

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Reumatoidartriidi bioloogilise ravi efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sünteetiliste ravimitega

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH01

Tartu 2013

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Reumatoidartriidi bioloogilise ravi efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sünteetiliste ravimitega

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH01

Tartu 2013

Autorid:

Kristi Liiv, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi kommunikatsiooni spetsialist

Kati Otsa, Ida-Tallinna Keskhaigla reumatoloogiakeskuse juhataja

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Viide raportile:

Liiv K, Otsa K, Kiivet R-A. Reumatoidartriidi bioloogilise ravi efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sünteetiliste ravimitega. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.

<http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5341/6/Liiv2012.pdf>

Reumatoidartriidi bioloogilise ravi efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sünteetiliste ravimitega: ISBN 978-9985-4-0759-2

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



TerVE



Sisukord

Lühendid	2
Kokkuvõte	3
Sissejuhatus	6
1. Raporti eesmärk	7
2. Reumatoidartriit	8
2.1 RA ja JIA epidemioloogia maailmas	9
2.2 RA haiguskoormus Eestis.....	10
3. RA ja JIA ravi	13
3.1 Olulisemad ravimirühmad	14
3.2 Sünteetilised haiguse kulgu mõjutavad ravimid (sHMR)	14
3.3 Bioloogilised haiguse kulgu mõjutavad ravimid (bHMR)	15
3.4 sHMR ja bHMR vastunäidustused	17
3.5 RA ravitulemuse mõõdikud.....	18
3.6 Ravisoovitused Euroopas	20
3.7 RA ja JIA ravisoovitused USA-s.....	21
3.8 RA ja JIA ravi Eestis	24
3.9 Bioloogilise ravi alustamise juhised Euroopa riikides	25
4. Bioloogilise ravi efektiivsus ja ohutus	28
4.1 Infoallikad bHMR vs sHMR efektiivsuse ja ohutuse kohta.....	28
4.2 Süstemaatilised ülevaated ja meta-analüüsid	30
4.3 Randomiseeritud kliinilised uuringud	31
4.4 Registripõhised uuringud.....	42
4.5 Ravimite ohutus	44
4.6 Kokkuvõtte ravimite efektiivsusest ja ohutusest	46
5. RA bioloogilise ravi kulutõhusus	50
5.1 Kulutõhususe uuringute kaasamise meetoodika.....	50
5.2 Uuringute ülevaade	52
5.3 Kokkuvõtte bHMR vs sHMR kulutõhususest.....	57
6. Soovitused reumatoidartriidi ravi arendamiseks Eestis	59
Kasutatud kirjandus	60
Lisa 1. Vastunäidustused RA ravi alustamiseks või jätkamiseks	66
Lisa 2. EULAR RA ravisoovituste joonis	67
Lisa 3. RA ravi korraldus Eestis	68
Lisa 4. Randomiseeritud kliinilised uuringud PubMed'i andmebaasist	69
Lisa 5. Cochrane'i süstemaatilised ülevaated	77
Lisa 6. Registripõhised uuringud	78
Lisa 7. Süstemaatilised kulutõhususe ülevaated PubMed'i andmebaasist ..	80
Lisa 8. Kulutõhususe originaaluuringud PubMed'i andmebaasist	81
Lisa 9. Kulutõhususe uuringute sisendid ja metoodilised lähtekohad	84
Summary	86

Lühendid

- ABA** – abatasept, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, T-raku tõkesti
- A-CCP** – tsüklilise tsitrulleeritud peptiidi vastane antikeha, ingl ACPA, *anti-citrullinated protein antibodies*;
- ACR** – American College of Rheumatology, Ameerika Reumatoloogia Kolleegium
- ADA** – adalimumab, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, TNF- α inhibiitor
- ANA** – anakinra, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, IL-1 inhibiitor
- AZA** – asatiopriin, sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- bHMR** – bioloogiline haigust modifitseeriv ravi/ravim
- CPeg** – pegooltsertolisumaab, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, TNF- α inhibiitor
- CRP** – C-reaktiivse valgu sisaldus veres; haiguse põletikulise aktiivsuse näitaja
- CyA** – tsüklosporiin A, sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- DAS28** – haiguse aktiivsuse indeks; koondab 28 liigese seisundit, patsiendi hinnangut oma tervisele ja põletiku aktiivsuse näitajaid
- ELS** – Eesti Lastearstide Selts
- ERS** – Eesti Reumatoloogia Selts
- ESR** – erütrotsüütide settekiirus; haiguse põletikulise aktiivsuse näitaja
- ETA** – etanertsept, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, TNF- α inhibiitor
- EULAR** – Euroopa Reumavastane Liiga, *The European League Against Rheumatism*
- GKS** – glükokortikosteroid, RA ravis kasutatav põletikku vähendav ravim
- GOL** – golimumab, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, TNF- α inhibiitor
- HCQ** – hüdroksüklorokviin, sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- HMR** – haiguse kulgu modifitseeriv ravi/ravim
- ICER** – täiendkulu tõhususe määr, ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise kulude vahe jagatud uue sekkumise ja alternatiivse sekkumise tulemuslikkuse vahega
- INF** – infliksimab, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, TNF- α inhibiitor
- JIA** – juveniilne idiopaatiline artriit, lapseas alanud artriit
- CHL** – kloorambutsiil, sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- LEF** – leflunomiid, sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- MTX** – metotreksaat, RA ravis enamkasutatud sHMR
- QALY** – kvaliteediga kohandatud eluaasta, ingl *quality adjusted life year*; suurus, mis näitab, kui terve on inimene ühe aasta jooksul võrreldes hea tervise standardiga. Tervislikku seisundit hinnatakse skaalal 0–1 (näiteks, kui hea tervisega inimene elab 1 aasta, annab see 1 QALY; veidi halvema tervisega inimese 1 eluaasta annab 0,9 QALY)
- RA** – reumatoidartriit
- RF** – reumatoid faktor, liigesepõletikuga seotud antikehade sisaldus veres
- RIX** – rituksimab, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, B-raku tõkesti
- sHMR** – sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- SSZ** – sulfasalasiin, sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- CPH** – tsüklofosfamiid, sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- TOC** – totsilisumab, bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, IL-6 inhibiitor

Kokkuvõte

Reumatoidartriit (RA) on krooniline põletikuline liigesehaigus, mille raske kulu korral on haigestunudtel suured valud, halvenev liikumisvõime ning enesega toimetulek ja elukvaliteet. Eestis, mis on keskmise haigestumusega riik, on levimus ligikaudu 500 RA haiget 100 000 elaniku kohta ja esmashaigestumus 20-40 uut juhtu 100 000 elaniku kohta aastas.

RA ravis on kasutusel kümneid erinevaid ravimeid, mille ravitoime ja kõrvaltoimed on patsienditi väga erinevad. Kui kergema kuluga haigust on võimalik kontrollida tavapäraste valu- ja põletikuvastaste ravimitega, siis kõrge põletikuaktiivsusega haigusvormide puhul on kõige efektiivsemad haiguse kulgu modifitseerivad ravimid (HMR), mis jagunevad sünteetilisteks (sHMR) ja bioloogilisteks (bHMR). RA ravi võimaldab paljudel juhtudel põletiku aktiivsust vähendada ja aeglustada liigesekahjustuste tekkimist. Samas on RA ravis kasutatavatel ravimitel suhteliselt palju, sageli ka ohtlikke kõrvaltoimeid, mis põhjustavad ravikatkestusi ja võivad osutada takistuseks ravimite pikaajalisel kasutamisel. Kõigi HMR-de puhul on probleemiks ravitoime vähenemine seni edukalt toimunud ravi käigus, mistõttu on vajalik patsientide sage jälgimine ja vajadusel ravimite vahetamine.

Käesoleva raporti eesmärk on anda ülevaade teaduskirjandusest, mis käsitleb sHMR ja bHMR efektiivsust ja kulutõhusust erinevate ravistrateegiate korral kõrge põletikulise aktiivsusega RA ja JIA juhtudel või seni remissioonis olnud RA ägenemiste korral. Raportis **ei käsitleta** RA-d, mis on remissioonis või mille sümptomaatika on kontrolli all valuvaigistite ja mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimite abil. Kuna bHMR-d on oluliselt kallimad kui sHMR-d, on loomulikuks küsimuseks, milline on bHMR-de roll RA ravistrateegiates ja millistele haigetele tõuseb nende kasutamisest kõige suurem kasu.

RA ravis on kasutusel kümneid erinevaid ravimeid, mida on võimalik kombineerida mitmetel erinevatel viisidel. Konkreetne ravistrateegia kujuneb välja ravi käigus vastavalt kehtivatele ravisoovitustele, patsiendi ja arsti eelistustele, ravi tulemuslikkusele, vastunäidustustele ja kõrvaltoimetele. Bioloogiliste ravimite valikul lisanduvad Eestis olulise tegurina tervishoiusüsteemi rahastaja poolt seatud piirangud nende kulukate ravimite kasutamiseks (rahastatavate ravijuhtude arv ja ravi alustamise kriteeriumid). Riigiti võivad kõik need tegurid oluliselt erineda. See mitmekesisus peegeldub ka käesolevas ülevaates esitatud kulutõhususe uuringutes kasutatud ravistrateegiates.

Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) soovitude alusel on RA esmavaliku ravimiks metotreksaat (MTX) ja kliinilistes uuringutes on MTX kasutamisel saavutatud hea

ravitoime 30–40%-l aktiivse põletikuga patsientidest. Juhul kui haigus MTX ravile ei allu, soovitab EULAR katsetada MTX kombinatsioonis GKS-dega ja Ameerika Reumatoloogia Kolleegium (ACR) kombinatsioonis teiste sHMR-dega. Uuringutele tuginedes saavutab kombinatsioonravi abil hea ravitulemuse ~50% patsientidest.

Äsja alanud, kiire kulu ja kõrge põletikuaktiivsusega RA juhtudel (halva prognoosi markerid) soovitatakse pärast esimeste MTX-sisaldavate ravikombinatsioonide ebaõnnestumist katsetada bHMR ja sHMR kombinatsioonravi. Kliinilistes uuringutes on leitud, et bHMR ja sHMR kombineerimisel saavutab hea ravitulemuse ~60% patsientidest. Kui sHMR kombinatsioonravi korral tuleb arvestada kõrgeenenud kõrvaltoimete riskiga, siis bHMR ja sHMR kombinatsioonravi rakendamisel on suurimaks probleemiks bHMR-de kõrge hind.

Kuna ligikaudu pooled RA-haiged saavad abi ka sHMR-dest, on bHMR rakendamine õigustatud eelkõige neil, kelle puhul sHMR on osutunud ebatõhusaks või talumatuks. Selle kohta, mitut sHMR-i või nende kombinatsiooni tuleks enne bHMR kasutuselevõttu proovida, tõendusmaterjali ei ole. Samas on bHMR oluliseks eeliseks liigeskahjustuste tekke aeglustamine, mis annab patsiendi elukvaliteeti silmas pidades parima tulemuse ravi võimalikult varajasel alustamisel enne tõsiste kahjustuste teket.

Raviotsuste langetamisel tuleb arvestada asjaoluga, et ravimite kasutamine kombineeritult toob kaasa suurema kõrvaltoimete riski. sHMR kombinatsioonide korral on kõrvaltoimete tõttu oluliselt rohkem ravi katkestajaid kui bHMR+MTX kasutamisel [1]. Kuigi agressiivsem ravi toob oodatud ravitulemuse kiiremini, ei ole see eelis pikemas perspektiivis (2 aastat) püsiv [2,3].

Lääne-Euroopas on bioloogilise ravi saajate keskmine osakaal 11-12% kõigist RA-haigetest, kuid varieeruvus on riigiti suur – alla 1% Bulgaarias ja ligi 30% Norras. Ravi kasutamine sõltub riigi majanduslikust olukorrast, tervishoiu korraldusest, kasutuselolevatest ravijuhistest, arstide ja patsientide eelistustest jms [4]. Suurbritannia National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) on RA bioloogilise ravi optimaalseks kasutamismääraks hinnanud 10% kõigist RA-haigetest ja 14% JIA patsientidest [5].

bHMR-de kõrge hinna tõttu on paljudes riikides koostatud kulutõhususe analüüsid. Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist läbiviidud uuringutes kujunes ühe täiskvaliteetse eluaasta maksumuseks (QALY) bioloogilise ravi rakendamisel võrreldes sHMR-ga keskel läbi 100 000€ (22 000–300 000€/QALY).

Kaudsete kulude kaasamisel (ühiskonna perspektiiv) olid kulutõhususe hinnangud oluliselt väiksemad (14 000–24 000€/QALY) ja ühiskonna perspektiivi on kohane arvestada eeskätt tööeas haigete alarühmale, kelle tööpanusest oleneb ühiskonna heaolu. Kaudsete kulude kaasamine ja pikem ajaline perspektiiv annab RAga kaasnevatest kuludest ja tuludest laiema pildi, sest suur osa kaudsetest kuludest (taastus- ja hooldusravi, töövõimetuse hüvitised, sotsiaaltoetused jne) tekib alles aastaid pärast haiguse avaldumist. Samas kahaneb pikema ajaperspektiiviga tulemuste usaldusväärsus, kuna ravimite pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta napib andmeid. Seega võib hetkel tõendatuse osas optimaalseks pidada kuni 10 aasta perspektiivis läbiviidud uuringuid.

Lisaks valitud ajalisele perspektiivile ja kaasatud kuludele mõjutab kulutõhususe määra rida teisi tegureid. Kulutõhusus on suurem (väiksem ICER väärtus), kui HMR rakendatakse varases staadiumis haigusega patsientidel, kellel on mistahes ravi (sh bHMR) efektiivsus suurem. Samuti on bHMR kulutõhusus suurem sHMR-le mitteallunud ravijuhtudel (kellel on ka bHMR efektiivsus suurem) ja mida kõrgema põletikuaktiivsusega staadiumis haigetele ravi rakendatakse.

Olemasolevatele teadusuuringutele tuginedes ei ole võimalik anda ühest hinnangut, millises ravi faasis on bHMR rakendamine kõige kulutõhusam, sest RA ravitaktika sõltub eeskätt haiguse aktiivsusest ja patsiendi individuaalsest reageerimisest kasutatud ravimitele, mistõttu ravi edukuse võtmeks on haigete ja haiguse kulu hoolikas monitooring.

Vajalik on koostada Eesti reumatoidartriidi ravijuhend, mis kirjeldaks nii sünteetiliste kui bioloogiliste HMR kasutamist RA üldises ravistrateegias. Ravijuhendi koostamise käigus saab kokku leppida Eesti tervishoiusüsteemile kohase tööjaotuse patsientide jälgimise ja ravi juhtimise osas, et selle alusel koolitada meditsiinitöötajaid ja tagada RA patsientidele optimaalseim ravitulemus.

Sissejuhatus

Reumatoidartriit (RA) on täiskasvanueas alanud ebaselge tekkepõhjusega autoimmuunne põletikuline haigus, millega kaasneb liigeste valulikkus, turse ja kangus ning süvenev funktsioonipuudulikkus. Sama haiguse lapseas alanud vormi nimetatakse juveniilseks idiopaatiliseks artriidiks (JIA). Haiguse kulg ja ravi on mõlemal juhul sarnane. Ravi eesmärk on patsiendi elukvaliteedi säilitamine ja liigeskahjustuste tekkimise aeglustamine või ärahoidmine.

RA ravis on kasutusel palju erinevaid ravimeid, mille tulemuslikkus ja kõrvaltoimed on patsienditi väga erinevad. Seetõttu on ravimite valikul ja ravi ajastamisel patsiendi tervise säilitamise ja sellega kaasnevate kulude seisukohast suur tähtsus. Kasutuselolevatest ravimitest on käesoleva ülevaate keskmes haiguse kulgu mõjutavad ravimid (kasutatakse kõrge põletiku aktiivsusega juhtudel kui mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ei aita), mis võimaldavad lisaks sümptomite leevendamisele ennetada ka liigeskahjustuste teket. See ravimite rühm jaguneb omakorda sünteetilisteks (sHMR) ja bioloogilisteks ravimiteks (bHMR), mis erinevad tootmisviisi ja hinna poolest. Kuna suur osa haigusjuhte allub hästi ka sünteetilistele ravimitele ja bioloogilised ravimid on oluliselt kallimad, ei ole bioloogiliste ravimite kasutamine esimese valikuna otstarbekas. Enamikus Euroopa riikides lähtutakse Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) ravisoovitustest, mis näevad ette bioloogilise ravi määramist pärast ravi ebaõnnestumist kahe sünteetilise ravimiga, kõrge põletiku aktiivsusega haigusjuhtudel ka pärast ühe sünteetilise ravimi katsetamist [6]. Eestis on võimalik bioloogilist ravi kasutada pärast ebaõnnestunud ravi nelja sHMR-ga [7].

Raport koosneb viiest peatükist, milles antakse ülevaade haigusest ja selle ravivõimalustest, kasutuselolevate ravimite efektiivsusest ja ohutusest ning bHMR-e sisaldavate ravistrateegiate kulutõhususest võrreldes sHMR ravistrateegiatega. Efektiivsuse ja kulutõhususe kirjanduse leidmiseks tehti süstemaatilised otsingud olulisemates andmebaasides ja töötati läbi olulisemate allikate kasutatud kirjanduse loetelud. Kuna asjakohast kirjandust on palju, valiti raportis esitamiseks informatiivsemad ja uurimisküsimustele paremini vastavad uuringud. Kõigi töös viidatud allikate bibliokirjed on esitatud kasutatud kirjanduse loetelus. Eraldi lisadena on esitatud PubMed'i andmebaasis tehtud sHMR vs bHMR efektiivsuse uuringute süstemaatilise otsingu tulemusena leitud artiklite täielik loetelu; Cochrane'i süstemaatiliste ülevaadete andmebaasis tehtud otsingu tulemustena leitud bHMR vs sHMR ülevaadete loetelu; ja süstemaatilise otsingu tulemusena leitud kulutõhususe uuringute täielik loetelu.

Käesolev raport on koostatud „Eesti tervishoiu programmi“ rakendusprogrammi „TerVE“ tegevuse 4 raames Euroopa Liidu toel.

