

Revmatoid artritt i Norge – demografi, sykdomskarakteristika og behandling.

En sammenligning med andre europeiske land og USA

Glenn Haugeberg^{1,2}, Eirik Wilberg Rebnord², Andreas Diamantopoulos^{1,2}, Hilde Gjelberg¹, Erik Rødevand³ og Tuulikki Sokka⁴

1) Revmatologisk avdeling, Sørlandet Sykehus, Kristiansand

2) Institutt for nevromedisin, Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim

3) Revmatologisk avdeling, St. Olavs Hospital, Trondheim

4) Jyväskylä Sentral Sykehus, Jyväskylä, Finland

Korrespondanse: Glenn Haugeberg, Revmatologisk avdeling, Sørlandet Sykehus, Servicebox 416, 4604 Kristiansand S
E-mail: glenn.haugeberg@sshf.no Telefon: 38 07 31 48 (jobb) / 97 16 19 13 (mobil) Telefaks: 38 07 31 43

Artikkelen er en del av Eirik Wilberg Rebnord sin studentoppgave ved Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk leddsykdom som gir økt sykkelighet og dødelighet. Nye biologiske legemidler har de siste 10 årene bedret prognosen betydelig. I 2005 ble QUEST-RA (Quantitative Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis) prosjektet etablert for å sammenligne sykdomsstatus og behandling hos RA-pasienter i forskjellige land. I denne artikkelen presenteres status for RA-pasienter i Norge sammenlignet med andre europeiske land og USA.

Materiale og metode: Tilfeldig utvalgte RA-pasienter fulgt opp ved revmatologisk poliklinikk ved Sørlandet sykehus i Kristiansand (n=100) og St. Olavs Hospital i Trondheim (n=100) ble inkludert. I henhold til protokoll ble demografiske, sykdoms- og behandlingsdata registrert.

Resultater: Norske RA-pasienter skilte seg lite fra gjennomsnittet i andre land med hensyn til alder, utdanning og sykdomsvarighet. Sykdomsalvorlighet og sykdomsstatus til norske RA-pasienter er sammenlignbare med pasienter fra land som har lavest sykdomsaktivitet og best helsestatus. I Norge er andelen som behandles med biologiske legemidler ca 30%, og Norge er blant de land med størst andel pasienter som behandles med denne legemiddelgruppen.

Fortolkning: RA-pasienter i Norge er blant de i Europa som har lavest sykdomsaktivitet. En årsak antas å være den relativt utbredte bruken av biologiske legemidler i Norge.

Haugeberg G, Rebnord EW, Diamantopoulos A, Gjelberg H, Rødevand E, Sokka T. **Rheumatoid arthritis in Norway – demography, disease characteristics and treatment. A comparison with other European countries and the USA.** *Nor J Epidemiol* 2012; 22 (2): 127-134.

ENGLISH SUMMARY

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disorder which is associated with increased morbidity and mortality. During the last 10 years the new biologic drugs have improved the prognosis substantially. In 2005 the QUEST-RA (Quantitative Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis) project was established for comparison of disease status and treatment in RA patients across different countries. In this article we present data from RA patients in Norway comparing with other European countries and the USA.

Material and method: The study population consisted of 200 randomly selected RA patients recruited from outpatient clinics at Sørlandet Hospital in Kristiansand (n=100) and St. Olavs Hospital in Trondheim (n=100). Data on demographics, disease severity and treatment was collected according to protocol.

Results: Only minor differences were found for age, education and disease activity between RA patients in Norway and the other countries. Disease severeness and disease status in the Norwegian RA patients was comparable with RA patients from countries reporting the lowest disease activity and had the best health status. In our Norwegian RA patients 30% were treated with biologics. Norway is among the countries that has the highest proportion of RA patients on biologic drugs.

Conclusion: RA patients in Norway are among those countries in Europe reporting lowest disease activity. One reason may be the relative high proportion of RA patients in Norway treated with biologic drugs.

INTRODUKSJON

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk leddsykdom som er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet (1). En konsekvens av sykdommen er at mange faller tidlig ut av arbeidslivet, som igjen fører til produksjonstap og økte trygdeutbetalinger for samfunnet (2).

