheumatoid arthritis. *Psychosomatics* 1999; 40(5):396-403.
- Lorig K, Fries J. *The Arthritis Helpbook. A Tested Self-management Program for Coping with Arthritis and Fibromyalgia*. Menlo Park, California: Addison-Wesley Publishing Company, 1995.

BILAG

- Bilag 1: De enkelte arbejdsgrupper litteratursøgninger (kap. 1)
- Bilag 2: Evidensgraderingsskema – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (kap. 1)
- Bilag 3: Klassifikationskriterier for leddegigt (kap. 1)
- Bilag 4: Smertestillende midler, milde smertestillende og betændelsesdæmpende gigtmidler og binyrebark-hormoner (kap. 3)
- Bilag 5: Beskrivelse af model A, B og C og definition af behandlingssvigt (kap. 3)
- Bilag 6: Anvendte enhedsomkostninger i de sundhedsøkonomiske konsekvensberegninger (kap. 6)
- Bilag 7: Grafer for patientstrømme i behandlingsmodel B og C (kap. 6)

Bilag 1

De enkelte arbejdsgruppers litteratursøgninger

Litteratursøgning – overordnet

| Databaser | Periode |
|----------------------------------|---------------|
| The Cochrane Library | 2001, Issue 1 |
| HTA database | -2001 |
| DARE | -2001 |
| NHS Economic Evaluation Database | -2001 |
| Best Evidence | 2000, vol. 4 |
| ISTAHC database | -2001 |

Søgestrategier

Der er i perioden april 1999-marts 2001 søgt på kontrollerede emneord samt fritekst med følgende søgeord “arthritis-rheumatoid”, “rheumatoid arthritis”, “RA” i ovennævnte databaser.

Derudover er en række institutioner, videnskabelige selskaber samt patientforeningers hjemmesider løbende blevet gennemgået med henblik på litteratur og øvrige nyheder med relevans for problemstillingen.

Inklusionskriterier

Som udgangspunkt blev der søgt efter systematiske oversigter, meta-analyser, MTV-rapporter, kliniske vejledninger og referenceprogrammer.

Eksklusionskriterier

Studier vedr. juvenile rheumatoid arthritis.

Kapitel 2: Tidlig visitation og diagnostik

Litteratursøgning og datakilder

| Databaser | Periode |
|----------------------------------|---------------|
| The Cochrane Library | 2000, Issue 3 |
| Medline (SilverPlatter) | 1991-2000 |
| Embase (Ovid) | 1989-2000 |
| HTA database | - 2000 |
| DARE | - 2000 |
| NHS Economic Evaluation Database | - 2000 |

Søgestrategier

Der er i perioden september-november 2000 søgt i ovennævnte databaser. Der er søgt på kontrollerede emneord samt fritekst med følgende søgeord "arthritis-rheumatoid", "early rheumatoid arthritis", "early arthritis clinic" kombineret med "risk factors", "erosion*", "persistent disease", "Predictive-Value-of-Tests", "family medicine" og "general practitioner" i forskellige kombinationer.

Søgningerne resulterede i 230 titler, hvoraf 101 blev skaffet hjem, jf. nedenstående inklusions- og eksklusionskriterier. Disse artikler blev gennemlæst og vurderet af mindst to personer. Referencelister fra disse artikler er gennemgået og supplerende litteratur er skaffet hjem. Derudover er et mindre antal artikler løbende identificeret ud fra nye relevante publikationer.

En undersøgelse af incidens og prævalens i Sønderjylland er iværksat og gennemført.

Oplysninger er indhentet fra alle danske amters reumatologiske specialafdelinger og praksiskonsejter med henblik på eventuelle guidelines eller visitationskriterier.

Inklusionskriterier

Som udgangspunkt blev der søgt efter randomiserede kontrollerede studier, men for de behandlingsformer, hvor sådanne studier ikke har kunnet findes, er andre studier inkluderet.

Eksklusionskriterier

Af flere undersøgelser med beslægtede emner og ensartede resultater, er de bedste medtaget. En del studier omhandlede delemner, der ikke direkte besvarer de stillede MTV-spørgsmål. Disse studier er ikke hjemtagne. Andre hjemtagne er af samme grund læst, men ikke anvendt.

Kapitel 3: Medikamentel behandling

Litteratursøgning og datakilder

| Databaser | Periode |
|----------------------|---------------|
| Medline | 1966-maj 2002 |
| The Cochrane Library | 2002, Issue 2 |

Søgestrategier

Der er søgt på kontrollerede emneord samt fritekst med følgende søgeord "rheumatoid arthritis" kombineret med "drug therapy", "treatment" eller "therapy", kombineret med "clinical trial", "controlled clinical trial", "randomised controlled trial", "metanalysis", "review" eller "combination therapy", kombineret med "etanercept", "infliximab", "azathioprine", "leflunomide", "cyclosporin", "sulfasalazine", "hydroxychloroquine", "Chloroquine", "penicillamine", "gold sodium thiomalate" eller "aurathioglucose. Desuden er der søgt på emneordene "Rheumatoid arthritis" og "glucocorticoids/therapeutic use" eller "glucocorticoids-synthetic/therapeutic use" eller "glucocorticoids-topical/therapeutic use" og "clinical trial" samt "Rheumatoid arthritis" og antiinflammatoriske agents-non-steroidal/therapeutic use. Kun engelsksproget litteratur er medtaget.

Inklusionskriterier

Som udgangspunkt blev alle referencer vurderet ved at abstract blev gennemlæst. Alle artikler, der blev angivet som klinisk kontrolleret eller randomiseret studie, blev fremskaffet. De fundne artikler er gennemlæst og vurderet af minimum en person. Referencelister fra disse artikler samt egne artikelsamlinger er gennemgået og supplerende litteratur er fremskaffet. Derudover er et mindre antal artikler løbende identificeret ud fra nye relevante publikationer.