1. Raporti eesmärk

Raporti eesmärk on võrrelda teaduskirjanduse alusel ravistrateegiaid milles:

- 1) kasutatakse sünteetilisi haigust modifitseerivaid ravimeid (sHMR) üksikshaaval ja kombineerituna (ilma bioloogiliste ravimiteta strateegiad); *Standardravi strateegiad*;
- 2) sHMR-dele lisatakse bioloogiline haigust modifitseeriv ravi (bHMR); *Bioloogilise ravi strateegiad*.

Raportis otsitakse vastuseid järgmistele küsimustele:

1. Kui paljudele RA-haigetele on efektiivne üksikute sHMR-de (järjestikune) ravi?
2. Kui paljudele RA-haigetele on efektiivne sHMR (järjestikune) kombinatsioonravi?
3. Kui palju on efektiivsem bHMR ja sHMR kombinatsioonravi rakendamine esimese/ teise/ kolmanda valikuna, võrreldes mistahes sHMR ravistrateegiaga?
4. Milline on bHMR-de kulutõhusus esimese/ teise/ kolmanda valiku ravimina, võrreldes üksikute sHMR-de järjestikuse raviga?
5. Milline on bHMR-de kulutõhusus esimese/ teise/ kolmanda valiku ravimina, võrreldes sHMR kombinatsioonraviga ?

2. Reumatoidartriit

Reumatoidartriit (RA) on krooniline hulgiülespõletik, mille korral haigestuvad paljud liigesed, vahel ka erinevad siseorganid. Põletik tekib immuunsüsteemi reaktsiooni tagajärjel, kuid selle põhjused pole teada. Haigust esineb naistel kolm korda sagedamini kui meestel. RA sümptomiteks on tursunud, kanged ja valulikud liigesed. Aja jooksul liigesed kahjustuvad ning moonduvad ja jäsemete liikuvus väheneb. Sageli kaasneb väsimustunne, mis pärsib nii vaimse kui füüsilise töö tegemist ja suhtlemist.

Haiguse kulg võib patsienditi suuresti erineda. Reeglina kulgeb haigus laineliselt, ägenemiste ja vaibumistega. Mõnedel inimestel kulgeb haigus aastaid olulisi liigesekahjustusi tekitamata ja haaratud on võrdlemisi vähe liigeseid – see on aeglase, healoomulise kuluga RA. Suurbritannias läbiviidud 5-aastase RA patsientide prospektiivse uuringu andmetel taandus haigus ilma ravita igal viiendal patsiendil [8]. Haigus kulgeb mõõduka kiirusega, kui haigus ägeneb kord aastas või iga paari aasta järel, liigesed haigestuvad järgemööda ja tõsised kahjustused kujunevad ligikaudu kümne aastaga. Kiire kulu puhul on liigesepõletik pidevalt aktiivne, kahjustused võivad tekkida juba mõne aastaga ning haaravad korraka paljusid liigeseid. Ligi 50%-l kiire haiguse kuluga patsientidest tekib viie aasta jooksul märkimisväärne liigese liikumisvõime langus [8]. Lisaks liigesekahjustustele võib ravimata või ravile allumatu RA põhjustada luuhõresust, sekundaarset amüloidoosi (valkude ladestumine siseelunditesse põletiku tagajärjel), kehvveresust, kuiva sündroomi (suu ja silmade kuivus), reumatoidset veresoonte põletikku ehk vaskuliiti ja ateroskleroosi. RA ravi võimaldab paljudel juhtudel põletiku aktiivsust vähendada ja aeglustada liigesekahjustuste tekkimist. Samas on RA ravis kasutatavatel ravimitel suhteliselt palju, sageli ka ohtlikke kõrvaltoimeid, mis võivad osutada takistuseks ravimite pikaajalisel kasutamisel. Probleemiks on ka ravitoime vähenemine.

Haiguse alguses on RA eristamine teistest liigesehaigustest sageli keeruline. Käesolevasse ülevaatesse kaasatud uuringutes on lähtutud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) diagnoosikriteeriumidest. Haiguse diagnoosimiseks peab patsiendil esinema vähemalt neli seitsmest kriteeriumist [9]:

- hommikune liigesejäikus kestvusega vähemalt 1 tund pärast ärkamist 6 nädala vältel;
- kolme või enama liigese põletik 6 nädala vältel;
- vähemalt ühe liigese artriit (turse) labakäte liigestel või randmetel 6 nädala vältel;

- vähemalt kahe liigese sümmeetriline (mõlemat kehapoolt haarav) artriit 6 nädala vältel;
- reumatoidsõlmede olemasolu (nahaalused sõlmekesed liigeste lähedal);
- positiivne reumatoidfaktor (RF) vereseerumis (antikehad);
- RAle iseloomulikud muutused liigestes röntgenülesvõtetel.

2010.a töötasid ACR ja EULAR koostöös välja uued RA klassifikatsioonikriteeriumid [10], mis võimaldavad haiguse diagnoosimist varajases faasis. Nende kriteeriumide kasutamine on alles juurutamisel. ACR 25 aastat kehtinud kriteeriume on kõige teravamalt kritiseeritud kaugelearenenud RA tunnuste kasutamise tõttu haiguse diagnoosimiseks. Kuna hilisem diagnoosimine tähendab ka hilisemat ravi alustamist, jäävad ka ravitulemused võimalikust tagasihoidlikumaks.

Uute kriteeriumide järgi [10] tuleb RA olemasolu testida kõigil patsientidel, kellel on vähemalt ühe liigese põletik (tursega), mis ei ole seletatav ühegi teise haigusega. RA kindlakstegemiseks tuleb anda hinnangud neljas kategoorias:

- Haaratud liigesed: 1 suur liiges (0 punkti), 2-10 suurt liigest (1 p), 1-3 väikest liigest (koos või ilma suurte liigesteta; 2 p), 4-10 väikest liigest (koos või ilma suurte liigesteta; 3 p), rohkem kui 10 liigest (sh vähemalt 1 väike liiges; 5 p).
- Seroloogia: neg RF ja neg A-CCP (0 p), madal pos RF või madal pos A-CCP (2 p), kõrge pos RF või kõrge pos A-CCP (3 p).
- Haiguse aktiivsuse laboratoorsed näitajad: normaalne CRP ja normaalne ESR (0 p), ebanormaalne CRP või ebanormaalne ESR (1 p).
- Sümptomite kestus: <6 nädala (0 p), ≥6 nädalat (1 p).

Kui patsient kogub maksimaalsest 10 punktist 6 või enam, diagnoosib arst RA [10].

RA-l on palju erivorme, mis jaotuvad RHK-10 koodide M05 „Seropositiivne reumatoid artriit“ ja M06 „Muud reumatoidartriidid“ alla. Noorematel kui 16-aastastel alanud haiguse korral on diagnoosiks juveniilne e noorte artriit (M08).

2.1 RA ja JIA epidemioloogia maailmas

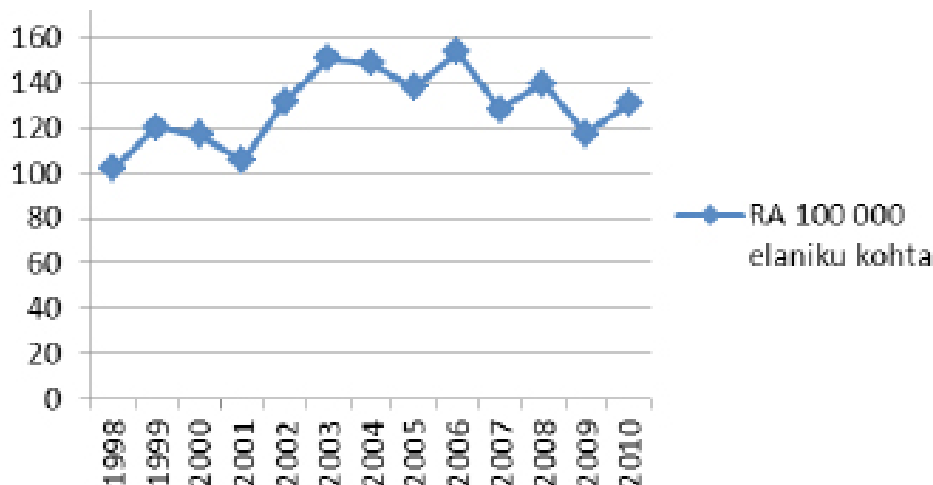
RA haigestumus ja levimus maailmas on regiooniti mõnevõrra erinev. Rohkem on haigust Põhja-Ameerikas ja Põhja-Euroopas, vähem Lõuna-Euroopas ja arengumaades. Kõige kõrgema RA levimusega riigid on USA, Inglismaa ja Soome – levimus 800-1000 juhtu 100 000 elaniku kohta. Itaalias, Prantsusmaal, Hiinas ja Argentiinas

aga näiteks vaid 180-300 juhtu 100 000 elaniku kohta. Eestiga sarnane RA levimus, 400-500 juhtu 100 000 elaniku kohta, on Rootsis, Prantsusmaal, Hispaanias, Iirimaal ja Norras. Esmashaigestumuse kohta on andmeid vähem, kuid ka siin on 30-50 uue juhuga 100 000 elaniku kohta aastas esirinnas USA ja Soome. Samas on neis riikides viimastel aastakümnetel täheldatud haigestumuse mõningast langust [11]. Autoimmuunseid haiguseid seostatakse tavapäraselt geneetiliste ja keskkondlike teguritega. Regionaalseid erinevusi RA levimuses on seostatud valguse puudusega suurematel laiuskraadidel, mille tagajärjel tekib D-vitamiini puudus. Lisaks RAle on põhjapoolkeral rohkem ka mitmeid teisi autoimmuunseid haigusi (multiipne skleroos, I tüüpi diabeet jt) [12]. D-vitamiini ja autoimmuunseid haigusi ühendav toimemehhanism pole täpselt teada.

2.2 RA haiguskoormus Eestis

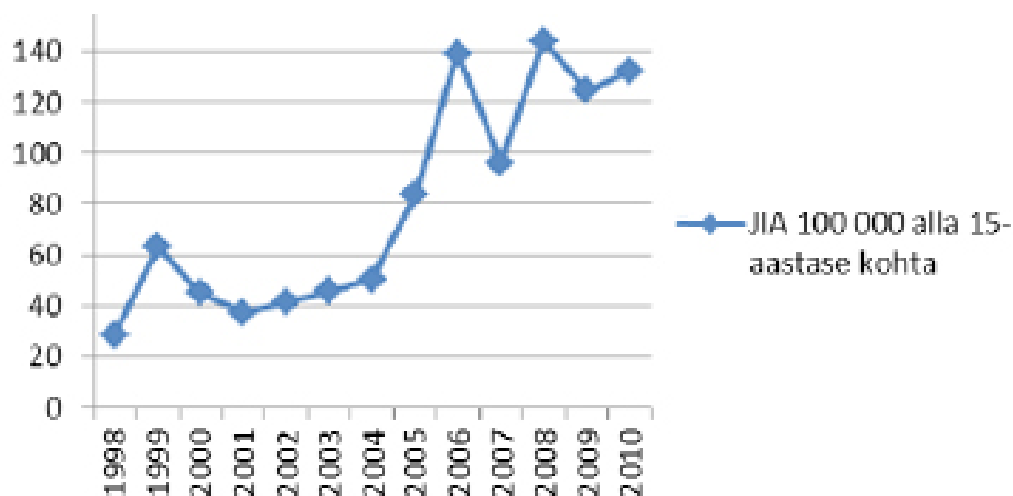
2006-2007 Harju maakonna RA haigete uuringu andmetel on Euroopa standardrahvastikule standarditud RA levimus Eestis üle 20-aastaste seas 477 juhtu 100 000 kohta (ligikaudu 6000 haiget). 85% haigetest on naised [13]. Haigestumise vanuselise jaotuse kohta Eestis uuringuid tehtud ei ole. Kuni 15-aastaste laste hulgas oli 2000. aastal JIA levimus 83,7 juhtu 100 000 kohta (197 haiget). Poiste seas oli levimus mõnevõrra madalam kui tüdrukute seas (93 vs 104 juhtu) [14]. 1998-2000. aasta andmetel oli aasta keskmine esmashaigestumus JIA-sse 21,7 100 000 kuni 15-aastase kohta (56 uut juhtu aastas). Uuringu perioodi jooksul kasvas esmashaigestumus 3,5 korda – 26 juhult 1998.aastal 85 juhule 2000.aastal [15], mille peamine põhjus on tõenäoliselt diagnoosimise sagenemine perearstide teadlikkuse tõusu tagajärjel.

Tervise Arengu Instituudi (TAI) andmetel on JIA esmashaigestumus perioodil 1998-2010 rohkem kui neljakordistunud (joonis 1).



Joonis 1. JIA esmashaigestumus 2001-2010 (TAI terviseuuringute ja -statistika andmebaas)

RA esmashaigestumine Eestis viimasel aastakümnel muutunud ei ole – 100-150 uut juhtu aastas (joonis 2). Samas tuleb arvestada, et Eestis kogutud esmashaigestumise statistika on raviasutuse põhine ja näitab samal aastal arsti vastuvõtul käinud esmaseid haigeid ja ei kajasta haigestumist haige elu jooksul.



Joonis 2. RA esmashaigestumus 1998-2010 (TAI terviseuuringute ja -statistika andmebaas)

Enamus mõõdukaid RA ja JIA juhte allub hästi mittesteroidsetele valu- ja põletikuvastastele ravimitele. HMR soodushinnaga väljakirjutamise õigus reumaatiliste haiguste korral on reumatoloogil ja pediatril. sHMR kasutamist reumaatiliste haiguste korral Eesti Haigekassa andmetel 2011.aastal on kirjeldatud tabelis 1.

Tabel 1. HMR-de kasutajaid reumaatiliste haiguste (M05-M08) ravis 2011.aastal ja kulu kasutaja kohta aastas Haigekassa soodusravimite kasutamise andmetel

Toimeaine	Kasutajaid 2011	Ravimikulu aastas kasutaja kohta (€)
Metotreksaat (MTX)	1349	16
Leflunomiid (LEF)	918	376
Sulfasalasiin (SSZ)	2204	79
Hüdroksüklorokviin (HCQ)	2577	55
Asatiopriin (AZA)	111	98
Metüülprednisoloon (GKS)	3143	23
Prednisoloon (GKS)	716	11
Bioloogiline ravi (teenus 342R)	547	10550

Soodusravimite statistika andmete alusel kasutab kõige rohkem reumaatilise haigusega patsiente Eestis põletikku pärssivat GKS-i metüülprednisolooni (3143 isikut), liigesekahjustuste teket pidurdavad ravimeid HCQ (2577), SSZ (2204) ja MTX (1349). sHMR-dest on kõige kulukam LEF ravi (376€ aastas patsiendi kohta) ja kõige odavamad ravimid on GKS prednisoloon (11€ aastas patsiendi kohta) ja MTX (16€ aastas patsiendi kohta). Bioloogilise ravi saajaid oli 2011.aastal 547, mis sisaldab lisaks RAle ka teisi reumatoloogiliste autoimmuunsete haiguste patsiente. Kevadel 2012 oli Eestis bioloogilisel ravil 209 RA patsienti (autorite arvutused).

Poliitikauuringute keskuse Praxis poolt koostatud uuringu „Autoimmuunsete liigesepõletike haigus- ja majanduslik koormus Eestis“ järgi tasus Eesti Haigekassa nimetatud haigusrühma patsientide eriarstiabi eest 2010.a ~4 miljoni eurot. Enamus – 3 miljonit (77% kogukulust) moodustasid seejuures bioloogilised ravimid. Mittebioloogiliste liigesehaiguste ravis kasutatavate ravimite eest tasus haigekassa 2010.a ~500 000 eurot. Samas tuli nende ravimite eest patsientidel endil tasuda veidi üle miljoni euro [16].

3. RA ja JIA ravi

Reeglina diagnoosib RA reumatoloog. Perearsti (ortopeedi vm arsti) rolliks on haiguse või selle kahtluse diagnoosimine ja vajadusel esmase sümptomaatilise ravi määramine (põletikuvastased ravimid). Kui liigesevaevused ei taandu ja kulgevad kõrge põletikulise aktiivsusega, suunab perearst patsiendi reumatoloogi vastuvõtule.

Haigust modifitseerivate ravimite valikul juhendatakse RA ebasoodsa prognoosi markeritest: noor iga, naissugu, >20 turses liigese, liigesevälised kahjustused, liigese funktsiooni raske puudulikkus, kõrge põletiku aktiivsus kohe haiguse avaldumisel. Samuti on oluline haiguse arengu kiirus ja kliiniline vorm. Üldiselt valitakse seda agressiivsem ravilähenedamine (suuremad annused ja tugevama toimega ravimid; kombinatsioonravi), mida kõrgema aktiivsuse ja kiirema kuluga haigus on. Samas on oluline arvestada ravimite vastunäidustuste ja võimalike koostoimetega. Kuna RA on tugevate valudega kulgev haigus, on ravis olulisel kohal valu vähendamine.

Pärast ravi alustamist toimub ravi pidev jälgimine nii efektiivsuse kui kõrvaltoimete suhtes. Vajadusel ravi muudetakse: kui efekt pole piisav, tuleb ravimite annuseid suurendada, ravimeid lisada või neid vahetada. Kõrvaltoimete tekkides ravimi annust vähendatakse või katkestatakse ravimi tarvitamine ja leitakse uus ravikombinatsioon.

Ravi esmane eesmärk on saavutada haiguse remissioon ehk vaibefaas. Kui haigus on pikka aega vaibefaasis olnud, on võimalik kasutatavate ravimite hulka ja doose vähendada. Ravi täielikku lõpetamist enamasti ei soovitata, kuna sellele võib järgneda raskesti ravile alluv RA ägenemine ja liigesekahjustuste kiire süvenemine. Ravi teiseks oluliseks eesmärgiks on vältida liigesekahjustuste kujunemist ning sellest tulenevat töövõime kaotust. Juba tekkinud tõsiste kahjustuste korral võib olla vajalik liigeste asendamine proteesidega. Kõiki ravivõimalusi kasutades on need eesmärgid paljudel juhtudel saavutatavad.

Lisaks medikamentoosle ravile on RA ravis kindel koht füsioteraapial ja tegevusteraapial, mis toetab liigeste töövõime säilimist.