Bruk av biologiske legemidler i behandling av RA har ført til store behandlingsfremskritt. Det første medikamentet innen denne gruppen, Remikade® som hemmer TNF-alfa ble tilgjengelig for klinisk bruk i 1999. I de påfølgende år er det tilkommet flere medikamenter som hemmer TNF-alfa (Enbrel®, Humira®, Cimzia® og Simponi®). Andre biologiske behandlingsprinsipper som brukes er IL-6 hemming (Roactembra®), T-celle hemming (Orencia®) og eliminering av B-celler (Mabthera®). Alle disse medikamentene har vist seg å være effektive både med tanke på å redusere sykdomsaktivitet, redusere symptomer, øke fysisk funksjon og redusere eller stoppe leddødeleggelse (3). Samtidig er det kommet dokumentasjon for at målstyrt behandling og bruk av kvantitative utfallsmål bedrer behandlingsresultatene (4,5). Denne behandlings metodikken også kalt "Treat to Target", har i flere studier vist seg å forbedre utfallet av sykdommen uavhengig av legemiddelvalg (6-9).

Kulturelle forhold og et lands økonomiske muligheter antas å ha innvirkning på behandlingsstrategier og utfall, men det er mangel på studier som dokumenterer dette (2,10).

Det multinasjonale QUEST-RA (Quantitative Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis) prosjektet som startet i 2005 har som mål å stimulere til bruk av kvantitative utfallsmål i oppfølging og behandlingen av RA-pasienter og å etablere en database for sammenligning av RA-pasienter i vanlig klinisk praksis mellom landene (11).

Formålet med denne studien er å sammenligne sykdoms karakteristika og behandling hos RA-pasienter i Norge med publiserte data fra andre europeiske land og USA som har deltatt i QUEST-RA studien.

MATERIALE OG METODE

Rekruttering av pasienter i QUEST-RA studien

I perioden 2005 til 2010 ble RA-pasienter inkludert fra 19 europeiske land og 13 ikke-europeiske land deriblant USA.

Pasientene ble tilfeldig rekruttert fra revmatologiske poliklinikker ved de deltagende revmatologiske avdelinger for å reflektere bredden i sykdomsbildet. Fra hvert deltagende senter skulle det samles inn data på 100 uselekterte RA-pasienter. I Norge ble inklusjonen av 200 pasienter fra revmatologisk poliklinikk ved Sørlandet Sykehus i Kristiansand og St. Olavs Hospital i Trondheim avsluttet våren 2010.

Alle pasienter ble undersøkt i henhold til en standardisert protokoll. Et utvalg av variabler er presentert i denne studien og inkluderer demografiske-, sykdoms-

og behandlingsdata listet i tabell 1. Dataene ble inn-samlet ved bruk av spørreskjema på morsmålet fylt ut av pasienten og ved intervju og klinisk undersøkelse av lege.

Demografisk informasjon inkluderte data om alder, kjønn, etnisitet, antall år skolegang, yrkesstatus, røyking, vekt og høyde. Pasientens sykdomsvarighet ble registrert basert på informasjon fra pasient eller pasientens sykehusjournal.

Informasjon om selvrapportert helsestatus ble også samlet inn. Spørreskjemaet HAQ (Health Assessment Questionnaire) ble brukt til å undersøke fysisk funksjon innen aktiviteter knyttet til daglige gjøremål med fire svaralternativ: 0 = uten problemer, 1 = med visse problemer, 2 = med store problemer, 3 = kan ikke (HAQ skår 0-3) (12). Visuell analog skala (VAS, 0 mm = best, 100 mm = dårligst/verst) ble brukt til å måle graden av smerte, tretthet og total vurdering av hvordan alle symptomer fra sykdommen påvirker pasienten.

Legens evaluering av sykdomsstatus inkluderte standardisert 28-leddtelling av ømme og hovne ledd og undersokers totalvurdering av sykdommens påvirkning på pasienten ved VAS. DAS28 (Disease Activity Score) som er en sammensatt skår på sykdomsaktivitet basert på antall hovne og ømme ledd, senkningsreaksjon (SR) og pasientens totalvurdering av sykdomsaktivitet på VAS ble regnet ut (13). DAS28 verdien går fra 0-10 (lav-høy) hvor remisjon er definert som DAS28 < 2,6, lav sykdomsaktivitet 2,6-3,2, moderat sykdomsaktivitet 3,2-5,1 og høy sykdomsaktivitet > 5,1.

Laboratorieinformasjon inkluderte data om SR og revmatoid faktor (RF). Det ble også registrert om pasienten hadde erosjoner på røntgenbilder av hender og/eller føtter.

Det ble også registrert nåværende og tidligere bruk av syntetiske og biologiske sykdomsmodifiserende medikamenter og bruk av prednisolon.

Data fra Norge og sammenligning med publiserte data fra andre QUEST-RA land

Siden 2007 har data fortløpende blitt publisert fra den multinasjonale multisenterstudien QUEST-RA. Disse studiene har blant annet undersøkt om det er forskjeller mellom RA-pasienter fra forskjellige land med tanke på sykdomsmål (11), arbeidsuførhet (14) og behandling (15). For å kunne sammenligne med tidligere publiserte data hvor bruttonasjonalproduktet (BNP) for 2005 er brukt så har også vi brukt BNP i Norge for 2005 rapportert fra det internasjonale pengefondet IMF (16).