Eksklusionskriterier

Artiklernes kvalitet blev vurderet på en skala fra 1 til 10 på basis af følgende 10 indikatorer.

- 1) Er der angivet effektmål før forsøgets start,
- 2) Er der redegjort tilfredsstillende for inklusions- og eksklusionskriterier
- 3) Er der angivet niveau for statistisk signifikans
- 4) Er der redegjort tilfredsstillende for den anvendte metode til randomisering
- 5) Er der redegjort for principper for blinding
- 6) Er der redegjort klart for aktiv og placebo-behandling
- 7) Er der gjort rede for frafald
- 8) Er der gjort rede for bivirkninger
- 9) Er der anvendt adækvat statistik
- 10) Er resultaterne angivet med konfidensintervaller eller anden angivelse af variation ?

Ud over meta-analyser er artikler, som ikke opfylder kravene til at være dobbeltblinde, randomiserede og placebo-kontrollerede ikke indgået.

Kapitel 4: Patientaspektet

Litteratursøgning og datakilder

| Databaser | Periode |
|-------------------------|---------------|
| The Cochrane Library | 2001, Issue 1 |
| Medline (SilverPlatter) | 1991-2001 |
| Cinahl | 1982-2001 |
| PsycInfo | 1984-2001 |
| RetsInformation | |

Søgestrategier

Der er søgt på både kontrollerede emneord samt fritekst med følgende søgeord "arthritis-rheumatoid", "rheumatoid-arthritis", "activities-of-daily-living", "ADL", "self-efficacy", "anxiety", "pain", "stiffness", "fatigue" i forskellige kombinationer.

Referencelister fra disse artikler er gennemgået, og supplerende litteratur er skaffet hjem.

Derudover er supplerende litteratur fundet via danske og udenlandske patientforeninger.

Registerudtræk vedr. tilkendelser af førtidspension er skaffet fra Den Sociale Ankestyrelse.

Eksklusionskriterier

Studier omhandlende "juvenile rheumatoid arthritis".

Kapitel 6: Sundhedsøkonomiske overvejelser

Litteratursøgning

| Databaser | Periode |
|----------------------------------|-----------|
| The Cochrane Library | Juli 2002 |
| NHS Economic Evaluation Database | Juli 2002 |
| Medline (SilverPlatter) | 1990-2002 |
| HealthStar | 1993-2000 |
| EconBase | - 2000 |
| DSI Bib | Juli 2002 |

Søgestrategier

Der er søgt på både kontrollerede emneord samt fritekst med følgende søgeord "arthritis-rheumatoid", "rheumatoid-arthritis", "costs-and-cost-analysis", "arthritis-rheumatoid/economics", "anti-TNF*" i forskellige kombinationer.

Kapitel 8: Reumakirurgi

Litteratursøgning og datakilder

| Databaser | Periode |
|--|---------------|
| The Cochrane Library | 2001, Issue 3 |
| DARE | - 2001 |
| ISTAHC database | - 2001 |
| Medline (SilverPlatter) | 1996-2001 |
| Embase | 1996-2001 |
| MARS (Medical Assess and Results System, Sweden) | - 2001 |

Søgestrategier

Der er søgt på både kontrollerede emneord samt fritekst med følgende søgeord "arthritis-rheumatoid", "rheumatoid-arthritis", "surg*", "arthritis-rheumatoid/surgery", "elbow", "shoulder", "foot", "feet", "knee", "patella", "hip", "wrist", "hand" i en række kombinationer.

Inklusionskriterier

Systematiske oversigter, meta-analyser og randomiserede kontrollerede forsøg.

Kapitel 9: Fysioterapi

Litteratursøgning

| Database(r) | Periode |
|-------------------------|----------------|
| The Cochrane Library | 2000, issue 3 |
| Medline (SilverPlatter) | 1966-juni 2000 |
| Embase (Ovid) | 1989-juni 2000 |
| CINAHL (Ovid) | 1989-juni 2000 |

Søgestrategier

Der er søgt på kontrollerede emneord samt fritekst med følgende søgeord "rheumatoid arthritis" kombineret med "physical therapy", "physiotherapy", "rehabilitation", "lasers", "biofeedback – (psychology)", "relaxation techniques", "paraffin wax bath therapy", "exertion", "exercise therapy", "balneology", "hydrotherapy", "cryotherapy", "hyperthermia, induced", "electric stimulation therapy", "massage", "orthopedic-equipment", "splints", "bandages", "braces", "cervical collar", "shoes" og "insoles" i forskellige kombinationer.

Derudover er der søgt i PEDro (internet, australsk evidens-baseret database for fysioterapi). Der er søgt med "arthritis" i titel eller i abstracts frem til 1. november 2000.

Inklusionskriterier

Som udgangspunkt blev der søgt efter randomiserede kontrollerede studier, men for de behandlingsformer, hvor sådanne studier ikke har kunnet findes er andre studier inkluderet.

Søgningerne resulterede i 274 titler, hvoraf 149 blev skaffet hjem. Disse artikler blev gennemlæst og vurderet af kun én person. Referencelister fra disse artikler er gennemgået og supplerende litteratur er skaffet hjem.

Eksklusionskriterier

Undersøgelser der omhandler en kombination af to eller flere behandlingsformer er ikke medtaget, bortset for afspænding og visualisering. Endvidere er undersøgelser uden ARA- eller ARC-kriterier for leddegigt eller uden relevante mål for behandlingseffekten heller ikke medtaget.