3.1 Olulisemad ravimirühmad

RA ravis kasutatakse järgmisi ravimeid:

- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAID, ingl k *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)

Põletikuvastased ravimid leevendavad kiiresti haige vaevusi. Seetõttu tarvitatakse neid haiguse ägenemisel pidevalt, haiguse rahulikumas faasis aga vastavalt vajadusele. Nende hulka kuuluvad paljude valu ja põletikuga kulgevate haiguste puhul kasutatavad ravimid diklofenak, indometatsiin, ibuprofeen jne.

- glükokortikosteroidid (GKS)

GKS-id, neerupealiste hormooni kortisooli sarnased ravimid, on tugeva mittespetsiifilise põletikuvastase toimega ning neid kasutakse kindla skeemi järgi haiguse eriti kõrge aktiivsuse korral. GKS-d võivad lisaks põletiku vähendamisele pidurdada ka liigesekahjustuste teket. Suure kõrvaltoimete riski tõttu tuleb haiguse taandudes ravi glükokortikosteroididega lõpetada võimalikult kiiresti või pikaajalise ravi korral kasutada võimalikult väikeseid doose. Eestis on RA puhul GKS-dest kasutusel suukaudselt manustatav prednisoloon ja metüülprednisoloon.

- haiguse kulgu modifitseerivad ravimid (HMR) (ingl k *disease modifying antirheumatic drugs*, DMARDs)

Eelmised kaks põletikuvastaste ravimite rühma leevendavad küll RA sümptomeid, kuid ei suuda märkimisväärselt tõkestada liigeste kahjustuse tekkimist. HMR kasutamine aeglustab või parimal juhul väldib liigesekahjustuse kujunemist. HMR-id jaotatakse sünteetilisteks (sHMR) ja bioloogilisteks (bHMR), mis erinevad selgesti toimemehhanismi ja hinna poolest. Tähtsaim sHMR on metotreksaat (MTX), mida kasutatakse esimesena, lisades hiljem vajadusel teisi sünteetilisi ravimeid. Erinevusi efektiivsuses ja kulutõhususes sHMR ja bHMR kasutamisel RA erinevate ravistrateegiate korral käesolev ülevaade käsitlebki.

3.2 Sünteetilised haiguse kulgu mõjutavad ravimid (sHMR)

sHMR võimaldab paljudel juhtudel pidurdada liigesekahjustuste teket ja oluliselt leevendada sümptomeid, mis omakorda võimaldab vähendada mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ja glükokortikosteroidide kasutamist. Kasutuselolevad sHMR-id erinevad mõnevõrra nii efektiivsuse kui kõrvaltoimete poolest. Samuti on erinevad manustamisviisid (süstid, tabletid, infusioon veeni) ja doosid. Igale patsiendile tuleb leida talle kõige sobivam ravistrateegia ja seda vajadusel jooksvalt muuta. sHMR „eluiga“ ravi toime vähenemise ja kõrvaltoimete tõttu on eluaegse

haiguse kohta suhteliselt lühike. Näiteks saab sulfasalasiini (SSZ) ravi kauem kui viie aasta jooksul vaid 35% ja metotreksaadi (MTX) ravi 57% patsientidest [17].

Tabel 2. RA näidustusega sHMR-i toimeaine (lüh), ametlik manustamisskeem, ravimi nimi ja tootja (Ravimiomaduste kokkuvõtted)

Toimeaine	Manustamine RA näidustusel	Ravim / Tootja
Metotreksaat (MTX)	Tablett. 7,5-15 mg 1 kord nädalas	Trexan/ Orion Pharma
Leflunomiid (LEF)	Tablett. 100mg 1 kord päevas 3 päeva jooksul; seejärel 10-20mg 1 kord päevas	Arava/ Aventis Pharma
Sulfasalasiin (SSZ)	Tablett. 500mg päevas, 4 nädal nädala jooksul suurendatakse annust 500mg päevas; max 3g päevas	Salazopyrin EN/ Pfizer
Hüdroksüklorokviin (HCQ)	Tablett. Algannus 400-600mg päevas, säilitusravi 200-400mg päevas	Plaquenil/ Sanofi-Aventis
Asatiopriin (AZA)	Tablett. Algannus 1-3mg päevas, kohandada vastavalt ravivastusele	Immunoprin/ Ebewe Pharma

MTX on RA esmavaliku ravim ning on ka enamike ravimkombinatsioonide alustala. LEF on võrreldav metotreksaadiga. SSZ kombineeritakse sageli teiste sHMRidega, nt MTX-i ja HCQ-ga (nn kolmikravi). HCQ üksi on kasutusel RA kergemate vormide puhul, tavaliselt kombineeritakse seda teiste sHMRidega. AZA on näidustatud üksikult või kombinatsioonis GKSdega raske aktiivse RA korral, mis ei allu ravile teiste vähemtoksiliste HMRdega. Lisaks on RA ravis kasutusel sHMRid tsüklosporiin-A (CyA), kloorambutsiil (CHL) ja tsüklofosfamiidi (CPH), millel puudub ametlik RA näidustus. Neid ravimeid kasutatakse suhteliselt raskete kõrvaltoimete tõttu vaid erijuhtudel raskete RA tüsistuste nagu amüloidoos ja vaskuliit (veresoonte põletik) puhul.

3.3 Bioloogilised haiguse kulgu mõjutavad ravimid (bHMR)

Bioloogilised ravimid on biotehnoloogilisel teel, elusrakkude poolt toodetavad valgumolekulid, mis tavaliselt sisaldavad inimese immuunglobuliini või selle osa. Nende ravimite sihtmärgiks on tsütokiin ehk virgatsaine või selle retseptor, mis hõljub vabalt vereplasmas või on kinnitunud põletikurakkude pinnale ja mille rolliks on reguleerida organismis immuunreaktsioone ja põletiku arengut. Vastavat sihtmärki tabades tõkestavad ravimid põletikusignaali ja vähendavad sel viisil põletikku. Olulisemateks virgatsaineteks reumaatiliste põletikuliste haiguste korral on

tuumornekroosifaktor alfa (TNF- α), interleukiin-1 (IL-1) ja interleukiin-6 (IL-6). Põletikuliste liigesehaiguste ravis on lisaks virgatsaineid tõkestavatele ravimitele kasutusel ka B- ja T-rakkude tõkestid.

Enne bioloogilise ravi alustamist tuleb teha põhjalikud uuringud, et välistada põletikukollete ja nakkushaiguste (hepatiit, tuberkuloos) olemasolu, kuna bioloogilise raviga võivad need ägeneda (bioloogiline ravi pärsib immuunsüsteemi tööd).

Bioloogiline ravi on vastunäidustatud järgmistel juhtudel: rasedus ja imetamine, rasked infektsioonid, tuberkuloos, B-hepatiit, demüeliniseerivad haigused (nt *sclerosis multiplex*), raske südamepuudulikkus.

Bioloogilised ravimid manustatakse patsiendile nahaaluste süstetena (adalimumab, etanertsept) või veenisisesse infusioonina (infliksimab, rituksimab, totsilisumab). Esimesel juhul saab patsient ravimit ise või kellegi kaasabil kodus süstida, teisel juhul tuleb aga ravimi manustamise ajal viibida haiglas.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed bHMR kasutamisel on süstekoha ärritusnähud (punetus, sügelus), suurenenud vastuvõtlikkus nakkushaigustele, vererõhu langus, peavalu, halb enesetunne, liigese- ja lihasevalu.

Esimesed RA näidustusega bioloogilised ravimid said Euroopas müügiloa 1998. aastal. Tabelis 3 on toodud Euroopas kasutatavad RA näidustusega bHMR-d.

Tabel 3. RA näidustusega bHMR toimeaine (lüh), manustamisskeem, ravimi nimi ja tootja (Ravimiomaduste kokkuvõtted)

Toimeaine	Manustamine RA näidustusel	Ravim / Tootja
Adalimumab (ADA)	Nahaalune süste. 40mg iga 2 nädala järel	Humira/ Abbott Laboratories
Etanertsept (ETA)	Nahaalune süste. 25mg 2 korda nädalas või 50mg 1 kord nädalas	Enbrel/ Pfizer
Infliksimab (INF)	Veenisisene infusioon. 3mg/kg. 0, 2, 4 ja järgnevalt 8 nädala järel. Ravitoime vähenemisel võib intervale lühendada	Remicade/ Janssen Biologics
Golimumab (GOL)	Nahaalune süste. 50mg 1 kord kuus; Ravitoime mitteaavaldumisel tõsta annust max 100mg-ni	Simponi/ Janssen Biologics
Pegool-tsertolisumaab (CPeg)	Nahaalune süste. Algannus 400 mg kahe süstena; 2 ja 4 nädala pärast 400 mg; seejärel 2 nädala järel 200 mg	Cimzia/ UCB Pharma

Toimeaine	Manustamine RA näidustusel	Ravim / Tootja
Rituksimab (RIX)	Veenisisene infusioon. 1000mg kaks korda 2 nädalase vahega; ravi korratakse mitte vähem kui 24 nädala pärast	MabThera/ Roche
Abatsept (ABA)	Veenisisene infusioon. 3 korda iga 2 nädala järel; pärast esimest ravikuuri iga 4 nädala järel	Orenica/ Bristol-Myers Squibb
Anakinra (ANA)	Nahaalune süste. 100mg 1 kord päevas	Kineret/ Swedish Orphan Biovitrum International AB
Totsilisumab (TOC)	Veenisisene infusioon. 8mg/kg iga 4 nädala järel	RoActemra/ Roche

*Nahaaluse süste teevad patsiendid reeglina ise väljaspool haiglat

ADA, ETA, INF, GOL ja CPeg on TNF- α inhibiitorid, mis on näidustatud mõõduka kuni raske RAgA täiskasvanutel, kellel ravi muude ravimitega (sh sHMR) ei ole andnud tulemusi. Selle rühma ravimeid on soovitatav kasutada koos MTXga. ETA, CPeg ja GOL on näidustatud ka monoteraapiaks juhul kui MTX kasutamine ei ole võimalik. RIX on B-rakkude vastane aine, mida kasutatakse RA pikaajaliseks raviks kui ravi teiste ravimitega (sh TNF- α rühma ravimid) ei ole olnud efektiivne või on osutunud talumatuks. ABA takistab T-rakkude aktiveerimist ning on samuti näidustatud juhul kui ravi teiste ravimitega (sh TNF- α) on ebaõnnestunud. ANA on interleukiin-1 (IL-1) ja TOC interleukiin-6 (IL-6) inhibiitor, mida kasutatakse RA raviks juhul, kui ravi teiste ravimitega (sh TNF- α) on ebaõnnestunud.

JIA näidustus on neljal bioloogilisel ravimil: ETA, ADA, ABA ja TOC. Lisaks neile kasutatakse lastel vajadusel ka bioloogilisi ravimeid, millel JIA kinnitatud näidustust pole, nt süsteemse JIA korral ANAt, polüartikulaarse JIA korral INFi ja RIXi.

3.4 sHMR ja bHMR vastunäidustused

USA RA ravisoovitustes on peamiselt vaatlusuuringutele, aga ka randomiseeritud kontrollitud kliiniliste uuringute tulemustele toetudes esitatud organsüsteemide lõikes vastunäidustused enamkasutatud bioloogiliste ja sünteetiliste ravimite kasutamiseks [18].

Enamus RA ravimeid on vastunäidustatud maksahaiguste korral (B- ja C-hepatiit). Bioloogilisi ravimeid, aga ka mitmeid sünteetilisi ravimeid, ei tohiks kasutada välja ravimata nakkushaiguste (ülemiste hingamisteede põletikud, nahahaavandid,

tuberkuloos, seenhaigused, tuulerõuged ja vöötohatis) ja kopsupõletiku esinemisel. TNF- α ravimid tõstavad oluliselt komplikatsioonide riski südamepuudulikkusega ja multiskleroosiga patsientidel (tõenduse tase B). LEF ja MTX on vastunäidustatud hematoloogiliste näitajate ebanormaalsete väärtuste korral ning nende ravimite kasutamist tuleks vältida ka raseduse planeerimisel, raseduse ja imetamise ajal. Nädal enne ja pärast plaanilisi operatsioone tuleks bHMR kasutamist vältida [18]. Täpsemad vastunäidustused RA ravimite kasutamiseks nakkushaiguste ja kopsupõletiku, hematoloogiliste ja onkoloogiliste seisundite, südame-, maksa- ja neeruprobleemide, neuroloogiliste haiguste (multiskleroos jt), raseduse ja rinnaga toitmise korral on esitatud lisa 1.

3.5 RA ravitulemuse mõõdikud

ACR skoor

ACR skoor kirjeldab mil määral on RA patsient tervenunud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) juhiste järgi. ARC skoor on protsent. ACR20 tähendab, et patsient on tervenunud 20% ulatuses, ACR50, et 50% ulatuses ja ACR70, et 70% ulatuses.

Kvalifitseerumaks ACR20 skoorile peab patsiendil olema vähemalt 20% vähem valutavaid ja vähemalt 20% vähem paistes liigeseid kui enne ravi alustamist. Samuti peab olema olema vähemalt 20%-ne edenemine vähemalt kolmes viiest järgnevalt nimetatud valdkonnast: patsiendi enda hinnang oma seisundile seoses RAga, arsti hinnang patsiendi seisundile seoses RAga, patsiendi hinnang oma valule ja füüsilisele võimekusele, põletikunäitajate tase veres (ESR, CRP). ACR50 ja ACR70 lähtuvad samadest kriteeriumidest, ainult eelduseks on tervenemine 50% ja 70% ulatuses [19].

Sharp skoor (radioloogiline)

1971.aastal töötati välja esimene liigesekahjustuste ulatust kirjeldav radioloogiline mõõdik - Sharp skoor. Aastakümnete jooksul on seda mõõdikut korduvalt uuendatud. Kõige uuema, van der Heijde versiooni järgi, hinnatakse liigesekahjustuste ulatust 16 piirkonnas mõlemal käel ja randmetel. Liigeste seisundit hinnatakse skaalal 0-st 5-ni, kus 5 tähistab liigese täielikku hävinemist. Lisaks hinnatakse liigestevahelise pinna kahanemist skaalal 0-st 4-ni 15 piirkonnas kätel ja randmetel ja kuues piirkonnas jalgadel. Maksimaalne skoor liigesekahjustuse puhul on 160 kätel ja randmetel ning 120 jalgadel. Liigestevahelise pinna kahanemisel 120 kätel ja

randmetel ja 48 jalgadel. Seega Sharp/van der Heijde lõppskoor esitatakse skaalal 0-st 448-ni. Mõnevõrra lihtsama ja kiiremini leitava hinnangu liigesekahjustuste ulatusele annab Larseni skoor (skaalal 0-st 200ni) [20]. Eesti kliinilises praktikas Sharp skoori ei kasutata, kuna radioloogidel puudub vastav väljaõpe.

DAS (Disease Activity Score)

DAS on põletiku aktiivsuse indeks, mis koondab valulike liigeste arvu, paistes liigeste arvu, ERS või CRP taset veres (põletiku näitaja) ja patsiendi enda hinnangut oma tervises seisundile visuaal-analoog skaalal.

DAS skaala ulatub 0-st 10-ni. Tavapäraselt jaotatakse haigus aktiivsuse järgi klassidesse järgnevalt: DAS <1,6 remissioon, ≤2,4 madal, ≤3,7 mõõdukas, >3,7 kõrge. EULARi järgi on hea ravivastuse korral haiguse aktiivsus DAS skaalal langenud >1,2 ühikut ja jäänud jälgimisaja jooksul ≤2,4. Ravi ebaõnnestumiseks peetakse muutust ≤0,6 või patsiente, kellel haiguse aktiivsus on langenud >0,6, aga vähem kui 1,2 ja jälgimisaja jooksul jäänud >3,7. Ülejäänud patsientide ravivastust hinnatakse mõõdukaks.

Igapäevases praktikas on kasutusel lihtsustatud mõõdik DAS28, mis kirjeldab põletiku aktiivsust 28 liigese seisundi järgi ja mille väärtus on vahemikus 0-9,4. DAS28 põletiku aktiivsust kirjeldavad rühmad: <2,6 remissioon, <3,2 madal, >5,1 kõrge. Heaks ravivastuseks hinnatakse DAS28 skoori langemist 1,2 ühiku võrra [21, 22].

HAQ skoor (Health Assessment Questionnaire)

Üldine tervises seisundit ja elukvaliteeti kirjeldav skoor patsiendi enda hinnangute alusel. HAQ täispikk versioon hindab viit valdkonda – puue, valu, ravi kõrvaltoimed, ravi ja hoolduse kulud ja suremus. Kasutusel on ka lühiversioon, milles hinnatakse vaid puude ulatust (HAQ-DI) ja patsiendi üldist tervises seisundit ning valu (VAS). Uuringutes kasutatakse sagedamini lühiversiooni HAQ-DI, millega antakse hinnang patsiendi füüsilisele seisundile skaalal 0-st 3-ni. 0-1 näitab kerget kuni mõõdukat puuet, 1-2 mõõdukat kuni rasket puuet ja 2-3 rasket kuni sügavat puuet [23].

3.6 Ravisootitused Euroopas

Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) soovitused RA raviks [6] käsitlevad bHMR ja sHMR ning GKS kasutamist kliinilisest ja majanduslikust aspektist. Soovitused on sõnastatud viie spetsiaalselt soovituste koostamiseks koostatud süstemaatilise ülevaate tulemuste ja eksperthinnangute alusel. Iga soovituse puhul on hinnatud ka tõenduse taset ja soovituste tugevust ning selle rakendamise kulutõhusust olemasolevate uuringute tulemuste põhjal. Tõenduse tase (level of evidence) kirjeldab teadusliku tõendusmaterjali mõjukust skaalal 1a „kõrgeim“ kuni 5 „madalaim“. Soovituse tugevus on tõenduse tasemest lähtuv koondhinnang soovituse tõendatusele skaalal A „tugevaim soovitus“ kuni D „nõrgim soovitus“ (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>).