Statistikk

Kontinuerlige variabler er presentert som gjennomsnitt med standardavvik (SA) for normalfordelte data og median med minimum og maksimum verdi for ikke normalfordelte data, mens gruppevariabler ble presentert som antall eller prosent. DAS28 ble utregnet fra formelen: $0,56 \cdot \sqrt{(TJC28)} + 0,28 \cdot \sqrt{(SJC28)} + 0,70 \cdot \ln(ESR) + 0,014 \cdot \text{total vurdering av hvordan alle symptomer fra sykdommen påvirker pasienten}$ (13).

Tabell 1. Demografiske data, sykdomsdata og behandlingsdata fra 200 tilfeldig utvalgte revmatoid artritt pasienter som ble fulgt opp ved revmatologisk poliklinikk ved Sørlandet Sykehus i Kristiansand og St. Olavs Hospital i Trondheim. Kontinuerlige variabler er presentert som gjennomsnitt og standardavvik for normalfordelte data og som median med minimum og maksimum verdi for ikke-normalfordelte data.

Variabler	Alle (n=200)	St. Olavs Hospital (n=100)	Sørlandet Sykehus (n=100)	P-verdi
Pasientkarakteristika				
Alder, år	58,0 (13,0)	59,9 (12,9)	56,1 (12,9)	0,04
Kvinner	65,5%	64,0%	67,0%	0,77
Kaukasier	98,5%	100,0%	97,0%	0,25
Kroppsmasseindeks, kg/m ²	25,7 (4,5)	25,2 (3,9)	26,3 (5,0)	0,07
Røyker nå	26,6%	19,2%	34,0%	0,02
Utdannelse, år	11,9 (3,4) 11,0 [4–20] †	12,2 (3,7)	11,7 (3,0)	0,28
Jobber fulltid	17,1%	18,0%	16,2%	0,85
Jobber fulltid alder < 65 år	25,0%	27,7%	22,5%	0,55
Sykdomsvarighet, år	10,7 [0,6–48,8] 13,3 (10,9) ‡	11,9 [0,6–48,8]	8,5 [0,6–45,2]	0,10
Sykdomsaktivitet				
DAS28, 0-10	3,6 (1,4)	3,6 (1,3)	3,6 (1,4)	0,94
Antall hovne ledd, 0-28	1,0 [0,0–21,0]	1,0 [0,0–21,0]	1,0 [0,0–18,0]	0,97
Antall ømme ledd, 0-28	3,0 [0,0–28,0]	3,0 [0,0–28,0]	3,0 [0,0–28,0]	0,91
Doktors totalvurdering av sykdomstilstanden, VAS 0-10	1,8 [0,0–7,7]	1,6 [0,0–6,8]	1,9 [0,0–7,7]	0,47
SR, mm/time	14,0 [2,0–78,0]	14,0 [2,0–72,0]	15,0 [2,0–78,0]	0,74
Selvrapportert helse mål				
HAQ – fysisk funksjon, 0-3	0,88 [0–2,63]	0,75 [0–2,5]	0,75 [0–2,63]	0,84
Smerte, VAS, 0-10	3,5 [0,0–9,3]	4,2 [0,0–9,3]	3,1 [0,0–9,2]	0,22
Fatigue, VAS, 0-10	3,8 [0,0–10,0]	4,3 [0,0–9,5]	3,5 [0,0–10,0]	0,74
Pasientens totalvurdering av sykdomstilstanden, VAS 0-10	3,8 [0,0–9,8]	4,3 [0,0–9,3]	3,4 [0,0–9,8]	0,23
Morgenstivhet, minutter	45,0 [0,0–301,0]	45,0 [0,0–301,0]	45,0 [4,0–301,0]	0,24
Sykdomsmarkører				
Revmatoid faktor positiv	73,1%	86,8%	60,0%	<0,01
Erosjoner på røntgenbilder	61,5%	74,0%	51,1%	<0,01
Nåværende behandling				
Biologiske medikamenter	27,0%	29,0%	25,0%	0,63
Methotrexate	59,5%	68,0%	51,0%	0,02
Andre enn methotrexate	14,0%	13,0%	13,0%	1,00
Prednisolon	52,0%	49,0%	55,0%	0,48

DAS: Disease Activity score, HAQ: Health Assessment Questionnaire

† Våre data var normalfordelt men oppgis også med medianverdi for å lette sammenligning med funn fra tidligere QUEST-RA rapporter.