Den hjemtagne litteratur er *kvalitetsvurderet* efter nedenstående kriterier

1. Er der redegjort tilfredsstillende for anvendte metode til randomisering ?
2. Er der redegjort tilfredsstillende for inklusions- og eksklusionskriterier ?
3. Er der angivet effektmål fra start ?
4. Er der redegjort for principper for blinding, og er undersøger blind ?
5. Er grupperne sammenlignelige ved start af undersøgelsen ?
6. Er der redegjort tilfredsstillende for intervention/behandling ?
7. Er behandling og opfølgning sammenlignelig mellem grupperne ?
8. Er alle patienter analyseret i randomiseringsgruppen ?
9. Er der redegjort for bivirkninger ?
10. Er der anvendt adækvat statistik ?
11. Er resultaterne angivet med konfidensintervaller eller anden variation ?

Studier med mindst 6 opfyldte kriterier er medtaget og klassificeret efter styrke af evidensen og den heraf afledte anbefaling i henhold til Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Bilag 2). 33 studier er inkluderet.

Kapitel 10: Ergoterapi

Litteratursøgning

| Databaser | Periode |
|-------------------------|---------------|
| The Cochrane Library | 2000, Issue 2 |
| Medline (SilverPlatter) | 1966-2000 |
| Embase | 1980-2000 |
| Cinahl | 1982-2000 |
| AMED | 1985-2000 |
| Best Evidence | 2000, vol. 4 |
| Artikelbasen | 1981-2000 |

Søgestrategier

Der er søgt på "arthritis-rheumatoid", "rehabilitation", "occupational therapy", "assistive technology devices", "splints", "bandages and dressings", "orthopedic equipment and supplies", "self-help-devices", "prostheses and orthoses", "orthotics". I Artikelbasen er søgt på: "gigt", "leddegigt", "ergo?", "rehabilit?", "genoptræn?". I alle databaser er der søgt på kontrollerede emneord samt fritekst i forskellige kombinationer.

Inklusionskriterier

Der er primært søgt efter systematiske oversigter, meta-analyser, og randomiserede kontrollerede forsøg, men i enkelte tilfælde er også andre studier inkluderet.

Eksklusionskriterier

Artikler omhandlende "juvenile rheumatoid arthritis".

Kapitel 11: Patientundervisning og psykologisk behandling

Litteratursøgning

| Databaser | Periode |
|----------------------|---------------|
| The Cochrane Library | 2000, issue 4 |
| Medline (PubMed) | 1990-2001 |
| Cinahl | 1990-2001 |
| PsycInfo | 1984-2001 |

Søgestrategier

Der er søgt på "arthritis-rheumatoid", "patient-education", "patient-experience", "anxiety", "self-efficacy", "social-support", "self-concept", "psychology", "communication", "information", "depression", "psychophysiological-disorders", "social-psychology", "psychology-education", "education, psychosocial-factors", "psychosomatic", "social-support", "self-esteem", "client-education", "social-support-networks".

I alle databaser er der søgt på kontrollerede emneord samt fritekst i forskellige kombinationer.

Derudover er en række danske og udenlandske psykologforeninger og -selskabers hjemmesider gennemset for yderligere litteratur.

Eksklusionskriterier

Artikler omhandlende "juvenile rheumatoid arthritis".

Bilag 2

Evidensgraderingsskema – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Levels of Evidence and Grades of Recommendations – 18 September 1998

| Grade of Recommendation | Level of Evidence | Therapy/Prevention, Aetiology/Harm | Prognosis | Diagnosis | Economic analysis |
|-------------------------|-------------------|--|--|---|--|
| A | 1a | SR (with homogeneity*) of RCTs | SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; or a CPG [†] validated on a test set | SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; or a CPG validated on a test set. | SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies |
| | 1b | Individual RCT (with narrow Confidence interval [†]) | Individual inception cohort study with ≥ 80% follow-up | Independent blind comparison of an appropriate spectrum of consecutive patients, all of whom have undergone both the diagnostic test and the reference standard. | Analysis comparing all (critically-validated) alternative outcomes against appropriate cost measurement, and including a sensitivity analysis incorporating clinically sensible variations in important variables. |
| | 1c | All or none [§] | All or none case-series** | Absolute SpPins and SnNouts ^{††} | Clearly as good or better [‡] , but cheaper. Clearly as bad or worse but more expensive. Clearly better or worse at the same cost. |
| B | 2a | SR (with homogeneity*) of cohort studies | SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs. | SR (with homogeneity*) of Level ≥2 diagnostic studies | SR (with homogeneity*) of Level ≥2 economic studies |
| | 2b | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up) | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; or CPG not validated in a test set. | Independent blind comparison but either non-consecutive patients, or confined to a narrow spectrum of study individuals (or both), all of whom have undergone both the diagnostic test and the reference standard; or a diagnostic CPG not validated in a test set. | Analysis comparing a limited number of alternative outcomes against appropriate cost measurement, and including a sensitivity analysis incorporating clinically sensible variations in important variables. |
| | 2c | "Outcomes" Research | "Outcomes" Research | | |
| | 3a | SR (with homogeneity*) of case-control studies | | | |
| | 3b | Individual Case-Control Study | | Independent blind comparison of an appropriate spectrum, but the reference standard was not applied to all study patients | Analysis without accurate cost measurement, but including a sensitivity analysis incorporating clinically sensible variations in important variables. |
| C | 4 | Case-series (and poor quality cohort and case-control studies ^{§§}) | Case-series (and poor quality prognostic cohort studies ^{***}) | Reference standard was not applied independently or not applied blindly | Analysis with no sensitivity analysis |
| D | 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory |

- These levels were generated in a series of iterations among members of the NHS R&D Centre for Evidence-Based Medicine (Chris Ball, Dave Sackett, Bob Phillips, Brian Haynes, and Sharon Straus).
 - Recommendations based on this approach apply to "average" patients and may need to be modified in light of an individual patient's unique biology (risk, responsiveness, etc.) and preferences about the care they receive.
 - Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because of:
 - EITHER a single result with a wide Confidence Interval (such that, for example, an ARR in an RCT is not statistically significant but whose confidence intervals fail to exclude clinically important benefit or harm)
 - OR an SR with troublesome (and statistically significant) heterogeneity.
 ⇒ Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.
- * By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
- † Clinical Prediction Guide
- ‡ See note #2 for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
- § Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
- ** Met when there are no reports of anyone with this condition ever avoiding (all) or suffering from (none) a particular outcome (such as death).
- †† An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
- ‡‡ Good, better, bad, and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
- §§ By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly defined comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same blinded, objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known cofounders.
- *** By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.