EULARi soovitused RA raviks (tõenduse tase/ soovituse tugevus):

1. sHMRi tuleks alustada koheselt pärast RA diagnoosi. (1a/A)
2. Ravi eesmärgiks peaks olema võimalikult kiire haiguse remissiooni saavutamine või madal aktiivsus; eesmärgi saavutamiseni on vajalik iga 1-6 kuu jooksul seisundi sagedas kontrollimine ning vajaduse korral ravi muutmine. (1b/A)
3. MTX peaks kuuluma esmasesse ravistrateegiasse aktiivse RA korral. (1a/A)
4. MTX talumatuse korral tuleks kaaluda selle vahetamist teise sHMR vastu (LEF, SSZ, süstitav kuld). (1a/A)
5. sHMR mittesaanud patsientidel eelistada sõltumata GKS kasutamisest sHMR monoterapiat. sHMR kombinatsioonravi rakendada viimase valikuna. (1a-/A)
6. GKSd lisatuna sHMR monoterapiale (või kombinatsioonravile) toovad kasu lühiajalisel kasutamisel, kuid nende kasutamine tuleks lõpetada esimesel võimalusel. (1a-/A)
7. Kui esimese sHMRga ei ole ravi eesmärki saavutatud ja patsiendil on halva prognoosi markerid, tuleks kaaluda bHMR alustamist; halva prognoosi markerite puudumisel kaaluda teise sHMR kasutamist. (5/D)
8. Patsientidel, kelle puhul ravi MTX ja teiste sHMR-de kasutamine koos või ilma GKSdega ei anna tulemust, tuleks alustada bioloogilist ravi (1b/A). Soovitatavalt alustada TNF- α inhibiitoriga (ADA, certolizumab, ETA, GOL, INF) kombinatsioonina MTXga. (4/C)
9. Patsientidel, kellel esimene TNF- α inhibiitor ei ole andnud soovitud tulemust, tuleks alustada ravi teise TNF- α inhibiitoriga, ABA, RIX või TOC-ga. (1b/A)
10. sHMR või bHMR-le allumatutel või vastunäidustuste korral raske RA juhtudel, tuleks kaaluda järgnevate sHMR-de kasutamist monoterapiana või kombinatsioonis: AZA, CyA (või erandjuhul CPH). (1a-/B)

11. Kõigi patsientide puhul kaaluda intensiivsete ravistrateegiate rakendamist (kombinatsioonravi sHMR+GKS, sagedane ravimi vahetamine vähese efektiivsuse korral jne), kuigi rohkem on võita halva prognoosi markeritega patsientidel. (1b/B)
12. Kui patsient on saavutanud püsiva remissiooni pärast GKS võtmise lõpetamist, võib kaaluda bHMR vähendamist, eriti kui seda on kombineeritud sHMR-ga. (3b/B)
13. Pikaajalise remissiooni korral kaaluda sHMR dooside vähendamist kokkuleppel patsiendiga. (4/C)
14. sHMR mittesaanud halva prognoosi markeritega patsientidel kaaluda MTX ja bHMR kombinatsioonravi (varased rasked juhud) alustamise võimalust. (2b/C)
15. Ravi muutmisel tuleks lisaks haiguse aktiivsusele arvestada ka struktuursete kahjustuste arengut, kaasuvaid haigusi ja ohutust. (3b/C)

EULAR soovitab iga alustatud ravistrateegia tulemuslikkust hinnata 1-6 kuu jooksul. Optimaalseks ravitoime avaldumise ajaks loetakse 3 kuud. Tulemuslikkuse kriteeriumid täpselt sõnastatud ei ole – üldjuhul on selleks kliiniline remissioon, kuid selle vähese tõenäosuse korral võib olla ka põletiku aktiivsuse vähenemine. Kliinilises praktikas loetakse heaks ravitoime avaldumiseks DAS28 langust 1,2 ühiku võrra.

EULARi ravisoovituste joonis on esitatud lisas 2.

3.7 RA ja JIA ravisoovitused USA-s

ACR (American College of Rheumatology) ravisoovitused on antud eraldi varajase (<6 kuud), keskmise (6-24 kuud) ja pikaajalise (>24 kuud) RA kohta. Arvesse on võetud haiguse aktiivsust (kõrge, madal), halva prognoosi markerite olemasolu, bioloogiliste ravimite kasutamisel ka kulude või tervisekindlustuse olemasoluga seotud tegureid. Soovitused on antud järgmiste ravimite kasutamise kohta: HCQ, LEF, MTX, minotsükliin, SSZ, ABA, ADA, ETA, INF, RIX. Ülejäänud ravimid jäeti kõrvale järgmistel põhjustel: kasutamine vähem kui 5%-l RA patsientidest (nt ANA), palju kõrvaltoimeid (nt CPH) või mitte soovitatud ravi alustavatele ja taasalustavatele patsientidele (nt CyA, kullapreparaadid).

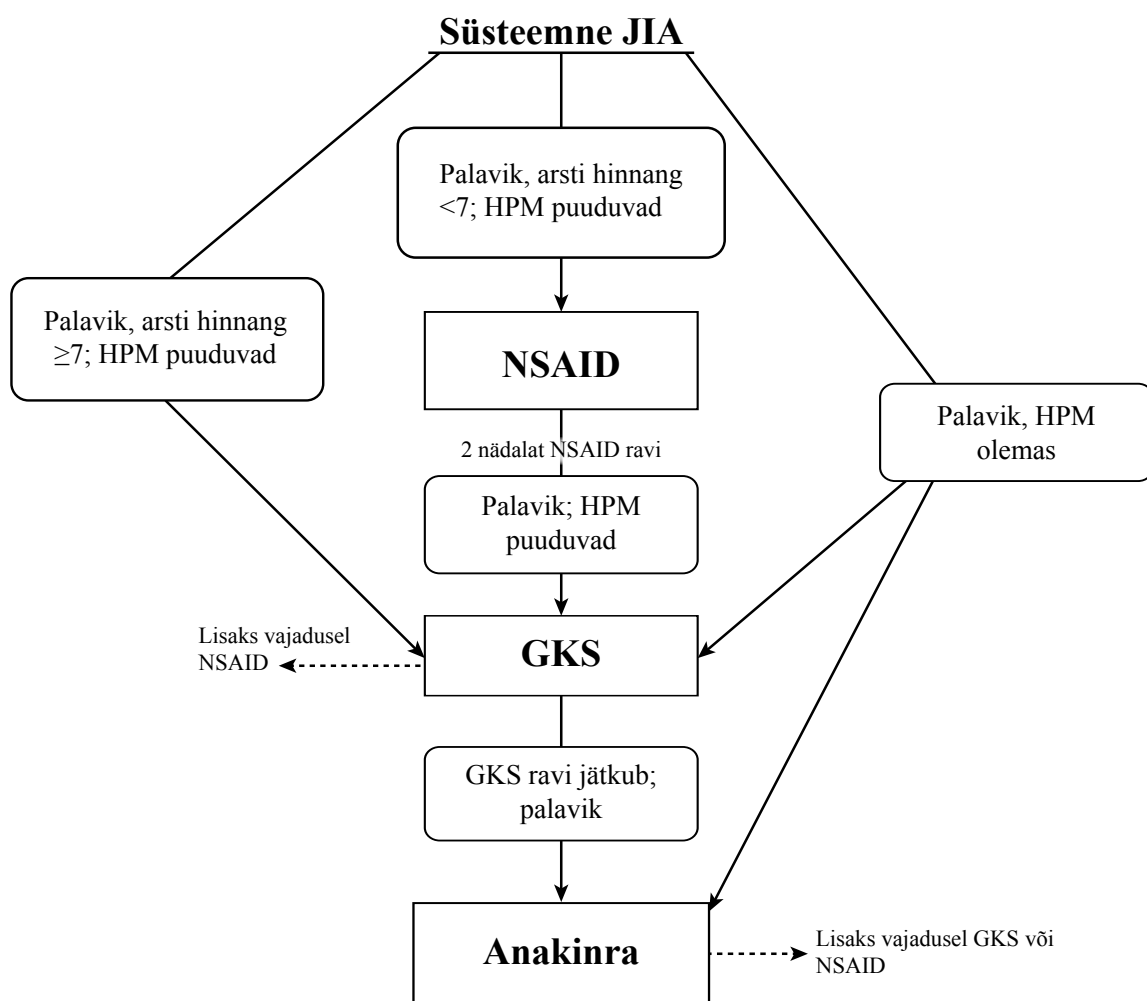
Bioloogilist ravi soovitatakse rakendada sHMR-le vaatamata haigestumisest alates 3-6 kuu jooksul aktiivsena püsinud RA korral koos MTXga, alla 3 kuu kestnud varajase aktiivse haiguse puhul vaid halva prognoosi markerite olemasolul (soovitus

on antud toetudes USA andmetel koostatud kulutõhususe analüüsidele). Rohkem kui 6 kuud väldanud haiguse korral on bioloogilise ravi alustamine õigustatud haiguse mõõduka aktiivsuse ja halva prognoosi markerite koosinemisel pärast MTX ravi ebaõnnestumist või haiguse kõrge aktiivsuse korral sõltumata prognoosi markeritest. bHMR on soovitatav ka mõõduka haiguse aktiivsuse korral pärast MTX ja sHMR kombinatsiooni ebaõnnestumist, sõltumata prognoosi markeritest. Soovituste autorid ei too tõendusmaterjalile toetudes välja vajadust eelistada bHMRide kasutamist eraldi või kombinatsioonis sHMR-dega. bHMR ja sHMR koos kasutamisel ei näe autorid põhjust eelistada MTX-i teistele sHMR-dele [18].

ACR 2011.a avaldatud JIA ravisoovitused on antud eraldi järgmistele patsiendirühmadele: varasem või praegune artriit 4 või vähemas liigeses; varasem või praegune artriit 5 või enamas liigeses; aktiivne puusaliigese artriit ehk koksiiit; süsteemne artriit (süsteemsete nähtudega, nt palavik, nahalööve, artriit, serosiit, siseorganite haaratus). Igal patsiendirühmal on kirjeldatud ka eraldi halva prognoosi markerid ja haiguse aktiivsust kirjeldavad tasemed.

Kuna Eesti Lastearstide Selts (ELS) on esitanud haigekassale taotluse JIA ravi alustamise kriteeriumide muutmiseks süsteemse artriidiga patsientide puhul (vt ptk 3.8.1), kirjeldame järgnevalt just sellele patsiendirühmale antud USA ravisoovitusi.

Halva prognoosi markeriteks peeti 6 kuud kestnud aktiivset süsteemset haigust – palavik, tõusnud põletikunäitajad, GKS vajadus. Haigust loetakse kõrge aktiivsusega olevaks kui esineb kõrge palavik ja süsteemsed nähud ning arsti hinnang haiguse aktiivsusele on ≥ 7 palli 10 palli skaalal [24].



Joonis 3. ACR ravisoovitused süsteemse JIA raviks. HPM – halva prognoosi markerid, NSAID – mittesteroidne põletikuvastane ravim, GKS – glükokortikosteroid.

Bioloogilist ravi (ANA; TNF- α grupi ravimitel ei ole tõestatud head efektiivsust aktiivsete süsteemsete nähtude suhtes) soovitatakse koheselt alustada kõigil patsientidel, kel on palavik ja halva prognoosi markerid (tase C). Samuti kõigile, kel palavik püsib vaatamata GKS ravile (tase C). MTX kasutamist aktiivse palaviku korral, aga aktiivse artriidi puudumisel, ei soovitata (tase B).

Teiste JIA alatüüpide korral (va süsteemsete nähtudega artriit) ei ole bioloogilise ravi kohene alustamine sõltumata haiguse aktiivsusest ja halva prognoosi markeritest soovituslik. Iga alatüübi korral on ravisoovitused küll mõnevõrra erinevad, kuid esmavaliku ravimiks on alati MTX (kõige kergematel juhtudel GKS enne MTXi) [24].

3.8 RA ja JIA ravi Eestis

RA ravimite soodushinnaga väljakirjutamise õigus on Eestis reumatoloogidel ja pediaatritel. 2003. aastal avaldatud Eesti RA ravijuhendis soovitatakse üksikute ravimite kasutamisel või ravikombinatsioonides esimese valikuna kasutada MTXi, SSZi või HCQd. Järgnevalt tulevad üksikute ravimitena või kombinatsioonides arvesse CyA, AZA, LEF, CPH, CHL ja kullapreparaadid. Viimase valikuna bioloogilised ravimid (INF, ETA, ANA jt). Efektiivsemaks peetakse kombineeritud HMRi. Kõigil haigust modifitseerivatel ravimitel on oma spetsiifiline ohuprofiil ja seire nõuded. Ravile allumatu aktiivse haiguse korral lisatakse sHMRdele GKSe, püsiva kroonilise valu korral opioide. Tüsistuste korral suunab reumatoloog patsiendi kirurgi vastuvõtule [25]. RA ravi korraldust Eestis kirjeldab täpsemalt lisa 3 toodud joonis.

Bioloogilist ravi alustatakse kolme reumatoloogi ühisel otsusel reumatoloogia osakonnas, kus toimub ka haigete jälgimine. Ravitulemust mõõdetakse 2-3 kuu järel soovitatavalt DAS28 skooriga (sh HAQ-DI, patsiendi globaalne VAS, valusate liigeste arv). bHMRi jätkatakse, kui see on 3 kuu jooksul EULARi ravitulemuse kriteeriumite kohaselt osutunud efektiivseks, st DAS28 on langenud rohkem kui 1,2 ühiku võrra. Kui ravi on ebaefektiivne, jätkatakse ravi teise bHMRga [25].

Bioloogilise ravi kasutamist Eestis mõjutavad lisaks Eesti ja Euroopa ravisoovituste valitsuse poolt Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kehtestamisel seatud kriteeriumid bHMR alustamiseks. Kehtivate kriteeriumide kohaselt võib bioloogilist ravi alustada kui haige seisund ja eelnevalt rakendatud ravi vastavad järgmistele tingimustele:

1. Vähemalt 6 turses ja 6 valusat liigest, hommikune liigesejäikus vähemalt 1 tund või liigesvistseraalne vorm (artriit koos siseorganite haaratusega);
2. Haiguse aktiivsuse näitajad: ESR ≥ 30 mm/h, CRP ≥ 25 mg/L või DAS28 $\geq 4,6$
3. Vähemalt 6 kuud kestnud kombineeritud ravi ühtekokku vähemalt 4 erineva HMRga ja suukaudne GKS ravi on osutunud ebatõhusaks või talumatuks [26].

Lisaks valitsuse poolt seatud ravi alustamise kriteeriumitele lepatakse igal aastal haigekassa ja raviasutuste vahel eraldi kokku rahastatavate ravijuhtude arv. RA raviks kasutatavad bioloogilised ravimid kuuluvad alates 2011.a terviseteeuste loetelus koodi alla 342R „Bioloogiline haigust modifitseeriv ravi TNF- α , IL1-, IL6- inhibiitori, kostimulatsiooni blokaatori või B-rakke mõjutava ravimiga reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur“.

3.8.1 Ettepanekud ravi korralduse muutmiseks Eestis

Eesti Reumatoloogia Selts (ERS) on aastatel 2007-2010 taotlenud haigekassalt bioloogilise ravi tervishoiuteenuse muutmist järgmiste ettepanekutega:

Vähemalt 6 kuud kestnud kombineeritud ravi ühtekokku vähemalt 3 erineva sHMRga (sh MTX) ja GKS ravi on osutunud ebatõhusaks või talumatuks.

Halva prognoosi markeritega varase RA korral alustada bioloogilist ravi kui 3 kuu jooksul rakendatud monoterapia MTXga on osutunud ebaefektiivseks [27].

Eesti Lastearstide Selts (ELS) esitas 2011.a taotluse JIA ravi alustamise kriteeriumide täiendamiseks. Praegu kehtivate kriteeriumite kohaselt võib bioloogilist ravi alustada 4-17-aastaselt JIA patsiendil pärast 3 kuud kestnud MTX ravi, kui see on osutunud ebatõhusaks või talumatuks. ELS taotleb võimalust muuta vanusepiiri 2-18-aastani ja erandkorras mitte rakendada 3-kuulist MTX ravi, vaid alustada koheselt bioloogilise raviga süsteemse JIA alavormi korral, mille kliinilises pildis domineerivad süsteemsed nähud (palavik, lööve, siseorganite haaratus) [28].

3.9 Bioloogilise ravi alustamise juhised Euroopa riikides

Paljudes Euroopa riikides on välja töötatud RA ravijuhised, mis annavad suunised ka bioloogilise ravi alustamiseks.

Tabelis 4 on toodud bioloogilise ravi alustamise juhised vastavalt põletiku aktiivsusele, eelnevale sHMRde kasutamisele ja nende ravitoime avaldumise ajale valitud Euroopa riikides.

Tabel 4. RA bioloogilise ravi alustamise juhised Euroopa riikides

Riik	Nõutud DAS28* tase	Nõutud eelnev kasutatud sHMRde arv	Minimaalne eelnev sHMR kasutamise aeg	Tulemuslikkuse hindamise aeg
Belgia	-	2, sh MTX	Kokku 6 kuud	3-6 kuud
Tšehhi	>5,1	2, sh MTX	Iga ravim 6 kuud	3 kuud
Taani	Püsiv sünoviit ≥ 6 liigesel	2, sh MTX	Iga ravim 4 kuud	4 kuud
Prantsusmaa	>5,1; GKS kasutamisest sõltumata $>3,2$	1	3 kuud	-
Saksamaa	-	2, sh MTX	Kokku 6 kuud	3 kuud
Itaalia	>5,1	2, sh MTX	Iga ravim 3 kuud	3 kuud
Hispaania	>3,2	1 0 agressiivse haiguse korral 2, sh MTX	4 kuud	4 kuud
Rootsi	>3,2	Ainult MTX agressiivse haiguse korral	Kokku 2-3 kuud	2-3 kuud
Suurbritannia	>5,1	2, sh MTX	Iga ravim 6 kuud	3 kuud
Eesti	$\geq 4,6$	4 + GKS	Kokku 6 kuud	-

*Disease activity score; põletiku aktiivsuse näitaja 28 liigesel

Kõige sagedamini soovitatakse bHMR alustada pärast MTXi ja veel ühe sHMR kasutamist – seega kolmanda ravimina. Eelneva sHMR ravi kestus varieerub suuresti – 2 kuust 1 aastani. Ühe ravimi (ravimite kombinatsiooni) toime hindamiseks sobivaks ajaks peetakse Euroopa riikides 2-6 kuud. Bioloogilise ravi alustamine koheselt, ilma eelnevalt sünteetilisi ravimeid katsetamata, on lubatud vaid Hispaanias agressiivse RA korral. Rootsi juhised soovitavad agressiivse haigusvormi korral piirduda vaid MTX katsetamisega ja ravi ebaõnnestumisel alustada bioloogilist ravi juba 2 kuu pärast. Kõige vähem piiranguid on bioloogilise ravi kasutamisele seatud Prantsusmaal – DAS28 $>5,1$ (haiguse kõrge aktiivsus) ning ühe sHMRi kasutamine vähemalt 3 kuud [29].