‡ Våre data ikke normalfordelt men oppgis også med gjennomsnittsverdi for å lette sammenligning med funn fra tidligere QUEST-RA rapporter.

Sammenligninger av demografiske variabler, kliniske karakteristika, sykdomsaktivitets mål og behandlingsrelaterte variabler ble utført ved hjelp av parametriske (student t-test) og ikke-parametriske tester (Mann-Whitney U test) for kontinuerlige variabler og ved hjelp av chi-kvadrat test for kategoriske variabler.

Etikk

Studien ble gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonens retningslinjer. Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Midt-Norge godkjente studien. Skriftlig samtykke fra pasienter ble gitt.

RESULTATER

Pasientkarakteristika for alle 200 inkluderte RA-pasienter fra Sørlandet Sykehus og St. Olavs Hospital er vist i tabell 1 mens data for menn og kvinner er vist i tabell 2. I 2010 var til sammen 8 492 RA-pasienter fra til sammen 32 andre land inkludert i QUEST-RA studien.

Statistisk signifikante forskjeller mellom revmatologisk avdeling ved St. Olavs Hospital og Sørlandet Sykehus i Kristiansand ble som vist i tabell 1 funnet for alder, røyking, RF+, erosiv sykdom og bruk av

Tabell 2. Sammenligning av demografiske data, sykdomsdata og behandlingsdata hos menn og kvinner med revmatoid artritt fulgt opp ved revmatologisk avdeling ved Sørlandet Sykehus i Kristiansand og St. Olavs Hospital i Trondheim.

Variabler	Menn (n=69)	Kvinner (n=131)	P-verdi
Pasientkarakteristika			
Alder, år	58,1 (14,7)	57,9 (12,1)	0,92
Kroppsmasseindeks, kg/m ²	25,6 (4,1)	25,8 (4,8)	0,84
Røyker nå	30,9%	24,4%	0,40
Utdannelse, år	11,5 (3,3)	12,1 (3,5)	0,29
Jobber fulltid	30,4%	10,0%	<0,01
Jobber fulltid alder < 65 år	47,7%	14,1%	<0,01
Sykdomsvarighet, år	12,6 [0,6–39,9]	12,6 [0,6–48,8]	<0,01
Sykdomsaktivitet			
DAS28 (0-10)	3,1 (1,3)	3,9 (1,3)	<0,01
Antall hovne ledd (0-28)	1,5 [0,0–21,0]	1,5 [0,0–20,0]	0,13
Antall ømme ledd (0-28)	3,0 [0,0–28,0]	3,0 [0,0–28,0]	0,01
Doktors totalvurdering av sykdomstilstanden, VAS 0-10 cm	2,2 [0,0–6,1]	2,2 [0,0–7,7]	0,01
SR (mm/time)	15,0 [2,0–52,0]	15,0 [2,0–78,0]	0,81
Selvrappertert helsemål			
HAQ – fysisk funksjon (0-3)	0,50 [0–1,50]	0,88 [0–2,63]	<0,01
Smerte, VAS 0-10 cm	4,2 [0,0–8,7]	4,2 [0,0–9,3]	0,02
Fatigue, VAS 0-10 cm	4,1 [0,0–9,5]	4,1 [0,0–10,0]	0,10
Pasientens totalvurdering av sykdomstilstanden, VAS 0-10 cm	4,1 [0,0–7,7]	4,1 [0,0–9,8]	0,06
Morgenstivhet, minutter	45,0 [0,0–301,0]	45,0 [0,0–301,0]	0,38
Sykdomsmarkører			
Revmatoid faktor positiv	75,8%	71,7%	0,61
Erosjoner	54,2%	65,5%	0,19
Nåværende behandling			
Biologiske medikamenter	27,5%	26,7%	1,00
Methotrexate	68,1%	55,0%	0,10
Andre enn methotrexate	10,1%	14,5%	0,51
Prednisolon	56,5%	49,6%	0,38

methotrexate (MTX).

Blant de 57 pasientene (27,0%) som ble behandlet med biologiske medikamenter fikk 20 Humira® (10%), 17 Enbrel® (8,5%), 10 Rituximab® (5,0%), 6 Remikade® (3,0%) og 1 Orencia® (0,5%).

Som vist i tabell 2 ble det blant våre RA-pasienter i Norge funnet statistisk signifikante forskjeller mellom menn og kvinner for følgende variabler: fulltidsarbeidende, sykdomsvarighet, DAS28, antall ømme ledd, doktors totalvurdering av sykdomstilstanden, HAQ og smerte.