Bilag 3

Klassifikationskriterier for leddegigt

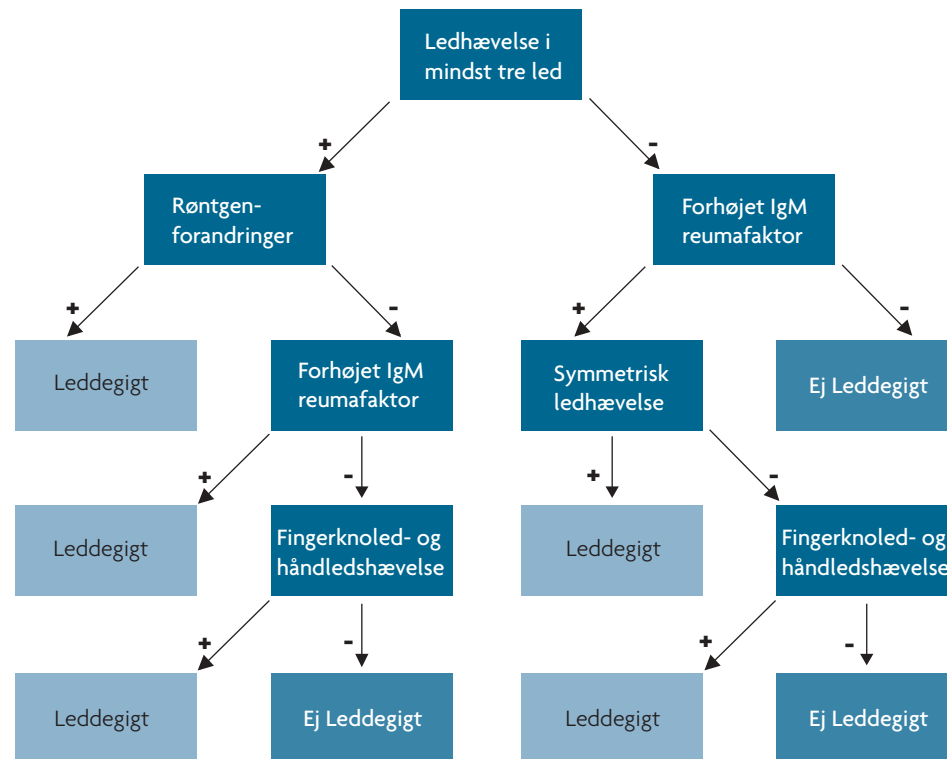
American College of Rheumatology – (ACR) 1987

Listekriterier

- 1*. Morgenstivhed i og omkring leddene i mindst 1 time
- 2*. Hævelse af mindst 3 led i specifikke ledregioner
- 3*. Hævelse af hånd- eller fingerled
- 4*. Hævelse af led i samme ledregion på begge sider
5. Gigtknuder i huden
6. Forhøjelse af IgM-reumafaktor i blodet
7. Typiske røntgenforandringer i leddene

Mindst 4 kriterier skal være opfyldt og de *-mærkede tilstede i mindst 6 uger samtidigt.

Trækriterier



For at opfylde klassifikationskriterier for leddegigt (reumatoid artrit) skal de beskrevne kliniske, laboratoriemæssige og/eller billeddiagnostiske fund være til stede.

Bilag 4

Smertestillende midler, milde smertestillende og betændelsesdæmpende gigtmidler og binyrebarkhormoner

Smertestillende midler (analgetika)

Smertestillende midler som paracetamol, kodein, dextropropoxifen og tramadol har en smertelindrende virkning ved leddegigt. Bivirkninger er sjældne, hvis stofferne anvendes i de anbefalede doser. Smertestillende midler har ingen indflydelse på sygdomsprocessen ved leddegigt, men det er ofte muligt at opnå en yderligere smertestillende effekt ved at kombinere dem med milde smerte- og betændelsesdæmpende gigtmidler og langsomvirkende antireumatika. Ved inaktiv leddegigt og ved svært ødelagte led, hvor smerter snarere skyldes uoprettelig ledskade end sygdomsaktivitet, behandles patienter ofte med en kombination af smertestillende midler og milde smerte- og betændelsesdæmpende gigtmidler.

Milde smerte- og betændelsesdæmpende gigtmidler (NSAID)

Gigtmidlerne i denne gruppe har den fælles egenskab, at de virker hæmmende på en gruppe nøgleenzymmer, som kaldes cyclooxygenaser. Cyclooxygenaser bevirker dannelse af prostaglandiner, som i betændelsesprocessen stimulerer smerter, ledhævelse og stivhed. Hæmning af cyclooxygenase enzymer med milde smerte og betændelsesdæmpende gigtmidler mindsker disse gener.

Denne fælles virkningsmekanisme for alle 23 kemisk forskellige præparater, der henregnes under gruppen, bevirker, at de stort set alle har samme behandlingsmæssige effekt. Der er dog individuelle forskelle på, i hvor høj grad stoffet lindrer eller forårsager bivirkninger.

Det er veldokumenteret, at præparaterne er i stand til at reducere smerte og stivhed i betydelig grad ved leddegigt, selv efter få dages behandling. Der er tale om en overfladisk virkning, idet stofferne trods god lindring ikke hæmmer sygdomsudviklingen (1) 1b; (2) 1a.