Reaalne ravi korraldus sõltub lisaks ravijuhistest tervishoiu rahastamise süsteemist, reumatoloogiakeskuste olemasolust ja töökorraldusest, arstide hoiakutest jt teguritest [29].

3.9.1 Bioloogilise ravi saajate osakaal RA-haigetest

Euroopa ravimifirmade ühenduse EFPIA raportis toodud hinnangute alusel on Lääne-Euroopas bHMR saajate keskmine osakaal kõigist RA-haigetest 11-12%. Samas on see Austrias vähem kui 5% ja Norras ligi 30%. Inglismaal, Itaalias ja Saksamaal jääb bHMR saajate osakaal alla 10%. Kesk- ja Ida-Euroopas on bHMR saajaid ~2% kõigist RA patsientidest, olles alla 1% Bulgaarias ja 5-6% Tšehhis ja Sloveenias [4]. Eestis saab bioloogilist ravi 2012.a seisuga 209 RA patsienti, mis moodustab 3,6% kõigist RA-haigetest (autorite arvutused bioloogilise ravi registri ja haigekassa andmete põhjal). Ravi rakendamine on selgelt seotud riigi üldise majandusliku arengutasemega. Euroopa ühtse turu tõttu on ravimi hinnad riikides küllaltki sarnasel tasemel ja nende kasutamine on seetõttu vaesemates riikides rohkem piiratud [4]. Samas Saksamaa ja Suurbritannia puhul (8% ja 10%) on keskmisest madalam bioloogilise ravi kasutajate osakaal tõenäoliselt tingitud suhteliselt konservatiivsetest ravijuhistest ja arstide eelistustest, mis ei soosi bioloogilise ravi kiiret rakendamist.

Suurbritannias tervishoiukorraldust toetav keskus National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) on kliinilistele, epidemioloogilistele ja kulutõhususe uuringutele ning eksperthinnangutele toetudes andnud välja bioloogilise ravi rakendamise soovituslikud määrad mitmete põletikuliste haiguste korral. RA bioloogilise ravi vajaduseks hinnatakse 10% kõigist RA-haigetest. JIA puhul vajab NICE'i hinnangul bioloogilist ravi 14% 4-7aastastest patsientidest [5].

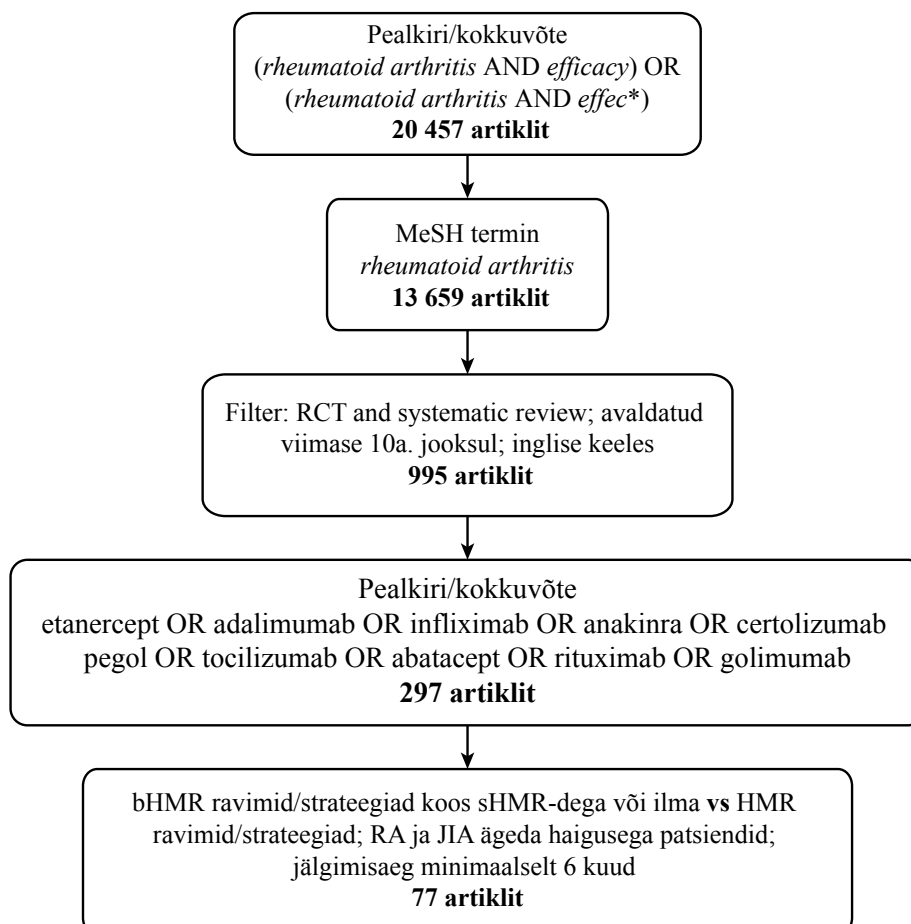
4. Bioloogilise ravi efektiivsus ja ohutus

4.1 Infoallikad bHMR vs sHMR efektiivsuse ja ohutuse kohta

Kirjeldamaks bHMR efektiivsust võrreldes sHMRdega otsiti artikleid PubMed'i andmebaasist, Cochrane Database of Systematic Reviews'st ja Euroopa ravisoovituste [6] kasutatud kirjanduse loetelust.

Efektiivsuse uuringute otsing PubMed'i andmebaasis

Septembris 2012 tehti randomiseeritud kliiniliste uuringute, süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüside otsing PubMed'i andmebaasis. Otsingu käiku kirjeldab joonis 4. Kaasati ainult Euroopas müügiluba omavate ravimitega läbiviidud uuringud. Välja on jäetud Cochrane'i ülevaadet, sest need otsiti eraldi Cochrane Database of Systematic Reviews'st. Kõigile valikukriteeriumitele vastas 77 artiklit, mis on loeteluna esitatud lisan 4.



Joonis 4. Ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine PubMed'i andmebaasist

Otsing Cochrane'i süstemaatiliste ülevaadete andmebaasis

Cochrane'i andmebaasis tehti üldotsing otsifraasiga „*rheumatoid arthritis*“, mis andis 89 vastet. Neist 11 olid bioloogilise ravi efektiivsust ja ohutust käsitlevad raportid (loetelu lisas 5). Kuna kõigis Cochrane'i ülevaadetes on võrdlusena kasutatud platseebot, ei ole neid käesolevas ülevaates kirjeldatud, va üks bHMR ohutuse ülevaade [30].

Registripõhiste uuringute otsing PubMed'i andmebaasis

Registripõhiste vaatlusuuringute leidmiseks tehti PubMed'i andmebaasis otsing pealkirjadest/lühikokkuvõtetest märksõnadega „*rheumatoid arthritis*“ AND „*observational*“ AND „*effectiveness*“. Leiti 23 registripõhist uuringut, milles oli võrreldud bHMR ja sHMR strateegiaid (loetelu lisas 6).

Raporti koostamisel kasutatud uuringud

Pidades silmas seatud uurimisküsimusi on käesolevas raportis lühikokkuvõtetena esitamiseks otsingute tulemuste seast valitud uuringud järgmiselt:

- 15 uuringut PubMed'i otsingu tulemuste seast (77-st uuringust);
- 4 registripõhist uuringut PubMed'i otsingu tulemuste seast (23-st uuringust);
- 1 Cochrane'i ülevaade bHMR ohutuse kohta;
- 4 uuringut Euroopa ravijuhiste kasutatud kirjanduse loetelust.

Uuringute valikul ja tulemuste esitamisel on rohkem rõhku asetatud erinevate ravistrateegiate (ravimite vahetamine ravitoime puudumisel, üksik- või kombinatsioonravi), mitte üksikute ravimite võrdlustele. Tulemuste parema võrreldavuse saavutamiseks on eelistatult esitatud uuringutulemused ACR50 skoori järgi. Lisaks või ACR50 puudumisel on esitatud ka ACR20/70, EULAR ravitulemuse kriteeriumide, DAS, HAQ ja Sharp skooride tulemused (põhjalikum mõõdikute kirjeldus ptk 3.5). Kõrvaltoimete osas on esitatud tulemused eraldi kõigi ja raskete kõrvaltoimete kohta. Raskete kõrvaltoimetena on reeglina defineeritud surmajuhud ja eluohtlikud olukorrad, haiglaravile pöördumised või haiglaravi pikenemised, puude tekkimised, kaasasündinud väärarengud või kõrvaltoimed, mis nõuavad sekkumist püsiva kahjustuse ennetamiseks.

4.2 Süstemaatilised ülevaated ja meta-analüüsid

4.2.1 Kuriya et al 2010

Varase RA meta-analüüsi kaasati randomiseeritud kliinilised uuringud, milles võrreldi MTX ravi MTX+bHMRga (sõltumata sellest, kas nad olid varem sHMR saanud või mitte). Süstemaatilise otsingu kaasamiskriteeriumitele vastas 7 uuringut.

Ravitulemust hinnati 52-56 nädalal. Suhteline risk bHMR+MTX ravi rakendamisel (RR) kliinilise remissiooni (DAS28 < 2,6) saavutamiseks oli 1,74 (95% CI 1,54-1,98) ja radioloogilise remissiooni (Sharp skoori muutus >0,5 ühiku) saavutamiseks 1,3 (95% CI 1,01-1,68). Seega näitas bHMR+MTX 1.aasta ravi statistiliselt oluliselt paremat tulemust remissiooni saavutamisel kui MTX ravi [31].

4.2.2 Alonso-Ruiz et al 2008

Süstemaatilises ülevaates ja meta-analüüsis hinnati TNF- α ravimite (üksi või koos MTXga) efektiivsust ja ohutust ACR ravitulemuse kriteeriumide järgi, võrreldes platseebo või sHMR üksik- või kombinatsioonraviga. Kaasamiskriteeriumitele vastas 13 uuringut, milles osales kokku 7087 RA patsienti.

ACR20 saavutamisel oli suhteline risk (RR) sõltumata kasutatud doseerimisskeemist 1,81 (95% CI 1,43-2,29) bHMR kasuks (ACR20 saavutas kokku 59% ravirühmade patsientidest ja 42% kontrollrühmade patsientidest). bHMRde seas olulist erinevust ei ilmnenud. bHMR rakendamisel esmavalikuna oli RR ACR20 saavutamisel 1,10 (95% CI 0,96-1,26) (ACR20 saavutas kokku 69% ravirühma patsientidest ja 63% kontrollrühmade patsientidest), bHMR rakendamisel pärast MTX ravi aga 2,32 (95% CI 1,99-2,72) (absoluutnäitajates vastavalt 54% ja 25%). Samasuunalised tulemused ilmnesid ka ACR50/70 järgi. Ravi katkestanute osakaal bHMR- ja kontrollrühmades oluliselt ei erinenud – RR 1,25 (95% CI 0,65-2,39). Kõrvaltoimeid oli bHMR rühmas mõnevõrra sagedamini – RR 1,02 (95% CI 1,00-1,04) [32].

4.2.3 Ma et al 2010

Meta-analüüsis võrreldi sHMR kombinatsioonravi strateegiate ja bHMR+MTX ravi efektiivsust ja ohutust võrreldes MTX monoterapiaga varajase RAga (haiguse kestus <3 aastat) patsientidel. Kaasamiskriteeriumitele vastas 15 randomiseeritud kliinilist uuringut, milles osales kokku 4200 patsienti.

	ACR20-70 (OR)	Ravi katkestamine toime puudumisel (OR; 95% CI)	HAQ skoor (kaalutud keskmiste erinevus)	Liigesekahjustuste progresseerumine (kaalutud keskmiste erinevus, %)	Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu (OR; 95% CI)
sHMR komb vs MTX	1,64-2,02	0,52 (0,33-0,82)	-0,17	-1,20	2,69 (1,49-4,83)
bHMR+MTX vs MTX	2,03-2,30	0,29 (0,19-0,44)	-0,16	-0,84	1,66 (0,83-3,32)

Kombinatsioonravi rakendavad strateegiad on efektiivsemad kui MTX kasutamine üksinda. bHMR+MTX ja sHMR kombinatsioonravi efektiivsuse ja ohutuse osas statistiliselt oluliselt ei erine. Kuigi bHMR+MTX ravi näitab mõningast paremust ka teistes aspektides, on kindel eelis väiksem ravi katkestajate arv kõrvalnähtude tõttu võrreldes sHMR kombinatsioonravi saajatega.

Järgnevas tabelis on esitatud meta-analüüsi kaasatud uuringute tulemused absoluutnäitajates.

	sHMR komb	bHMR+MTX	MTX
ACR20-70 (%)	34-69	43-73	22-58
Ravi katkestamine toime puudumisel (%)	7	3	10-12
Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu (%)	17	9	6-8

ACR20-70 ravitoime saavutab 34-69% sHMR kombinatsioonravi ja 43-73% bHMR+MTX ravi saajatest. MTX ravi annab sama tulemuse 22-58%le patsientidest. Ravi katkestamine toime puudumise tõttu on kõige sagedasem MTX ravi korral (10-12%) ja kõrvaltoimete tõttu sHMR kombinatsioonravi korral (17%) [1].

4.3 Randomiseeritud kliinilised uuringud

Järgnevalt on esmalt esitatud uuringud, milles on võrreldud omavahel konkreetseid ravimeid või nende kombinatsioone ja uuringu jooksul ravi ei muudeta. Esimeses alajaotuses on uuringud, milles bHMR on rakendatud esmavaliku ravina võrreldes sHMRga. Seejärel on esitatud uuringud, kus haigus ei ole sHMRle allunud, st bHMR kasutatakse teise või kolmanda valikuna pärast sHMR ebaõnnestumist ja

võrdlusrühmaks on jällegi sHMR. Kolmandas alajaotuses on esitatud uuringud, milles on võrreldud ravistrateegiaid - st ühe ravimi ebaõnnestumisel näeb uuringuprotokoll ette järgmise ravimi rakendamist (mitte ravi lõpetamist). Need uuringud peegeldavad reaalselt kliinilist praktikat kõige paremini.

Uuringud, mis võrdlesid bHMRi ainult platseeboga või omavahel, jäeti kõrvale. Ravimite dooside suurused ja manustamise skeemid võivad uuringuti erineda, kuid esitatava materjali mahu piiramiseks, ei ole neid aspekte siinkohal käsitletud (va juhul kui dooside suurust või manustamise skeemi on käsitletud eraldi ravistrateegiana).

Reeglina on tulemused esitatud *intention-to-treat* analüüsi järgi. Statistilisest olulisusest kirjeldavad p-väärtused on esitatud võrreldes kontrollrühmaga.

bHMR esmavaliku ravimina

4.3.1 Breedveld et al 2006 ja van der Heijde et al 2010 (The PREMIER Study)

Randomiseeritud topeltpimendatud kliinilises uuringus võrreldi kolme ravistrateegiat varajase agressiivse RAgA patsientidel, kes ei olnud varem MTX ravi saanud. Rahvusvahelisse uuringusse kaasati 799 patsienti, kelle haigus oli kestnud vähem kui 3 aastat. Esitatud on 2 raviaasta tulemused.

Mõõdik Strateegia	ACR50 (%)	Sharp keskmise muutus	DAS28 <2,6 (%)	Kõrval- toimed (%)	Masked kõrval- toimed (patsientide arv)
1. ADA+MTX	59*	1,9*	49*	97,8	9
2. MTX	43	10,4	25	95,6	7
3. ADA	37	5,5	25	95,3	3

* p<0,001

Esimene, ADA+MTX kombinatsioonravi oli efektiivseim. Teise aasta lõpuks saavutas ACR50 kõige rohkem patsiente 1 rühmas (59%). Tulemused olid võrreldavad ka ACR20/70 kriteeriumide korral. Ka liigesekahjustuse süvenemine oli väiksem 1 rühma patsientidel. Kliiniline remissioon (DAS28 <2,6) saavutati kõige sagedamini 1 rühmas (49%).

Kõrvaltoimete esinemissagedus rühmades oluliselt ei erinenud [33].

Avatud 3-aastasesse jätku-uuringusse kaasati 497 patsienti. Kõik ravitulemused 3 jätku-aasta kohta saadi 354 patsiendilt (ADA+MTX 124, ADA 115, MTX 115). 3 aasta jooksul katkestas ravi 109 patsienti.

Mõõdik Strateegia	ACR70 (%)	Sharp keskmine muutus	DAS28 <2,6 (%)	Surmasid (%)	Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu (%)	Ravi katkestamine toime puudumise tõttu
1. ADA+MTX	64	2,9	61	1,1	14,2	3,3
2. ADA	53	8,7	52	0,6	10,7	1,9
3. MTX	57	9,7	56	0,6	7,7	7,1

Erinevused ravirühmade vahel ACR kriteeriumitele vastava ravitulemuse saavutamisel kolme aasta jooksul vähenesid. Liigesekahjustuste süvenemine oli kõige aeglasem ADA+MTX rühmas, kus võrreldes jätku-uuringu algusega ei olnud progresseerumist toimunud 53% patsientidest, ADA ja MTX rühmas vastavalt 34% ja 33% patsientidel. Jätku-uuringu tulemustele toetudes leiti ka täieliku remissiooni (DAS28, HAQ ja Sharp skoori koondnäitaja järgi) saavutanute osakaal – ADA+MTX 35%, ADA 13% ja MTX 14% [34].

4.3.2 Emery et al 2008

542 MTX ravi mittesaanud varase (3-6 kuud) mõõduka või raske RAga patsienti 22 riigist kaasati randomiseeritud topeltpimendatud kliinilisse uuringusse, milles võrreldi kaht ravistrateegiat. Esitatud on esimese ravიაasta tulemused.

Mõõdik Strateegia	Sharp ei tõusnud (%)*	DAS28 <2,6 (%)*	HAQ keskmine langus*	Kõrvaltoimed (%)	Masked kõrvaltoimed (%)
1. MTX	59	28	0,7	92	13
2. ETA+MTX	80	50	1	90	12

* p<0,0001

ETA ja MTX kombinatsioonravi oli liigesekahjustuse tekkimise aeglustamisel, remissiooni saavutamisel ja üldise funktsionaalse võimekuse tõstmisel efektiivsem kui MTX monoterapia.