I tabell 3 sammenlignes QUEST-RA pasienter fra Norge, USA og andre europeiske land med tanke på BNP, sykdomsvariabler og behandling.

DISKUSJON

Hovedfunnet i denne studien er at sykdomsaktiviteten hos norske RA-pasienter er på nivå med RA-pasienter fra andre europeiske land med høyt BNP og skiller seg fra land med lavt BNP (se tabell 3).

Demografisk skiller de norske QUEST-RA pasientene seg lite fra andre land med tanke på alder (58 år mot 56 år), antall år utdanning (11 år mot 11 år) og

kroppsmasseindeks (26 kg/m² mot 26 kg/m²). Det var også små forskjeller i sykdomsvarighet hos våre RA-pasienter sammenlignet med andre land (11 år mot 11 år). Blant våre pasienter var det færre kvinner (66% mot 79%) og flere som rapporterte at de røykte (27% mot 17%) enn det som i gjennomsnitt tidligere er rapportert fra QUEST-RA gruppen (10).

I QUEST-RA kohorten har man funnet at kvinner har høyere sykdomsaktivitet (DAS28) og dårligere helsestatus (HAQ) enn menn (17), noe vi også fant hos våre norske RA-pasienter som vist i tabell 2. I litteraturen diskuteres det om disse forskjellene i sykdomsaktivitet og helsestatus mellom menn og kvinner med RA skyldes sykdommen eller mer reflekterer egenskaper til måleinstrumentene som brukes (17,18).

Røyking er anerkjent som risikofaktor for utvikling av RA (19). Blant våre RA-pasienter var andelen røykere 27%, hvorav 34% rapporterte å være røykere ved Sørlandet Sykehus og 19% ved St. Olavs Hospital. Variasjonen i andel røykere mellom QUEST-RA landene er rapportert å variere fra 5% i Kosovo til 31% i Danmark (10). Andelen som røykte blant våre RA-pasienter var høyere hos menn enn hos kvinner (31% mot 24%). Denne forskjellen var hos oss mindre ty-

Tabell 3. Sammenligning mellom QUEST-RA pasienter i Norge, USA og andre europeiske land for utvalgte sykdomsvariabler og behandling. Listet etter fallende bruttonasjonalprodukt (10,15).

	BNP	DAS28	HAQ	Smerte	SR	RF+	Erosiv syk-	Medikamenter (%)		
		(mean)	(median)	(median)	(median)	(%)	dom (%)	Prednisolon	MTX	Biologiske
Norge	63,8	3,6	0,88	3,5	14	73	61	52	60	27
Irland	48,7	4,1	0,75	3,4	18	80	60	31	72	32
Danmark	47,9	3,4	0,63	2,6	14	73	54	15	71	21
USA	41,9	3,3	0,63	3,2	14	71	36	60	72	28
Sverige	39,6	3,8	0,88	3,3	19	82	60	41	66	27
Nederland	38,9	3,1	0,75	2,5	15	69	44	16	74	20
Finland	37,3	3,3	0,63	2,8	13	75	56	51	62	13
Storbritannia	37,3	4,0	0,88	4,1	19	81	69	28	70	15
Frankrike	35,0	3,7	0,88	3,9	16	75	76	61	57	44
Tyskland	33,9	4,4	0,75	5,0	20	61	78	27	46	23
Italia	30,5	4,5	1,00	4,9	28	71	38	52	53	13
Spania	26,1	3,5	0,88	3,1	17	73	60	47	56	23
Hellas	25,6	3,4	0,25	2,3	23	52	71	71	71	47
Ungarn	10,9	5,1	1,38	5,2	26	93	93	39	63	12
Estland	10,3	4,7	1,33	4,3	24	68	86	41	54	1
Polen	8,0	5,3	1,38	5,0	31	70	62	59	65	6
Litauen	7,5	5,5	1,38	5,2	29	78	79	81	56	9
Latvia	7,0	5,2	1,38	5,1	26	85	97	56	75	28
Serbia	3,5	5,9	1,63	5,1	28	71	80	54	54	0

BNP: Bruttonasjonalprodukt per innbygger (US\$1 000 (tall fra 2005)), DAS28: Disease Activity Score, HAQ: Health Assessment Questionnaire, Pasientens totalvurdering av sykdomstilstanden. SR: senknings reaksjon, RF: revmatoid faktor, MTX: methotrexate.

delig og var ikke signifikant slik det ble observert i de andre QUEST-RA landene hvor 25% av mennene og 12% av kvinnene i gjennomsnitt var røykere (20).