Anvendelse af milde smerte- og betændelsesdæmpende gigtmidler er forbundet med risiko for en lang række bivirkninger, herunder mavesår, blødning i mavetarmkanalen, væskeophobning, blodtryksstigning og nedsættelse af nyrefunktionen. Risikoen for blødning i mavetarmkanalen og mavesår er betydeligt lavere ved anvendelse af de nye såkaldt selektive cyclooxygenase-2 hæmmende præparater, eller såfremt stofferne kombineres med mavesårforebyggende medicin af protonpump hæmmertypen eller det maveslimhindebeskyttende præparat kaldet misoprostol (3) 1a; (4) 1a; (5) 1a; (6) 1a; (7) 2b.

Det kan konkluderes, at milde smerte- og betændelsesdæmpende gigtmidler har god lindrende effekt på smerter og stivhed ved leddegigt. Af hensyn til bivirkninger bør der tages de samme hensyn, som generelt anbefales ved anvendelsen af disse midler. Idet leddegigtpatienter i behandling med binyrebarkhormoner ofte er over 65 år eller har haft problemer med mavesår, bør præparaterne i disse situationer enten kombineres med mavesårsmedicin af protonpumphæmmer-typen eller med misoprostol. Alternativt kan selektive cyclooxygenase-2 hæmmende præparater anvendes.

Binyrebarkhormoner

Det er veldokumenteret, at behandling med binyrebarkhormoner, både indgivet som tablet eller som indsprøjtning, har en hurtig og effektiv, men forbigående lindrende virkning ved leddegigt (8) *1a*; (9) *1a*; (10) *1a*; (11) *4*; (12) *1b*; (13) *1b*. Der er tillige sikker dokumentation for, at hyppigheden af bivirkninger stiger med den kumulative dosis, og at risikoen for alvorlige langtidsbivirkninger er væsentligt øget ved prednisolon-doser, der overstiger 7,5 mg daglig (14) *2b*. Vedvarende behandling med binyrebarkhormon i lav dosering har en vis hæmmende effekt på udviklingen af røntgenpåviselig ledska-der ved leddegigt (15) *1b*; (16) *1b*; (17) *1b*; (18) *2b*. Indsprøjtning af binyrebarkhormon i smertefulde, hævede led ved leddegigt har en hurtigt lindrende virkning af ugers til måneders varighed (11) *4*; (12) *1b*; (13) *1b*. Varigheden af effekten kan øges både ved forud for indsprøjtningen at udsuge ledvæsken (19) *1b*, og ved efterfølgende at aflaste leddet i 24 timer (20) *1b*.

Litteratur

- 1 Furst DE. Are there differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1994; 37(1):1-9.
- 2 Gotzsche PC. Sensitivity of effect variables in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of 130 placebo controlled NSAID trials. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(12):1313-1318.
- 3 Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(20):1921-1928.
- 4 Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354(9196):2106-2111.
- 5 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA* 2000; 284(10):1247-1255.
- 6 Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002296.
- 7 Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340(24):1888-1899.
- 8 Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996; 39(11):1818-1825.
- 9 Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000189.
- 10 Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001158.
- 11 Ostergaard M, Halberg P. [Intra-articular glucocorticoid injections in joint diseases]. *Ugeskr Laeger* 1999; 161(5):582-586.
- 12 Blyth T, Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or hexacetonide. *Br J Rheumatol* 1994; 33(5):461-463.
- 13 Menninger H, Reinhardt S, Sondgen W. Intra-articular treatment of rheumatoid knee-joint effusion with triamcinolone hexacetonide versus sodium morrhuate. A prospective study. *Scand J Rheumatol* 1994; 23(5):249-254.
- 14 Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC, Cummings SR. Hip fractures attributable to corticosteroid use. Study of Osteoporotic Fractures Group. *Lancet* 1999; 353(9161):1327.

- 15 Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(3):142-146.
- 16 Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350(9074):309-318.
- 17 Hansen M, Podenphant J, Florescu A, Stoltenberg M, Borch A, Kluger E et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(11):713-718.
- 18 Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. *Br J Rheumatol* 1998; 37(9):930-936.
- 19 Weitoft T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(3):233-235.
- 20 Chakravarty K, Pharoah PD, Scott DG. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33(5):464-468.

Bilag 5

Beskrivelse af model A, B og C og definition af behandlingssvigt

Model A

Et typisk behandlingsforløb før fremkomsten af TNF-alfa hæmmere¹

1. Førstevalgs præparat var ofte sulfasalazin eller hydroxyklorokin.
2. Ved *manglende effekt* heraf ændredes behandlingen til methotrexat.
3. Ved *manglende effekt* heraf ændredes behandling til enkeltstofbehandling med leflunomid, natrium-aurothiomalat (guldkur), penicillamin, trestof kombinationsbehandling med methotrexat, sulfasalazin og hydroxyklorokin eller tostof behandling med ciclosporin og methotrexat.
4. Ved *manglende effekt* heraf ændredes behandlingen til azathioprin. Ved *svært behandlelig sygdom* suppleredes med tabletbehandling med binyrebarkhormoner.

Model B

Nydiagnosticeret leddegigt

1. *Sikring af diagnose* (ACR-kriterier) og påvisning af aktiv sygdom efter lægens skøn.
2. *TNF-alfa hæmmer behandling indledes* snarest muligt efter, at diagnosen er stillet, fortrinsvis i kombination med methotrexat. Methotrexat tilstræbes øget til den maksimalt tolererede dosis.
3. TNF-alfa hæmmer *doseringen justeres* afhængigt af effekt.
4. Ved *manglende effekt*² eller *bivirkninger* påbegyndes kombinationsbehandling med methotrexat, sulfasalazin og hydroxyklorokin eller behandling med ciclosporin og methotrexat.
5. Ved *manglende effekt eller bivirkninger* af dette anvendes monoterapi med leflunomid, natrium-aurothiomalat, penicillamin eller azathioprin.
6. *Effektiv sygdomskontrol tilstræbes* i hele forløbet i nødvendigt omfang suppleret med ledindsprøjtninger med depot binyrebarkhormon eller med lavdosis-tabletbehandling (f.eks. prednisolon 7,5 mg daglig).