Ravirühmad kõrvaltoimete esinemissageduse osas oluliselt ei erinenud [35].

4.3.3 St.Clair et al 2004

Uuringu eesmärk oli hinnata MTX+INF kombinatsioonravi efektiivsust võrreldes MTX raviga ≤ 3 aastat kestnud aktiivse haigusega patsientidel, kes ei olnud varem MTX või TNF- α ravi saanud. Vahekorras 4:5:5 randomiseeriti 1049 patsienti kolme ravirühma. Esitatud on esimese raviaasta tulemused.

Mõõdik Strateegia	ACR50* (%)	Sharp keskmine muutus**	DAS28*** <2,6 (%)	Kõrval- toimed (%)	Masked kõrvaltoimed (%)
1. MTX+platseebo	32	3,7	15	11	2,1
2. MTX (3mg/ kg)+INF	46	0,4	21	14	5,6*****
3. MTX (6mg/ kg)+INF	50	0,5	31	14	5,0*****

* 2 vs 1 ja 3 vs 1 p<0,0001; **2 vs 1 ja 3 vs 1 p<0,001; ***2 vs 1 p=0,065; 3 vs 1 p<0,0001;
**** 2 vs 1 p=0,1; 3 vs 1 p=0,003. *****2 vs 1 p=0,02; 3 vs 1 p=0,04

ACR50 tulemuse saavutasid pooled MTX+INF ravirühmas ja 32% MTX rühmas. Ka ACR20/70/90 järgi saadi ravirühmade võrdluses sarnased tulemused. INF+MTX ravi osutus efektiivsemaks ka liigeste kahjustuste progresseerumise aeglustamisel, remissiooni saavutamisel ja füüsilise võimekuse paranemisel.

Kõigi kõrvaltoimete osas rühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. INF+MTX ravi saanute seas esines statistiliselt oluliselt sagedamini raskeid kõrvaltoimeid, eriti kopsupõletikku (15 juhtu) [36].

bHMR teise või kolmanda valiku ravimina

4.3.4 Edwards et al 2004

161 aktiivse keskmiselt 10-12 aastat kestnud MTX ravile mitteallunud RAgA patsienti randomiseeriti nelja ravirühma. Esitatud on 6 kuu ja esimese raviaasta tulemused.

Mõõdik Strateegia	ARC50 (1 aasta) (%)	EULAR mõõdukas või hea (6 kuud) (%)	Kõrval- toimed (1 aasta) (%)	Masked kõrvaltoimed (1a) (%)	Haiguse ägenemine (%)
1. MTX	5	50	85	10	40
2. RIX	15	85***	90	10	15
3. RIX+CyA	27*	85*****	85	17	15
4. RIX+MTX	35**	83*****	88	10	5

*p=0,01; **p=0,02; ***p=0,02; ****p=0,01; *****p=0,004 (Võrdlused MTX rühmaga nr 1)

Haiguse sümptomid paranesid rohkem RIX manustamisel üksi või kombinatsioonis MTXfa või CyAga, kui kontrollrühmas, kes said ainult MTXi. Sarnaselt ACR50ga, olid ACR20 ja ACR70 saavutamisel parimad tulemused RIX+MTX rühmas (65% ja 15%).

Ravirühmades statistiliselt olulisi erinevusi kõrvaltoimete esinemises ei olnud. Haiguse ägenemisi esines kõige rohkem MTX rühmas (40%) [37].

4.3.5 Keystone et al 2004

Randomiseeritud topeltpimendatud platseebo-kontrollitud kliinilisse uuringusse kaasati 619 aktiivse RAga patsienti, kellel vähemalt 3 kuud kestnud ravi MTXga ei olnud tulemuslik. Uuritavad randomiseeriti kolme ravirühma. Varasemat MTX ravi jätkati kogu uuringu jooksul. Esitatud on esimese ravიაasta tulemused.

Mõõdik Strateegia	ACR50* (%)	Sharp keskmine muutus*	HAQ-D keskmine langus*	Kõrval- toimed (%)	Rasked kõrval- toimed (%)
1. platseebo+MTX	9,5	2,7	0,25	90,5	0,5
2. ADA40mg+MTX	41,5	0,1	0,59	93,3	5,3*
3. ADA20mg+MTX	37,7	0,8	0,61		2,4

*p<0,001

ADA+MTX ravistrateegiad osutusid statistiliselt oluliselt tõhusamaks ACR50 saavutamisel, liigesekahjustuse tekkimise pidurdamisel ja füüsilise funktsionaalsuse parandamisel.

Raskeid kõrvaltoimeid oli ADA+MTX ravirühmades rohkem kui MTX ravirühmas [38].

4.3.6 Klareskog et al 2004

Topeltpimendatud randomiseeritud kliinilisse uuringusse kaasati 686 aktiivse RAga, keskmiselt 6 aastat kestnud haigusega patsienti. Uuritavatel pidi olema olnud vähem kui rahuldav ravitulemus vähemalt 1 sHMR kasutamisel, mis ei olnud MTX. Varem MTX kasutanud patsiendid said uuringus osaleda eeldusel, et MTX ei tekitanud olulisi kõrvaltoimeid ja nad olid ravile allunud. Ravist MTXga pidi olema möödunud vähemalt 6 kuud. Võrreldi kolme ravistrateegiat. Esitatud on esimese ravიაasta tulemused.

Mõõdik Strateegia	ACR50* (1 aasta) (%)	Sharp keskmise muutus**	DAS44 <1,6 (%)***	HAQ keskmise langus***	Kõrval- toimed (%)	Infektsioonid (%)
1. ETA	48	0,52	16	0,7	86	59
2. MTX	43	2,8	13	0,6	81	64
3. ETA+MTX	69	-0,54	35	1	81	67

* 3 vs 2, 3 vs 1 p<0,0001; ** 1 vs 2 p=0,0469; 3 vs 2 p<0,3; 3 vs 1 p=0,0006;

*** 3 vs 2, 3 vs 1 p<0,0001; 1 vs 2 p=0,5031; **** 3 vs 2, 3 vs 1 p<0,0001; 1 vs 2 p=0,38

Haiguse sümptomite leevendamisel, aktiivsuse vähendamisel, üldise funktsionaalse võimekuse parandamisel ja liigesekahjustuse süvenemise ennetamisel oli kõige efektiivsem kolmas ravistrateegia.

Kõrvaltoimete esinemissagedus rühmades oluliselt ei erinenud [39].

4.3.7 Vollenhoven et al 2009 (Swefot trial)

Rootsi 15 reumatoloogiakeskuses läbiviidud uuringu eesmärk oli võrrelda INF lisamist 3-4 kuud kestnud mittetõhusale MTX ravile varase RAga (<1 aasta) patsientidel võrreldes SSZ+HYQ lisamisega. Uuringusse kaasati 487 patsienti. Esitatud on esimese raviaasta tulemused.

Mõõdik Strateegia	EULAR hea ¹ (%)*	EULAR mõõdukas või hea (%)**	ACR50 (%)***	Kõrval-toimed (%)
1. MTX+INF	39	60	25	21
2. MTX+SSZ+HYQ	25	49	15	25

*p=0,016; **p=0,0817; *** p=0,0424

¹ DAS28 langus vähemalt 1,2 punkti ja DAS28 uuringu lõpus ≤3,2.

Varase RAga patsientidel, kelle haigus ei allunud MTX lühiajalisele ravile, on INF lisamine efektiivsem kui SSZ ja HYQ kombinatsiooni lisamine.

Kõigi kõrvaltoimete osas rühmade vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud. Raskeid kõrvaltoimeid tekkis kummaski rühmas 1 [40].

4.3.8 Maini et al 1999

Rahvusvahelisse topeltpimendatud platseebo-kontrollitud kolmanda faasi kliinilisse uuringusse kaasati 728 aktiivse RAga patsienti, kes olid enne uuringu algust saanud 3 kuud kestvat MTX ravi. Esitatud on 30 ravinädala tulemused.

Mõõdik Strateegia	ACR50* (%)	HAQ-D keskmine langus	Infektsioonid (%)	Rasked kõrval-toimed (%)
1. platseebo+MTX	5	0,3	40	16
2. INF3mg/kg 8 nädala järel+MTX	27	0,3	53	9
3. INF3mg/kg 4 nädala järel+MTX	29	0,7	47	13
4. INF10mg/kg 8 nädala järel+mTX	31	0,4	64	9
5. INF10mg/kg 4 nädala järel+MTX	26	0,2	73	13

*p<0,001

Kõik INF sisaldavad ravistrateegiad olid ACR50 saavutamisel efektiivsemad kui platseebo+MTX manustamine.

Kõrvaltoimete esinemine ravirühmades oluliselt ei erinenud. Mõnevõrra sagedamini tekkis INF ravirühmades infektsioone [41].

4.3.9 Nishimoto et al 2009

Topeltpimendatud randomiseeritud platseebo-kontrollitud kliinilisse uuringusse kaasati 25 Jaapani keskusest 125 aktiivse RAga rohkem kui 6 kuud kestnud haigusega patsienti, kellel ravi MTXga oli ebaõnnestunud. Võrreldi kaht ravistrateegiat. Esitatud on 6 kuu ravitulemused.

Mõõdik Strateegia	ACR50* (%)	DAS28 <2,6* (%)	DAS28 mõõdukas või hea (%)	Kõrval- toimed (%)	Rasked kõrvaltoimed (%)
1. MTX+platseebo	10,9	1,6	39,7	72	4,7
2. TOC+platseebo	49,2	43,1	96,6	92	6,6

*p<0,001

TOC ravirühmas olid ravitulemused oluliselt paremad nii ACR skoori, remissiooni kui ka DAS28 mõõdukas/hea saavutamise osas. Kõrvaltoimeid oli sagedamini TOC ravirühmas [42].

4.3.10 Cohen et al 2002

Topeltpimendatud randomiseeritud platseebo-kontrollitud kliinilisse uuringusse kaasati 36 keskusest 419 mõõduka kuni raske RAga patsienti, haiguse kestusega rohkem kui 6 kuud aga vähem kui 12 aastat, kes olid saanud MTX ravi enne uuringu algust 6 kuu jooksul. Uuritavad randomiseeriti 6 rühma: platseebo+MTX või 0,04, 0,1, 0,4, 1,0 ja 2,0 mg/kg ANA (IL-1)+MTX. Esitatud on 6 kuu ravitulemused.

Mõõdik	ACR20 (%)	ACR20 püsiv (%)	ACR50 (%)*	Kõrvaltoimed (%)
Strateegia				
1. MTX+platseebo	23	15	4	4,1
2. ANA0,04+MTX	19 (p=0,54)	13 (p=0,69)	13	3,2
3. ANA0,1+ MTX	30 (p=0,5)	30 (p=0,06)	20	2,7
4. ANA0,4+ MTX	36 (p=0,12)	22 (p=0,30)	11	6,5
5. ANA1+ MTX	42 (p=0,02)	31 (p=0,04)	24	13,6
6. ANA2+ MTX	35 (p=0,14)	35 (p=0,013)	17	15,3

*Dose response p=0,003

Võrreldes MTX rühmaga oli ravi statistiliselt oluliselt efektiivsem 1mg ja 2mg ANA dooside kasutamisel. ACR50 ravitulemuse saavutas 24% 1mg ANAga ravitud patsientidest võrreldes ainult MTX 4%-ga. Samas esines suurte ANA dooside manustamisel ka kõige rohkem kõrvalnähte [43].

4.3.11 Keystone et al 2008

Kolmanda faasi randomiseeritud topeltpimendatud platseebo-kontrollitud kliinilisse uuringusse kaasati 982 varasemale MTX ravile mitteallunud aktiivse RAga patsienti (haiguse kestus ≥ 6 kuud ja < 15 aastat). Uuriti CPeg+MTX ravistrateegiat (kahe erinevas doosis: 200mg ja 400mg) võrreldes MTX+platseebo ravistrateegiaga. Patsiendid, kes ei olnud 12 ja 14 uuringunädalaks saavutanud ACR20 ravitulemust, arvati uuringust välja ravi ebaõnnestumise tõttu. Kuna selliseid patsiente oli rohkem MTX+platseebo rühmas, on kõrvaltoimete esinemine esitatud 100 patsiendi-aasta kohta. Esitatud on 6 kuu ravitulemused.

Strateegia \ Mõõdik	ACR50 (6 kuud) (%) [*]	Sharp keskmine muutus ^{**} (1 a)	HAQ-D keskmine langus ^{**} (1 a)	Kõrvaltoimed/100 pta	Rasked kõrvaltoimed/100 pta
1. MTX+platseebo	7,6	2,8	0,18	126	12
2. CPeg 200mg+MTX	37,1	0,4	0,60	97	15
3. CPeg 400mg+MTX	39,9	0,2	0,63	95	15

*p≤0,01; **p≤0,001

CPeg oli ACR50 saavutamises efektiivsem kui kontrollrühmas. ACR20 saavutamine oli CPeg rühmades statistiliselt oluliselt parem alates esimesest uuringunädalast kuni uuringu lõpuni 52 nädalal. CPeg aeglustas oluliselt ka liigesekahjustuste tekkimist.

Kõrvaltoimete osas uuringurühmad oluliselt ei erinenud, kuid raskeid kõrvaltoimeid oli CPeg rühmas mõnevõrra sagedamini [44].

4.3.12 Keystone et al 2009

Kolmanda faasi randomiseeritud topeltblinditud platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus osales 444 aktiivse RAg patsienti, kes olid vähemalt 1 kuu jooksul enne uuringu algust saanud MTX ravi. Uuritavad jaotati vahekorras 3:3:2:2 nelja ravirühma. Kõrvaltoimete esinemist on hinnatud 16nda ravinädalani, mil ravile mitteallunud patsientidel oli võimalik uuringust väljuda. Ülejäänud tulemused on esitatud 6 kuud pärast ravi algust.

Strateegia \ Mõõdik	ACR50(%)	DAS28 remissioon (%)	DAS28 püsiv remissioon (%)	Kõrvaltoimed (%)	Rasked kõrvaltoimed (%)
1. MTX+platseebo	13,5	6	0,8	60,9	2,3
2. GOL100mg+platseebo	19,5 [*]	12 ^{***}	6,3 ^{****}	63,2	3,8
3. GOL50mg+MTX	37,1 ^{**}	20,2 ^{**}	10,2 ^{**}	68,5	5,6
4. GOL100mg+MTX	32,6 ^{**}	22,5 ^{**}	11,9 ^{**}	69,7	9,0
5. Rühm 3 ja 4 kokku	34,8 ^{**}	21,3 ^{**}	11,0 ^{**}	69,1	7,3

*p=0,187; **p≤0,001; ***p=0,087; ****p=0,018

Kõige efektiivsem oli GOL+MTX ravistrateegia – statistiliselt oluliselt sagedamini saavutati rühmades 3 ja 4 ACR50 ja püsiv remissioon.

Raskeid kõrvaltoimeid oli GOL+MTX rühmades rohkem kui teistes ravirühmades, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline [45].

Ravistrateegiaid võrdlevad uuringud

4.3.13 Goekoop-Ruiterman et al 2005 ja Kooij et al 2009 (the BeST Study)

Hollandi 20 meditsiinikeskuses läbiviidud randomiseeritud kliinilises uuringus võrreldi nelja ravistrateegiat:

1. sHMR järjestikune monoteeraapia; neljanda valikuna bHMR. MTX> SSZ> LEF> TNF- α (INF)+kuld+GKS> MTX+ CyA+GKS;
2. sHMR kombinatsioonravi; neljanda valikuna bHMR. MTX> MTX+SSZ> MTX+SSZ+HCQ> MTX+SSZ+HCQ+GKS> bHMR(INF)+MTX> MTX+ CyA+GKS> LEF;
3. sHMR kombinatsioonravi koos suurtes annustes GKS-ga; bHMR kolmanda valikuna. MTX+GKS> MTX+CyA+GKS> bHMR(INF)+MTX> LEF> kuld+GKS> AZA+GKS;
4. bHMR esmavalikus; järgnevalt sHMR mono- ja kombinatsioonravi. bHMR(INF)+MTX> SSZ> LEF> MTX+CyA+GKS> kuld+GKS> AZA+GKS.

Kaasati 508 varase (haiguse kestus ≤ 2 aasta) aktiivse RAgA patsienti, kes ei olnud varem HMR saanud. Ravitulemuse saavutamiseks (DAS $\leq 2,4$, st haiguse aktiivsus madal ACR kriteeriumite järgi) muudeti strateegiat vajadusel iga 3 kuu järel.

Mõõdik Strateegia	D-HAQ keskmine skoor*	DAS $\leq 2,4$ (%)	Sharp keskmine muutus**	Kõrval- toimed*** (%)	Rasked kõrvaltoimed**** (%)
1.	0,7	53	2,0	43	8
2.	0,7	64	2,5	47	9
3.	0,5	71	1,0	37	17
4.	0,5	74	0,5	39	6

* p=0,009; ** p<0,001; ***p=0,367; ****p=0,438

Üks aasta pärast uuringu algust olid ravistrateegiad 3 ja 4 funktsionaalsete võimete taastamisel olnud kiiremad kui strateegiad 1 ja 2 (sHMR esmavalikus mono- või kombinatsioonteraapiana). Sharp/van der Heijde liigeste kahjustuse ulatust kirjeldava skoori järgi olid tulemused samuti paremad 3 ja 4 ravirühmas. Liigesekahjustused ei süvenenud 1 rühmas 67%, 2 rühmas 73%, 3 rühmas 87% ja 4 rühmas 93% patsientidel.

Kõrvaltoimete sageduse ja ravi katkestanute arvudes gruppide vahel olulisi erinevusi ei olnud. Kokku 41% patsientidest koges ≥ 1 kõrvalnähtu. Kõige sagedamini esines gastrointestinaalseid probleeme, nahaärritusi, ülemiste hingamisteede infektsioone. Raskeid kõrvaltoimeid, mis vajasisid hospitaliseerimist, tekkis kokku 40 patsiendil.