Det er påvist store forskjeller i gjennomsnittlig sykdomsaktivitet hos RA-pasienter mellom de deltakende europeiske landene. Mens RA-pasienter i Nederland hadde lav gjennomsnittlig sykdomsaktivitet (DAS28 3.1) så hadde pasienter i f.eks. Serbia (DAS28 5.9) og Kosovo (DAS28 6.0) høy sykdomsaktivitet. I Finland, Danmark og Sverige var gjennomsnittlig DAS28 sykdomsaktivitet 3,3, 3,4 og 3,8 mens den i Norge var 3.6. Det betyr at nordiske pasienter i gjennomsnitt har moderat sykdomsaktivitet målt ved DAS28.

Tall fra IMF (det internasjonale pengefondet) viser at det er store forskjeller i BNP mellom europeiske land (16). Blant QUEST-RA landene som vist i tabell 3 var BNP lavest i Serbia (3 500 USD) og høyest i Norge (63 800 USD). Til sammenligning så var BNP i våre nordiske naboland Finland, Danmark og Sverige på henholdsvis 37 300, 47 900 og 39 600 USD og i Nederland 38 900 USD. Uttrykt som korrelasjon ($r = -0,85$) har man tidligere mellom europeiske QUEST-RA land rapportert en sterk negativ sammenheng mellom sykdomsaktivitet og et lands BNP (10). Forskjeller i bruk av dyre biologiske legemidler mellom europeiske land er også sterkt assosiert til BNP. Mens andelen RA-pasienter behandlet med biologiske legemidler i gjennomsnitt var 25% i land med høyt BNP (> 24 000 USD) så var andelen kun 7,5% i land med lavt BNP (< 11 000 USD) (10).

Andelen av BNP som Norge brukte på helseutgifter i 2005 (9,1%) var omtrent det samme som andre europeiske land (8-10%) brukte (21). Ser man på absolutte

tall bruker Norge likevel vesentlig mer per innbygger på helseutgifter enn andre land. I 2005 brukte man i Norge 4 301 USD pr innbygger. Til sammenligning brukte man i Danmark 3 152, i Sverige 2 958 og i Polen 857 USD.

For MTX som er et billig medikament og som er ansett som ankermedikamentet i behandling av RA er andelen av de som bruker medikamentet lik mellom land med høyt og lavt BNP (63% mot 62%) men for prednisolon som også er et billig og mye brukt legemiddel var andelen som brukte prednisolon 60% i land med lavt BNP og 42% i land med høyt BNP (10). For norske RA-pasienter var andelen som brukte prednisolon 52%, MTX 60% og biologiske legemidler 27% (tabell 3).

Andelen som bruker prednisolon i Norge er høyere enn i land som Nederland, Danmark og Storbritannia. Dette er også dokumentert i andre studier. I en studie av RA-pasienter (kvinner > 50 år) fra Norge, Storbritannia og Nederland var andelen pasienter som brukte prednisolon høyest i Norge med 61% mot 26% i Storbritannia og 28% i Nederland (22). Dette mønsteret ser vi bekreftet også i QUEST-RA studien hvor kun 16% i Nederland og 28% i Storbritannia rapporterte å bruke prednisolon (15). Bruken av glukokortikosteroider har i Norge holdt seg høyt over flere år. Fra Oslo RA-register har man rapportert at bruk av glukokortikosteroider i behandling av pasienter med RA i Oslo i 10-års perioden 1994 til 2004 lå stabilt på ca 41-43% (23). En mulig forklaring på den relativt høye bruken av glukokortikosteroider som man finner i Norge kan være at våre behandlingstradisjoner i større utstrekning har vært påvirket fra USA enn fra

andre europeiske land. Blant QUEST-RA pasienter fra USA var bruken av prednisolon på 60%, MTX på 72% og biologiske medikamenter på 28% (15).

Selv om de biologiske legemidlene er kostbare for samfunnet, tyder studier på at de kan være kostnads-effektive og samfunnsøkonomisk lønnsomme (24). Hos RA-pasienter som behandles med biologiske legemidler er det dokumentert økt arbeidsevne både ved tidlig og etablert sykdom, færre sykehusinnleggelses og bedre helsestatus (24-26). I en norsk studie er det nettopp også vist at RA-pasienter som er i jobb har bedre helserelatert livskvalitet enn de som ikke er i jobb uavhengig av sykdomsalvorlighet (27), noe som understreker betydningen av å legge til rette for at RA-pasienter forblir og holder seg i lønnet arbeid. Dette er en stor utfordring da studier av pasienter med tidlig RA viser at ca 20-30% allerede etter 2-3 års sykdoms-varighet blir varig arbeidsuføre og at etter ca 10 års sykdom er bortimot 50% ute av lønnet arbeid (28). Blant våre RA-pasienter (alder under 65 år) var kun 25% i fulltids arbeid, noe som samsvarer med en høy andel av arbeidsudyktighet ved RA i andre land (14). Forskjell i andelen QUEST-RA-pasienter i arbeid var påfallende liten mellom land med ulik BNP, sykdomsaktivitet og funksjonsnivå, noe som kan tyde på at kulturelle og sosiale forskjeller mellom landene kan bety mer for jobbstatus enn sykdomsrelaterte forhold som f.eks. fysisk funksjonsnedsettelse og sykdomsaktivitet (14).