¹ Rækkefølgen af de enkelte behandlinger i denne model er ikke fastlagt og bestemmes først og fremmest af lægens og patientens præferencer.

² Det er muligt, at patienter, som har haft behandlingssvigt af TNF-alfa hæmmere, vil blive forsøgt behandlet med det 3. markedsførte biologiske lægemiddel anakinra (Kineret), før effekten af de øvrige langsomtvirkende gigtmidler vil blive afprøvet. Anakinra er registreret til behandling af leddegigt, hvor der ikke er opnået en tilstrækkelig effekt af methotrexat.

Etableret leddegigt

1. TNF-alfa hæmmer behandling påbegyndes ved
 - a) *behandlingssvigt* af et langsomtvirkende gigtmiddel, fortrinsvis methotrexat samt mindst en kombinationsbehandling, eller
 - b) *uacceptable bivirkninger* af methotrexat³ samt *behandlingssvigt* eller *bivirkninger* af et andet langsomtvirkende gigtmiddel (fortrinsvis sulfasalazin eller leflunomid).
2. TNF-alfa hæmmer *doseringen justeres* afhængigt af effekt.
3. Ved *manglende effekt*² eller *bivirkninger* påbegyndes monoterapi med leflunomid, natrium-aurothiomalat, penicillamin eller azathioprin.
4. *Effektiv sygdomskontrol tilstræbes* i hele forløbet, i nødvendigt omfang suppleret med ledindsprøjtninger med depotbinyrebarkhormon eller med lavdosistabletbehandling (f.eks. prednisolon 7,5 mg daglig).

Model C

Nydiagnosticeret leddegigt

1. Enkelstofbehandling påbegyndes med methotrexat, og dosis øges i løbet af 4 måneder til den maksimalt tolererede dosis.
2. Ved *uacceptable bivirkninger*³ ændres behandlingen til et andet langsomtvirkende gigtmiddel, fortrinsvis sulfasalazin eller leflunomid. Hvis denne behandling må opgives, iværksættes TNF-alfa hæmmer behandling. Ved *utilstrækkelig effekt* af methotrexat indledes kombinationsbehandling (methotrexat, sulfasalazin og hydroxyklorokin eller methotrexat og ciclosporin). Hvis denne behandling må opgives, iværksættes TNF-alfa hæmmer behandling.
3. TNF-alfa hæmmer *doseringen justeres* afhængigt af effekt.
4. Ved *manglende effekt*² påbegyndes monoterapi med leflunomid, natrium-aurothiomalat, penicillamin eller azathioprin.
5. *Effektiv sygdomskontrol* tilstræbes i hele forløbet i nødvendigt omfang suppleret med ledindsprøjtninger med depotbinyrebarkhormon eller med lavdosistabletbehandling (f.eks. prednisolon 7,5 mg daglig).

Etableret leddegigt

1. TNF-alfa hæmmer behandling påbegyndes ved
 - a) *behandlingssvigt* af et langsomtvirkende gigtmiddel, fortrinsvis methotrexat samt mindst en kombinationsbehandling, eller
 - b) *uacceptable bivirkninger* af methotrexat³ samt *behandlingssvigt* eller *bivirkninger* af et andet langsomtvirkende gigtmiddel (fortrinsvis sulfasalazin eller leflunomid).
2. TNF-alfa hæmmer *doseringen justeres* afhængigt af effekt.
3. Ved *manglende effekt*² påbegyndes monoterapi med leflunomid, natrium-aurothiomalat, penicillamin eller azathioprin.
4. *Effektiv sygdomskontrol tilstræbes* i hele forløbet i nødvendigt omfang suppleret med ledindsprøjtninger med depotbinyrebarkhormon eller med lavdosistabletbehandling (f.eks. prednisolon 7,5 mg daglig).

Definition af behandlingssvigt

Ved "*behandlingssvigt*" forstås:

- a. Aktiv leddegigtsygdom, trods optimal dosering, kendetegnet ved:
Mindst 6 ømme og 6 hævede led samt mindst 2 af 3 følgende kriterier:
Blodsænkning ≥ 28 mm/time
C-reaktiv protein ≥ 20 mg/l
Morgenstivhed ≥ 45 minutter
eller
- b. Forekomst af *uacceptable bivirkninger*

³ Da methotrexat indgår i de virksomme kombinationsbehandlinger, kan disse ikke anvendes.