Rohkem kui 40% patsientidest 1 ja 2 rühmas saavutasid MTX monoteeraapiaga (15-30mg nädalas sõltuvalt ravivastusest) soovitud ravitulemuse. Seega tähendaks kõigi patsientide puhul strateegiate 3 ja 4 rakendamine reaalselt „üleravimise“ ohtu, samas kui ravieesmärgi saavutab vaid marginaalselt suurem osa ravi saajatest kui sHMR kasutamisel [46].

Sama uuringu andmetel koostatud analüüsis võrreldi patsientide poolt raporteeritud ravitulemuse funktsionaalsele võimekusele, elukvaliteedile, valule, haiguse aktiivsusele ja üldisele tervises seisundile kahe aasta jooksul pärast ravi alustamist. Kõigi ravistrateegiate puhul olid patsientide raporteeritud ravitulemused paranenud. Funktsionaalses võimekuses, valus, haiguse aktiivsuses ja üldises tervises seisundis avaldus ravitoime kiiremini kombinatsioonravi strateegiate kasutamisel [47].

4.3.14 Moreland et al 2009 (TEAR study)

Randomiseeritud topelt-pimendatud uuringusse kaasati 755 varem MTX ravi mittesaanud vähem kui 3 aastat kestnud ägeda RAga patsienti. Võrreldi nelja ravistrateegiat:

1. Kohene bHMR+sHMR: ETA+MTX
2. Kohene sHMR kombinatsioonravi: MTX+SSZ+HCQ
3. Järjestikune bHMR+sHMR: MTX> ETA+MTX
4. Järjestikune sHMR: MTX> SSZ> HCQ

Mõõdik Strateegia	DAS28 (teisel raviaastal)	ACR20 (%) (6 kuu)	ACR50 (%) (6 kuu)	ACR70 (%) (6 kuu)
ETA+MTX	3,0	63,6	35,5	13,1
MTX+SSZ+HCQ	2,9	64,0	38,6	11,4
MTX> ETA+MTX	3,1	45,2	22,1	3,2
MTX> SSZ> HCQ	2,8	47,7	21,5	4,7

Kaks aastat pärast ravi algust ei ole rühmade vahel DAS28 skooris statistiliselt olulisi erinevusi. ACR20/50/70 saavutamises olid koheselt rakendatud

kombinatsioonravi strateegiad (1 ja 2) statistiliselt oluliselt efektiivsemad kui ühe ravimiga alustanud strateegiad (3 ja 4) ($p < 0,0001$). bHMR (strateegia 1) ja sHMR (strateegia 2) vahel efektiivsuses erinevust ei olnud [3].

4.4 Registripõhised uuringud

Paljudes riikides üle maailma on loodud RA bioloogiliste ravimite kasutamist, efektiivsust ja ohutust kirjeldavad registrid. Curtis et al (2010) on koondanud Euroopa ja USA vastavate registrite andmetel läbiviidud uuringute tulemused RA ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta [44]. Taustatunnuste poolest registrite kohordid oluliselt ei erine. Erinevused tulemustes registrite vahel võivad olla seotud meetodiliste erisustega efektiivsuse ja kõrvaltoimete registreerimisel. Registrite siseselt sHMR ja bHMR võrdlusi need erisused ei mõjuta.

Ravi efektiivsust ja ohutust kirjeldab arvestatava ravitoime puudumise või kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute osakaal. Vastavad andmed on välja toodud 7 registrist kolme TNF- α inhibiitori (ETA, INF ja ADA) 6-kuulise kasutamise kohta. Järgnevas tabelis on esitatud viie registri vastavad andmed.

Tabel 5. Ravi katkestajate osakaal (%) kõigist bHMR ravi saajatest viie registri andmetel toime puudumise ja kõrvaltoimete tõttu 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist

	RABBIT (Saksa)	BSRBR (UK)	BRASS (USA)	BIOBADASER (Hispaania)	SCQOM (Šveits)
Ravi katkestajad toime puudumise tõttu (%)	23	19	11-23	4-5	4-5
Ravi katkestajad kõrvaltoimete tõttu (%)	14	8	5	8	3

Efektiivsuse puudumise tõttu oli 6 kuud pärast ravi algust ravi katkestanuid 4-23%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas 6 kuu jooksul ravi 3-14% patsientidest [48].

Zink et al 2005 võrdles RABBIT registri andmetel ravi katkestamist sHMR ja bHMR patsientide seas 12 kuud pärast ravi algust. ETA ravi (koos sHMRga või ilma) katkestas kõrvaltoimete tõttu 12% ja INF ravi 18% patsientidest. Madala efektiivsuse tõttu katkestas ravi vastavalt 18% ja 19% patsientidest. Seega kokku oli aasta jooksul INF ja ETA ravi katkestanud veidi üle 30%. Sünteetiliste ravimite puhul (LEF, MTX ja LEF+MTX) oli ravi katkestajaid ~25%. Samas tuleb arvestada, et sHMR ja bHMR saajad olid mitmete taustatunnuste osas erinevad. Kõige suurem

erinevus oli eelnevalt kasutatud sHMRde arvus, mis oli bHMR rühmas ligi kaks korda suurem. Võttes võrdlusanalüüsi ainult sarnaste taustatunnustega patsiendid, oli sHMR saajate seas ravi katkestajaid rohkem kui bHMR patsientide hulgas – 49% [49].

Raskete infektsioonide esinemissagedus oli Euroopa ja USA registrite andmetel bHMR saajate seas sarnasel tasemel – 5-6 juhtu 100 inimaasta kohta. Risk on suurim 3-6 kuud pärast bHMR alustamist. Saksa RABBIT ja UK BSRBR registri andmetel on võimalik võrrelda raskete infektsioonide esinemist bHMR saajate seas ka sHMR patsientidega. UK registri andmetel oli bHMR saajatel raskeid infektsioone 6,1 ja sHMR saajatel 3,9 100 inimaasta kohta. Saksa registris vastavalt 6,2 ja 2,3. Seega on raskete infektsioonide risk bHMR kasutamisel 2-3 korda kõrgem kui sHMR kasutamisel [48].

Kliiniliste uuringute tulemused ei ole tihti kogu haigete populatsioonile üldistatavad, kuna uuringusse patsientide valimisel on kasutatud rangeid kaasamise ja väljajätmise kriteeriume. ATTRACT (RA in the Anti-TNF Therapy in RA with Concomitant Therapy) uuringu kaasamiskriteeriumidele vastas 33% RABBIT ja 19% CORONA registri andmetel INF ravi saanutest. Kriteeriumidele vastanute seas oli ACR50 saavutanuid 6 kuu jooksul 27% ja 31%, mis on võrreldav kliinilise uuringu (ATTRACT) tulemustega [48]. Zink 2006 RABBIT registri uuringu andmetel oli ACR50 saavutajate osakaal kliinilistesse uuringutesse kaasamise kriteeriumitele mittevastanute seas püsivalt 20-25%. Uuringusse kaasamise kriteeriumitele mittevastanutel oli madalam haiguse aktiivsus uuringu alguses, rohkem kaasuvaid haigusi ja madalam funktsionaalne staatus, kuid ravitulemus vaid veidi madalam kui kriteeriumitele vastanutel [50]. USA CORONA registri andmetel läbiviidud uuringus leiti, et kliiniliste uuringute kaasamiskriteeriumitele vastas vaid 5-20% bHMR saajatest. ACR50 saavutanuid oli kliiniliste uuringute kriteeriumitele vastanute seas statistiliselt oluliselt rohkem kui mittevastanute seas (INF 31% vs 9%, ETA 37% vs 10%, ADA 46% vs 11%) [51].

Saksamaa RABBIT registri põhjal on leitud, et võrreldavate taustatunnustega rühmades (arvestatud ka tõenäosusega olla bHMR sihtrühmas) bHMR kahekordstab aasta jooksul remissiooni saavutamise šanssi võrreldes sHMR saajatega (OR 1,95; 95%CI 1,2-3,2; bHMR rühmas remissioon 25%, sHMR rühmas 12%). bHMR-dest oodatav kasu on suurim ravi alguses mõõduka põletiku aktiivsusega patsientidel. Samas püsiva remissiooni (6 ja 12 kuud pärast ravi algust) saavutab mõlemas rühmas alla 10% patsientidest (bHMR; sHMR) ning rühmade vahel olulist erinevust ei ole [50]. Seega ilmneb bHMR-dega saavutatav märkimisväärselt parem

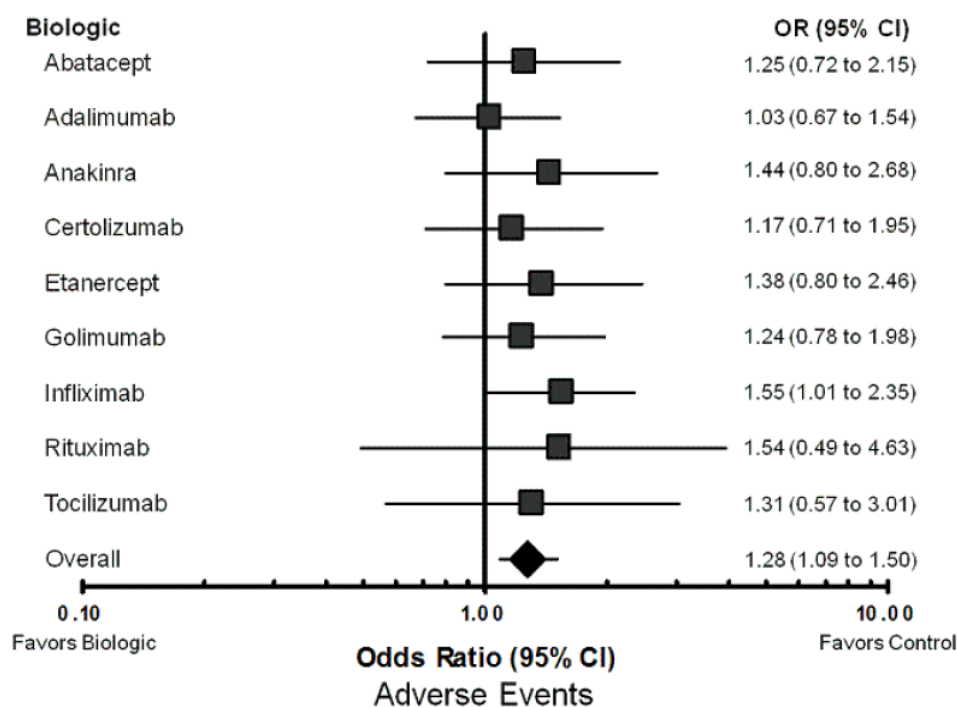
ravitulemus eelkõige ravi rakendamisel konkreetsele halvema prognoosiga patsientide rühmale. Saavutatud ravitulemuse ajalise kestvuse kohta andmeid napib.

4.5 Ravimite ohutus

Singh et al [30] on koostanud Cochrane'i meta-analüüsi bHMR ohutusest. Saamaks paremat ülevaadet bHMR-de võimalikest kõrvaltoimetest, on kaasatud kõik uuringud, milles on bHMR-e kasutatud näidustatud haiguste raviks (va HIV/AIDS).

Meta-analüüs koostati 160 randomiseeritud kontrollitud kliinilise uuringu põhjal, kus osales ligi 50 000 osalejat ning 11 jätku-uuringu põhjal 12 000 osalejaga. Põhianalüüsi tulemused on esitatud bHMR vs platseebo uuringute põhjal. Eraldi analüüsina on tehtud ja siinkohal ka esitatud bHMR vs sHMR meta-analüüsi tulemused. Kliiniliste uuringute kestuseks oli kõige sagedamini 6 kuud, jätku-uuringutel 13 kuud.

Ohutust hinnati järgmiste näitajate kaudu: kõrvaltoimed kokku, rasked kõrvaltoimed (USA Toidu- ja Raviameti (FDA) definitsiooni järgi on rasked kõrvaltoimed surmaga lõppevad, eluohtlikud olukorrad, haiglaravile pöördumine või haiglaravi pikenemine, puude tekkimine, kaasasündinud väärareng või kõrvaltoime, mis nõuab sekkumist püsiva kahjustuse ennetamiseks), uuringust väljumised raskete kõrvaltoimete tõttu, rasked infektsioonid (definitsioonid olid uuringutes erinevad, kuid enamasti oli raskete infektsioonidena käsitletud surmaga lõppevaid, haiglaravi või veenisisest antibiootikumravi vajavaid haigusjuhte), tuberkuloosijuhud, uued leukeemia või lümfoomi ja südamepuudulikkuse juhud.



Joonis 5. Meta-analüüsi tulemused bHMRde kõrvaltoimete kohta (kõik kõrvaltoimed kokku) võrreldes platseeboga.

bHMR kasutamine võrreldes platseeboga oli statistiliselt oluliselt seotud kõrgema kõrvaltoimete tekkimise (OR 1,28) ja kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestamise riskiga (OR 1,47). (Kõrvaltoimeid esines 724 patsiendil 1000 patsiendi kohta kokku kontrollrühmades ja 770 patsiendil 1000 patsiendi kohta kokku bHMR rühmades; uuringust väljujaid kõrvaltoimete tõttu oli vastavalt 98 ja 137 1000 kohta). Samuti on bHMR kasutamisel suurem risk raskete infektsioonide tekkeks (OR 1,37; 26 vs 26 1000 kohta) ja tuberkuloosi aktiveerumiseks (OR 4,68; 4 vs 20 1000 kohta).

Võrreldes platseeboga olid CPeg ja ANA statistiliselt oluliselt suurema riskiga raskete kõrvaltoimete tekitamisel (OR 4,75 ja 4,05). INF oli seotud statistiliselt oluliselt kõrgema kõrvaltoimete tekkimise riskiga (OR 1,55) ja uuringu katkestamise riskiga (OR 2,34).

Järgnevas tabelis on esitatud eraldi meta-analüüsi tulemused, millesse kaasati vaid need uuringud, kus bHMR oli võrreldud mistahes sHMR ravistrateegiaga.

Tabel 6. Kõrvaltoimete, raskete kõrvaltoimete ja raskete infektsioonide tekkimise ning kõrvaltoimete tõttu uuringust väljumise šanss bHMR korral võrreldes sHMRga (OR, 95% CI)

	Kõrvaltoimed kokku	Rasked kõrvaltoimed	Rasked infektsioonid	Uuringu katkestamine kõrvaltoimete tõttu
bHMR vs sHMR p-väärtus	p=0,0723	p=N/A	p=0,0176	p=0,0004
bHMR vs MTX+sHMR	1,06 (1,01-1,12)	1,18 (0,80-1,74)	1,26 (0,96-1,65)	1,36 (1,08-1,71)
bHMR vs MTX	1,04 (0,90-1,21)	1,74 (0,63-4,84)	1,72 (0,90-3,30)	1,33 (0,79-2,26)
bHMR vs mistahes sHMR	1,08 (1,02-1,14)	1,05 (0,70-1,54)	1,13 (1,0-1,72)	1,62 (1,26-2,15)

Võrreldes sHMR ravistrateegiatega, kaasneb bHMR kasutamisel statistiliselt oluliselt rohkem kõrvaltoimeid, kuigi erinevused ei ole suured.

Kõrvaltoimete analüüs viidi läbi ka diagnooside lõikes. Mistahes kõrvaltoimete tekkimise šanss bHMR kasutamisel RA ravis võrreldes platseeboga oli 1,05 (95% CI 1,00-1,09), raskete kõrvaltoimete puhul 1,31 (0,92-1,88), raskete infektsioonide puhul 1,55 (1,23-1,95) ning uuringu katkestamisel 1,44 (0,95-2,20).

bHMR kasutamisel kaasneb kõrgenenud oht raskete infektsioonide tekkeks. Samuti on mõnevõrra tõusnud oht mistahes kõrvaltoimete tekkeks ja seetõttu ravi katkestamiseks. Praegu olemasolevad andmed ei võimalda hinnata pikaajalisi kõrvaltoimeid ja seetõttu on bHMR kasutamisega kaasnevatest ohtudest täielikuma ettekujutuse saamiseks vajalik registripõhiste ohutusuringute läbiviimine.

4.6 Kokkuvõtte ravimite efektiivsusest ja ohutusest

Erialaselt ollakse üksmeel, et RA ravis on võtmeks haiguse kulu monitoorimine ja ravitaktikat tuleb muuta, kui 1–6 kuu jooksul ei saavutata remissiooni või haiguse aktiivsuse vähenemist. Kui RA kulgeb kõrge põletiku aktiivsusega ja esinevad ebasoodsa prognoosi markerid, tuleb haiget jälgida hoolikamalt ja ravi korrigeerida aktiivsemalt. Raviotsuste tegemisel tuleb arvestada ravimite vastunäidustusi ja võimalikke koos- ja kõrvaltoimeid ning seda, et nii sHMR kui bHMR kasutamisel

võib nende esialgne ravitoime kaduda, mistõttu on vaja ravimeid vahetada. Püsiva remissiooni saavutamisel tuleb kaaluda bHMR ja sHMR vähendamist.

Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) soovitude alusel on kõrge põletiku aktiivsusega RA esmavaliku ravimiks MTX. Kliinilistes uuringutes on MTX kasutamisel saavutatud hea ravitoime 30–40%-l haigetest. Kui MTX ei ole aidanud, soovitatakse kasutada monoteraapiana kas LEF, SSZ või kullapreparaate ja vajadusel kombineerida neid GKSdega. Pärast kahe sHMR ebaõnnestumist kaaluda bHMR lisamist sHMRle. Kuigi uuringutes on bioloogilised ravimid näidanud mõnevõrra erinevat efektiivsust, on tõendusmaterjali nende erinevuste kliinilise olulisuse kohta vähe. Teistega võrreldes mõnevõrra suuremat efektiivsust on näidanud ETA ja ADA ja väiksemat ANA [49, 52, 53]. Seega juhivad ravimivalikut vastunäidustuste puudumise kõrval patsiendi individuaalne reageerimine ravitoimele ja ravimitaluvus. Bioloogiliste ravimite eelis avaldub eelkõige koos sHMRdega kasutamisel, sest bioloogilist ravimit eraldi kasutades on efektiivsus samal tasemel sHMRdega.