QUEST-RA prosjektets styrke er bruk av samme rekrutteringsmetodikk ved alle sentrene som deltok hvor pasientene ikke ble selektert, men skulle reflektere gjennomsnittet av pasientene som ble fulgt ved de deltagende avdelingene. Dette skulle muliggjøre en direkte sammenligning mellom avdelinger og land. Seleksjonsbias i QUEST-RA studien kan likevel ikke utelukkes da det er vanskelig å forstå at andelen RA-pasienter som bruker biologiske legemidler er så høy som 47% i Hellas og 44% i Frankrike, og at 28% i Latvia mens kun 0,6% i Estland bruker biologiske legemidler (15). En mulig forklaring på at Latvia rapporterer en høy andel som bruker biologisk behandling er at avdelinger har vært aktive deltagere i utprøving av nye biologiske legemidler. Muligheten for at de inkluderte RA-pasientene i de respektive QUEST-RA land ikke er representative for den gjennomsnittlige pasient ved vanlige revmatologiske avdelinger i et land er derfor mulig. De fleste avdelinger som har deltatt i QUEST-RA studien er også universitetsavdelinger lokalisert i større byer. Risikoen for seleksjonsbias er antagelig mindre hos våre norske RA-pasienter da både revmatologisk avdeling i Kristiansand og Trondheim er de eneste revmatologiske avdelingene i sitt geografiske nedslagsfelt og rekrutterer hele bredden av RA-pasienter i motsetning til universitetsavdelinger som muligens rekrutterer flere dårlige pasienter. At denne antagelsen kan være riktig er sannsynlig. I en studie hvor andel av RA-pasienter i et land behandlet med biologiske legemidler i sin helhet ble estimert

basert på salgstall ble det funnet at bruken av TNF-hemmere i Norge var betydelig høyere enn det man ellers finner i Europa inklusive Sverige og Danmark og er på nivå med det som er rapportert fra USA (29).

Prognosen for RA-pasienter har de siste 10-15 årene forbedret seg betydelig (28). I en norsk studie fra Oslo RA-register fant man i perioden 1994-2004 hos RA-pasienter en bedring i fysisk funksjon, symptomer og plager (23). I samme periode ble det i Norge også påvist en reduksjon i antall revmakirurgiske inngrep (30). Mye tyder på at sykdomsaktiviteten hos norske RA-pasienter i denne perioden også er blitt lavere. I en studie av osteoporose hos RA-pasienter med gjennomsnittsalder 56 år fra Oslo RA-register i 1996-97 var gjennomsnittlig DAS28 4,4 mens den i vår studie var på 3,6 (31).

I løpet av de siste 10-15 årene har ny og mer effektiv behandling endret driften og organiseringen av revmatologiske avdelinger i Norge. I dag er det en revmatologisk avdeling på Sørlandet med kun tre heldøgnsenger, mens det i 1994 var to avdelinger med til sammen 46 senger (Vest-Agder og Aust-Agder Sentralsykehus). Ved St. Olavs Hospital er antall senger i denne perioden redusert fra 18 til 6 senger. Moderne medikamentell behandling, men også endrede rutiner for monitorering av pasientene og endret organisering av helsetjenestetilbudet har vært med å forbedre prognosen for RA-pasienter (3). Internasjonale retningslinjer anbefaler at det skal lages konkrete behandlingsmål for hver pasient og tilrettelegges for monitorering med standardisert metode og validerte måleinstrumenter – såkalt "treat to target" strategi (32). Begge avdelingene i denne studien har i lengre tid gjort anstrengelser for å innføre dette prinsippet.