Bilag 6

Anvendte enhedsomkostninger i de sundhedsøkonomiske konsekvensberegninger

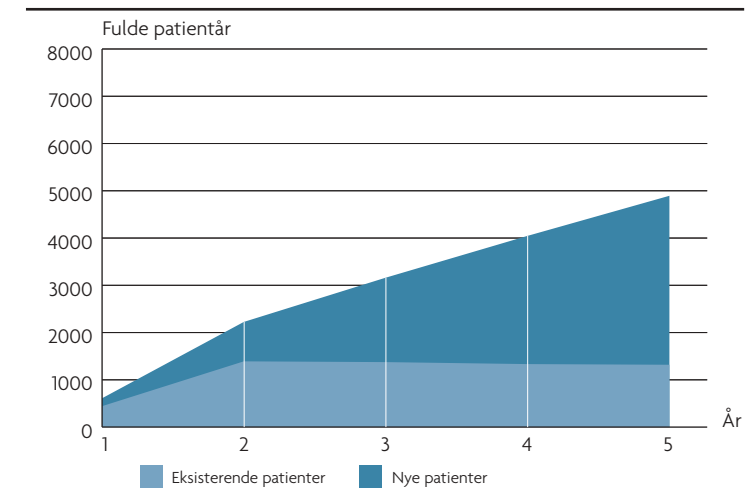
| Ressource | Enhedsomkostning | Kilde |
|---|--|---|
| TNF-alfa hæmmere: | | |
| - Infliximab | 4.372,67 kr/100mg ampul 6.107,40 kr/100mg ampul | Apotekets indkøbspris oplyst af fabrikanten (nov. 2001) Lægemiddelkataloget (august 2002) |
| - Etanercept | 1.187 kr./injektion | Apotekets indkøbspris oplyst af fabrikanten (nov. 2001) |
| - Dropsæt | 17,50 kr./sæt | Data fra Reumatologisk afdeling, Århus Kommunehospital |
| Anden medicin mv.: | | |
| Methotrexat og folinsyre | 786,24 kr./år | 2,5 mg methotrexat tablet a 1,51 kr. x 6 tab/uge x 52 uger og 1 mg. folinsyre tablet a 1,01 kr. x 6 tab/uge x 52 uger. Lægemiddelkataloget (august 2002) |
| Sulfasalazin | 1.834,56 kr./år | 500 mg. tablet a 1,26 kr. x 4 tab/dag x 364 dage. Lægemiddelkataloget (august 2002) |
| Traditionel medicinering (Langsomt virkende gigtmiddel) | 1.100 kr./år | 30% får Sulfasalazin og 70% får Methotrexat og folinsyre |
| Smertestillende medicin | 655,20 kr./år | 500 mg paracetamol tbl. Af 0,3 kr. x 6 dgl. X 364 dage. Lægemiddelkataloget (august 2002) |
| Milde betændelsehæmmende og smertestillende gigtmidler | 409,50 kr./år | 400 mg ibuprofen tbl. a' 0,375 kr. x 3 dgl. x 364 dage. Lægemiddelkataloget (august 2002) |
| Mavesårsmedicin | 3.880,24 kr./år | 30 mg lansoprazol tbl. á 10,66 kr. x 1 x 364 Lægemiddelkataloget (august 2002) |
| Forbrugsartikler laboratorium og røntgen | Leddegigt patienter: 800 kr./år Andre patienter: 400 kr./år | Skøn |
| Personalelønninger: | | Bruttoløndata (feb. 2002) indhentet fra Det Fælleskommunale Løndatakontor (www.fldnet.dk) |
| - Afdelingslæge | 562.200 kr./år 336 kr./time | Årlig gns. bruttoløn omregnet med 1672 arb. timer. |
| - Sygeplejerske | 311.400 kr./år 186 kr./time | do |
| - Bioanalytiker | 283.200 kr./år 169 kr./time | do |
| - Radiograf | 302.900 kr./år 181 kr./time | do |
| Sekretær/overass. | 288.200 kr./år 172 kr./time | do |
| DRG-takster: | | |
| - Ambulant besøg | 1.339 kr./besøg | Sundhedsstyrelsens NordDRG |
| - Røntgenundersøgelse | 447 kr./undersøgelse | do |

Bilag 7

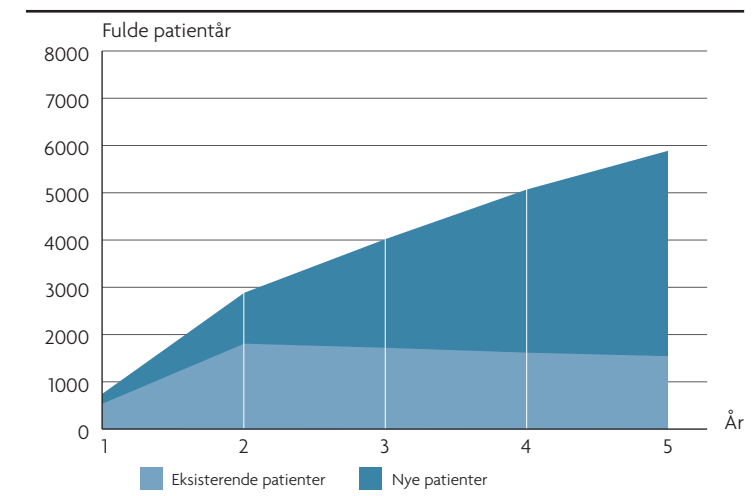
Grafer for patientstrømme i behandlingsmodel B og C

Model B

Figur 1.1 Udvikling i antal behandlingsår for nye og eksisterende patienter – infliximab

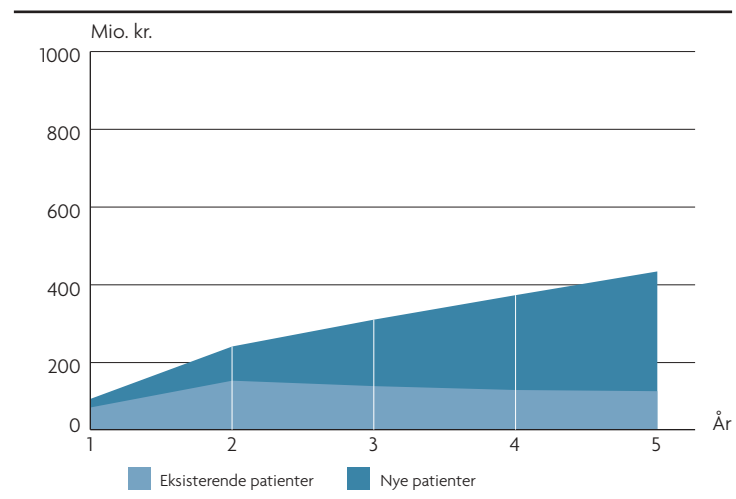


Figur 1.2 Udvikling i antal behandlingsår for nye og eksisterende patienter – etanercept