I løpet av de siste 10 årene har også et nytt behandlingssparadigme blitt anbefalt. I stedet for en avventende holding til sykdomsmodifiserende behandling anbefaler man nå tidlig og aggressiv intervensjon i behandling av pasienter med RA (9,33,34). Flere studier har gitt klare holdepunkt for at dette behandlingsprinsippet gir et bedre klinisk resultat og mindre leddskader enn om behandlingen startes senere i sykdomsforløpet (9,34,35). Data fra en studie har også gitt holdepunkt for at man kan forebygge utviklingen av destruerende RA (36). I en dobbel blind randomisert placebo-kontrollert studie hos tidlig artrittpasienter med sannsynlig RA hadde MTX-behandlede pasienter mindre sannsynlighet for å utvikle sikker RA og røntgen leddskade enn de som fikk placebo (36). Dette åpner opp for at utvikling av RA i fremtiden kan forhindres og forebygges og at vi i fremtiden vil kunne forvente enda bedre behandlingsresultater.

KONKLUSJON

RA-pasienter i Norge mottar behandling som fører til at sykdomsaktiviteten er blant de laveste i Europa og andelen som bruker moderne biologiske legemidler er høy. Systematisk bruk av kvantitative sykdomsindika-

torer i klinikken bør være obligatorisk i oppfølging av pasienter med RA og burde også være en del av et landsdekkende system for kvalitetsregistrering og rapportering av pasienter med RA spesielt hos de som behandles med dyre biologiske medikamenter.

TAKKORD

QUEST-RA prosjektet er støttet økonomisk av Abbott International med tildeling av forskningsstipend. QUEST RA i Norge er også støttet av Abbott Norge. Vi takker alle

QUEST-RA medlemmer for bruk av dataene. Vi takker sykepleierne Lillann Krüger Hæstad, Tove Kjøstvedt, Hanne Vestaby og legesekretær Eli Jensen ved Sørlandet Sykehus og sykepleier Marit Fiksdal ved St. Olavs Hospital for hjelp med organisering og innsamling av data.

OPPGITTE INTERESSEKONFLIKTER

Glenn Haugeberg, Erik Rødevand og Tuulikki Sokka har mottatt reisestøtte til kongresser og fått forelesningshonorar fra Abbott og andre legemiddelfirma som selger biologiske legemidler.

REFERANSER

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; **376**: 1094-108.
2. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; **21** (5 Suppl 31): S71-4.
3. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 976-86.
4. Smolen JS, Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 221-5.
5. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet* 2009; **374**: 430-2.
6. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahan AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 263-9.
7. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1294-8.
8. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, Kautiainen H, Jarvenpaa S, Hannonen P, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther* 2010; **12**: R122.
9. Klarenbeek NB, Allaart CF, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA. The BeSt story: on strategy trials in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; **21**: 291-8.
10. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Toloza S, da Rocha Castelar Pinheiro G, Lazovskis J, et al. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 1666-72.
11. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, Makinen H, Verstappen SM, Lund Hetland M, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 1491-6.
12. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; **23**: 137-45.
13. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; **38**: 44-8.
14. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2010; **12**: R42.
15. Sokka T, Envalds M, Pincus T. Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2008; **18**: 228-39.
16. <http://www.imf.org/external/ns/cs.aspx?id=28>.
17. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2009; **11**: R7.
18. Kvien TK, Uhlig T, Odegard S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci* 2006; **1069**: 212-22.
19. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 508-11.

20. Naranjo A, Toloza S, Guimaraes da Silveira I, Lazovskis J, Hetland ML, Hamoud H, et al. Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database. *Clin Exp Rheumatol* 2010; **28**: 820-7.
21. <http://www.oecd.org/health/sha>.
22. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Kostense PJ, et al. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum* 2003; **49**: 209-15.
23. Uhlig T, Heiberg T, Mowinckel P, Kvien TK. Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium: health status in patients with rheumatoid arthritis 1994-2004. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 1710-5.
24. Kirchhoff T, Ruof J, Mittendorf T, Rihl M, Bernateck M, Mau W, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: cost drivers and cost savings. *Rheumatology* 2011; **50**: 756-61.
25. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; **59**: 1467-74.
26. Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, Purcaru O, Keystone E, Richard L, et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; **61**: 1592-600.
27. Gronning K, Rodevand E, Steinsbekk A. Paid work is associated with improved health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; **29**: 1317-22.
28. Sokka T. Long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; **21**: 284-90.
29. Jonsson B, Kobelt G, Smolen J. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. *Eur J Health Econ* 2008; **8** (Suppl 2): S61-86.
30. Fevang BT, Lie SA, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O. Reduction in orthopedic surgery among patients with chronic inflammatory joint disease in Norway, 1994-2004. *Arthritis Rheum* 2007; **57**: 529-32.
31. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1720-8.
32. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 631-7.
33. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003; **21** (Suppl 31): S154-7.
34. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis – is there a window of opportunity? *J Rheumatol (Suppl)* 2007; **80**: 1-7.
35. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 3537-46.
36. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 1424-32.