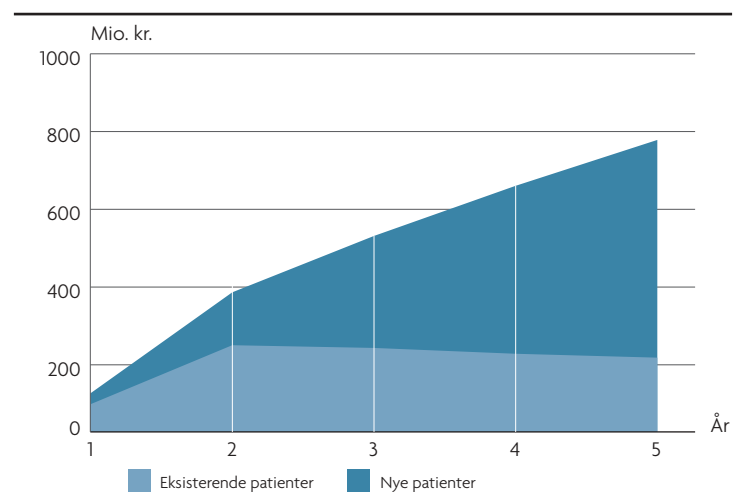


Model B

Figur 1.3 Udvikling i omkostninger for nye og eksisterende patienter – infliximab

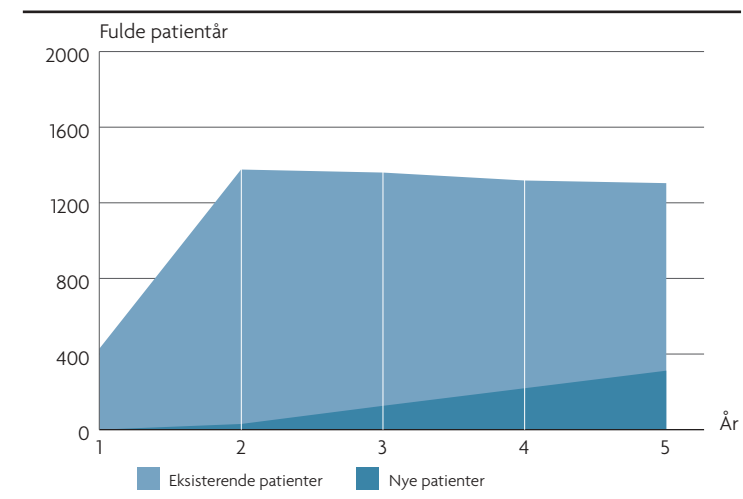


Figur 1.4 Udvikling i omkostninger for nye og eksisterende patienter – etanercept

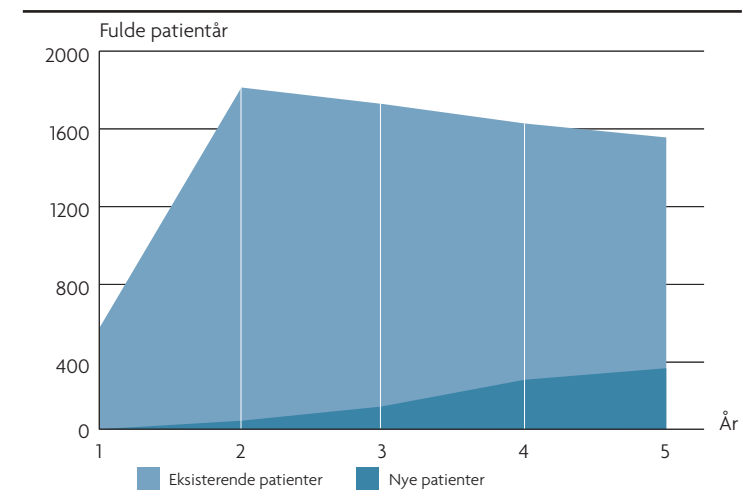


Model C

Figur 2.1 Udvikling i antal behandlingsår for nye og eksisterende patienter – infliximab

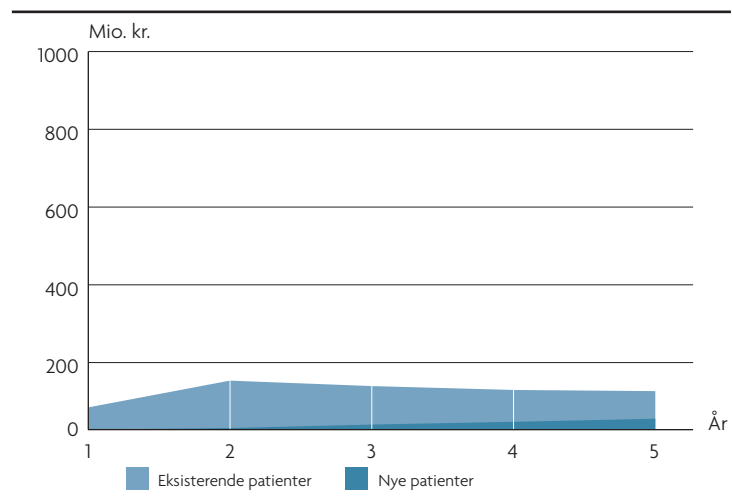


Figur 2.2 Udvikling i antal behandlingsår for nye og eksisterende patienter – etanercept



Model C

Figur 2.3 Udvikling i omkostninger for nye og eksisterende patienter – infliximab



Figur 2.4 Udvikling i omkostninger for nye og eksisterende patienter – etanercept