Ebasoodsa prognoosi markerite korral soovitatakse kõrge põletiku aktiivsusega RA korral Euroopa ravijuhistes kasutada pigem sHMR kombinatsioonis GKS-dega ja ravitoime mitteavaldumisel kaaluda bHMR+sHMR kasutamist koheselt pärast MTX+GKS ravikombinatsiooni ebaõnnestumist. USA Reumatoloogia Kolleegium (ACR) soovib ebasoodsa prognoosi markerite püsimisel rakendada sHMR kombinatsioonravi või kaaluda bHMR kasutamist, viimast kui haige kindlustuskaitse seda võimaldab. Peamised erinevused Euroopa ja USA ravijuhistes on, et ACR soovib sHMR-e kasutada pigem kombinatsioonides, mitte üksikshaaval nagu soovib EULAR. Lisaks on ACR koostanud JIA ravijuhise, milles soovib lapsea artriidi puhul alustada bHMR kasutamist ilma eelnevalt sHMR proovimata, juhul kui artriidiga kaasnevad süsteemsed nähud (palavik, kõrge põletiku aktiivsus) ja esinevad ebasoodsa prognoosi markerid.

Kliinilistes uuringutes on eelnevalt ravimata RA haigetel saavutatud bHMRde kasutamisel koos sHMRga soovitud ravitulemus veidi enam kui pooltel patsientidest ja sHMR kasutamisel vähem kui pooltel [33, 36]. Seega on erinevus efektiivsuses 10–20% ja tuleb rõhutada, et bHMR oodatud ravitoime ei avaldu 40–50%-l patsientidest. Registripõhistest jälgimisuuringutest nähtub, et bHMR-dest (koos sHMR-dega) saab abi veelgi väiksem osa patsiente, sest tegelikus kliinilises praktikas vastab kliiniliste uuringute rangetele kriteeriumitele vaid kolmandik bHMR saavatest RA haigetest [50, 54].

RA haigusjuhtude puhul, mil ravi sHMRdega on ebaõnnestunud, on uuringutes saadud väga erinevaid tulemusi (sHMR jätkamisel oodatud ravitulemus 5–40% vs

bHMR lisamisel sHMR-le 30-70%), kuid sHMR ja bHMR+sHMR efektiivsuste vahekord on uuringute lõikes olnud sarnane. bHMR lisamisel sHMR-le saavutab hea ravitulemuse 2–3 korda enam patsiente, võrreldes nendega, kellel jätkatakse üksiku sHMR kasutamist [39, 41, 43–45]. Ometigi tuleb rõhutada, et esialgu sHMRle mittealluva RA korral saavutati sHMR jätkamisel ravitoime 5–40%-l patsientidest ning bHMR ravitoime ei avaldunud 30–70%-l patsientidest. Samuti on mitmetes uuringutes tõestatud, et pärast ravi ebaõnnestumist üksiku sHMRga, on sHMR kombinatsioonravi sama efektiivne kui bHMR+sHMR kombinatsioonravi [1, 3, 46, 55]. Samas on bHMR+sHMR oluliseks eeliseks sHMRde ja nende kombinatsioonide ees suurem võime pidurdada liigesekahjustuste teket. bHMR-de statistiliselt oluliselt paremat toimet liigesekahjustuste süvenemise ennetamisel on näidatud paljudes kliinilistes uuringutes [33, 35, 36, 38, 39, 44, 46].

Teadaolevaid asjaolusid arvesse võttes ei ole enamustel juhtudel põhjendatud bHMRde kasutamine enne sHMRde katsetamist. Selle kohta, mitut sHMRi ja millistes kombinatsioonides tuleks proovida, tõendus puudub. Kuna haiguse kulg, ravitulemused, taluvus ja kõrvaltoimed on patsienditi väga erinevad, ei ole ka Euroopa ja Ameerika ravisoovitustes selle kohta täpseid juhiseid antud. Samas tuleks raviotsuste langetamisel silmas pidada eemärki vähendada põletikku võimalikult kiiresti ja seeläbi pidurdada liigesekahjustuste teket. Seega tagab toimiva ravi varajasem alustamine patsiendile tõenäoliselt parema elukvaliteedi pikemaks ajaks.

Summaarne lühiajaliste kõrvaltoimete esinemise tõenäosus sHMR ja bHMR kasutamisel oluliselt ei erine. Registripõhiste uuringute põhjal on aga leitud, et raskete infektsioonide risk on bHMR kasutamisel 2–3 korda suurem [44]. RA ravi on kliinilistes uuringutes kõrvaltoimete tekkimise tõttu katkestanud 4–17% haigetest, kes tarvitavad sHMR ja 1–15% haigetest, kes saavad bHMR+sHMR kombinatsioonravi. sHMR kombinatsioonravi kasutamisel on ravi katkestamise oht mõnevõrra suurem kui üksikute sHMRde kasutamisel [30]. Toime puudumise tõttu on tulnud ravi katkestada 2–63% sHMR ja 0–21% bHMR+sHMR saajatest. Tuleb ka arvestada, et kõigi HMRde toimemehhanismi tõttu on kõrgeenenud risk infektsioonide ja pahaloomuliste kasvujate tekkeks.

Järgnev tabel võtab kokku käesolevas raportis esitatud üksikute kliiniliste uuringute peamised võrreldavad tulemused.

Tabel 7. RA ravitulemused raportisse kaasatud kliinilistes uuringutes

% ravi alustanutest	MTX üksi	bHMR üksi	sHMR+bHMR
ACR50 6.kuul	4-14	20-30	11-49
ACR50 12. kuul	5-43	15-48	25-69
ACR20	20-75	33-76	19-85
Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu	4-17	5-11	1-15
Ravi katkestamine toime puudumise tõttu	2-63	0-7	0-21

Kuigi uuringute tulemused ravistrateegiate lõikes suuresti varieeruvad, joonistuvad ravistrateegiate vahelised erinevused siiski selgesti välja. bHMR+sHMR kombinatsioonravi on mõnevõrra efektiivsem kui sHMR (reegline MTX) või bHMR monoterapijana kasutades. Ravi katkestamise oht kõrvaltoimete tõttu on kõigi ravistrateegiate puhul sarnane. Toime puudumise tõttu tuleb ravi kõige sagedamini katkestada sHMR monoterapiaga korral. Tulemuste suur varieeruvus uuringute lõikes võib tuleneda mitmetest asjaoludest. Esiteks on haiguse kulgu, ravitoime avaldumine ja ravi talutavus tihti individuaalne ja võib küllatki suuresti varieeruda ka sarnaste taustatunnustega patsientide seas. Üldiselt on siiski leitud, et ravitulemust mõjutab patsiendi vanus, halva prognoosi markerite esinemine ja haiguse kestus, mis uuringute lõikes mõnevõrra erinesid. Kolmandaks on käesolevas töös kõiki sHMR ja bHMR rühma ravimeid käsitletud üheskoos eeldusel, et nad efektiivsuse ja ohutuse poolest ei erine. Kuna RA ravis on kasutusel kümneid erinevaid ravimeid, ei ole nende kõigi võrdlemine sarnastes tingimustes sarnastel patsientirühmadel reaalselt teostatav. Seega ei ole see eeldus kindlasti täielikult korrektne, kuna juba mitmete ravimite toimemehhanismid on erinevad.

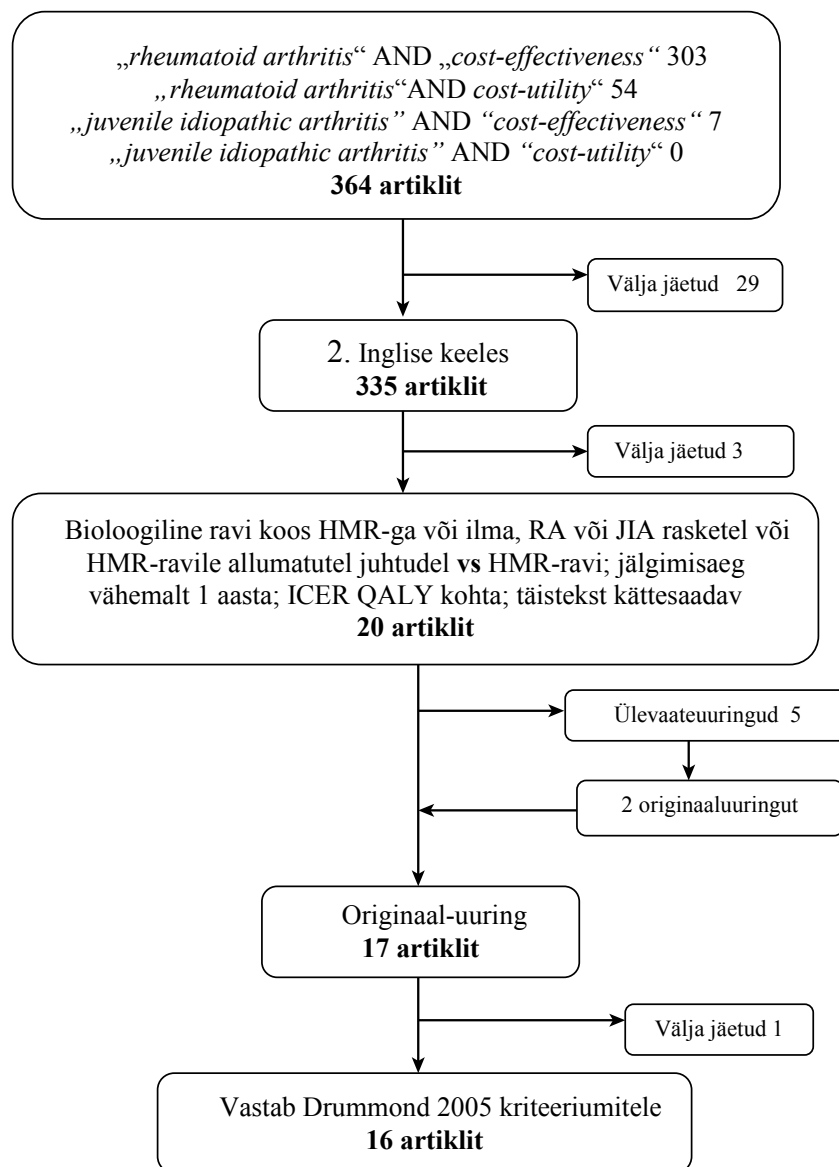
5. RA bioloogilise ravi kulutõhusus

5.1 Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika

Kulutõhususe uuringute ülevaade koostati mais-juunis 2012. MEDLINE andmebaasist otsiti otsingukohta piiramata vasteid sõnadele „*rheumatoid arthritis*“, „*juvenile idiopathic arthritis*“, „*cost-effectiveness*“ ja „*cost-utility*“. Otsingu tulemusena saadi 364 viidet, millest 335 olid inglisekeelsed. Neist valiti välja uuringud, milles uuriti bioloogilise ravi rakendamise strateegiate (koos või ilma HMRga) kulusid ja efektiivsust võrreldes sHMRe rakendavate strateegiatega rasketel või sHMRle allumatutel juhtudel.

Esimesel läbivaatamisel lähtuti pealkirjadest ja lühikokkuvõtetest (*abstracts*), teisel läbivaatamisel täistekstidest. Sobivaks osutus 15 originaaluuringut ja kõrvale jäeti 5 süstemaatilist ülevaadet (loetelu lisas 7). Ülevaateartiklite läbivaatamisel leiti veel 2 kaasamise kriteeriumitele vastavat originaaluuringut, millest Drummond et al 2005 kvaliteedikriteeriumitele vastavaks osutus 16 originaaluuringut (loetelu lisas 8). Ülevaate tarvis uuringute valimise protsessi kirjeldab joonis 6.

Arvestatav osa avaldatud kulutõhususe uuringutest jäi kaasamata seetõttu, et oli võrreldud omavahel erinevaid bioloogilise ravi strateegiaid. Käesoleva analüüsi fookus on aga sünteetiliste ravimite ja bioloogiliste ravimite võrdlusel. Vähemal määral piiras otsingutulemusi eeldus, et uuritavad juhud peavad olema baasravile allumatud või haiguse ägedas faasis ning uuringu ajaline perspektiiv on vähemalt 1 aasta. Kaks uuringut jäi kaasamata seetõttu, et ICER oli esitatud mitte QALY, vaid ARC skoori kohta.



Joonis 6. Ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine MEDLINE’i andmebaasist

Uuringute suur kattuvus süstemaatilistes ülevaadetes ja MEDLINE’i otsingu tulemustes lubab eeldada, et suurem osa asjakohaseid uuringuid on käesoleva ülevaatega haaratud.

Lisaks otsiti sobivaid kulutõhususe raporteid INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) andmebaasist. Otsing viidi läbi mais 2012. Otsingu välju piiramata otsiti vasteid sõnadele „*rheumatoid arthritis*“ ja „*juvenile idiopathic arthritis*“. Publikatsiooni liigiks valiti „*HTA Published*“. Kumbki märksõna ei andnud ühtki tulemust.

5.2 Uuringute ülevaade

16-st sobivast originaaluuringust on järgnevalt esitatud 12 uuringu lähtekohad, sisendid ja peamised tulemused. Neli uuringut jäeti kirjeldamata, kuna samade riikide kohta (UK, Rootsi) olid olemas värskemad uuringud ning seega ei oleks nende uuringute kaasamine lisanud ülevaatele informatiivset väärtust.

Kuigi valikukriteeriumite rakendamise abil on välja valitud võimalikult sarnased ja seega võrreldavad uuringud, ei saa siiski mööda vaadata arvukatest meetodilistest ja sisulistest erinevustest uuringute ülesehituses, mis ka tulemusi mõjutavad.

Parema ülevaate andmiseks on esmalt esitatud tekstina valitud 12 uuringu peamised lähtekohad ja sisendid – uuritavate kirjeldus ja varasem ravi, analüüsi kaasatud kulud ja väljundid. Seejärel on tabelis iga uuringu kohta esitatud võrreldavad ravistrateegiad (standardravi ja bioloogilise ravi strateegiad), kasutatud ravi tulemuslikkuse mõõdikud, jälgimisaeg, diskonteerimise määr, leitud ICER QALY kohta tervishoiusüsteemi rahastaja ja ühiskonna perspektiivist ning bioloogilise ravi strateegiate kasutamisega võidetud QALY-d.

5.2.1 Sisendandmed ja meetodika

Kõik siinkohal kirjeldatud kulutõhususe uuringud käsitlevad bHMR kulutõhusust aktiivse RAgA patsientidel. Kõige sagedamini on efektiivsuse sisendandmed saadud kliinilistest uuringutest, milles osalesid keskmiselt 5-10 aastat kestnud ning varasemale sHMRle mitteallunud haigusega patsiendid – seega uuringud on läbiviidud arvestades maailmas enamlevinud kliinilist praktikat kasutada bHMRre pärast ravi ebaõnnestumist sHMRdega aktiivse põletikuga patsientidel. Kahes käesolevas ülevaates kirjeldatud uuringus lähtuti ka eeldusest, et bHMR rakendatakse esmavaliku ravimina (st enne sHMR katsetamist) [56, 57]. Vaid üks uuring käsitles bHMR kulutõhusust esmavaliku ravimina uutel aktiivse põletikuga RA juhtudel [56].

Efektiivsuse mõõtmisel on kasutatud erinevaid mõõdikuid. Näiteks Brennan 2007 artiklis on bHMR efektiivsust hinnatud EULARi kriteeriumite järgi – ravitoime puudub 39%, mõõdukas toime 35% ja hea toime 26%. sHMRl vastavalt 36%, 52%, 12% [58]. Sagedamini on kasutatud ACR20/50/70 kriteeriume. Tanno 2006 artiklis on ACR20 saavutamisel ETA efektiivsuseks võetud 59%, MTX-l 42%, SSZ ja MTX+SSZ 37% [59]. Bansback 2005 on aga kasutanud kõiki ACR kriteeriume. Bioloogiliste ravimite (ETA, ADA, INF) efektiivsuseks on hinnatud ACR20 järgi 47-67%, ACR50 29-55%, ACR70 12-27%. sHMR efektiivsuseks vastavalt ACR20

37%, ACR50 13% ja ACR70 0% [60]. Veel on efektiivsuse kirjeldamiseks kasutatud HAQ-DI skoori (nt Vera-Llonch 2008).

Enamus kulutõhususe analüüse on läbiviidud tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist. Paljudel juhtudel on tehtud lisaks analüüs ühiskonna perspektiivist. Ainult ühiskonna perspektiivi on käsitletud kahes Rootsi ja ühes Jaapani andmetel koostatud uuringus [56, 57, 59]. Ühiskonna perspektiivi korral on lisaks otsestele tervishoiukuludele arvestatud ajutise- ja püsiva töövõimetuse kuludega, sotsiaalteenuste ja mitteametliku abi vajadusega. Samuti muude isiklike kulude ja vaba aja kaotusega ümberarvestatuna kuludeks [56].

Rahastaja perspektiivi korral on enamikus uuringutes arvestatud ravimikulude ja nende manustamise kuludega, terviseseisundi jälgimiskuludega, ambulatoorse ja statsionaarse haiglaravi kuludega. Osades uuringutes on arvesse võetud ka kõrvaltoimete ravimisel ja liigeste proteesimisel tekkivad kulud. Paljudel juhtudel on ravikulud võetud eraldi esimese ja järgnevate ravivaastate kohta.

Kuluandmeid on uuringutes esitatud väga erinevatel viisidel ja tihti ka jäetud esitamata, kuid bHMR aastased kulud olid kõige sagedamini vahemikus 11000-16000€; sHMR kulud vastavalt 24-30000€. Jälgimis- ja muud ravikulud (lisaks HMRle) jäid sõltuvalt haiguse raskusest vahemikku 1000-8000€ aastas.

Terviseseisundi ja selle muutuste kirjeldamiseks on peamiselt kasutatud HAQ küsimustikku ja ACR20/50/70 skoori (vt ptk 3.5), mis on ka kliinilistes uuringutes kõige sagedamini kasutatud mõõdikud. Lõplikku terviseväljundit on kirjeldatud kvaliteedile kohandatud eluaastate (QALY-de) ja suremuse kaudu. Kasutatud mõõdikuga saadud tulemus (nt HAQ skaalal 0-3) teisendatakse vastava matemaatilise tehte abil ümber elukvaliteediks (skaalale 0-1). Näiteks on Tanno et al 2006 uuringus HAQ skoori tulemus teisendatud elukvaliteedi näitajaks valemiga „Elukvaliteet=0,74-0,17*HAQ“. Sama uuringu näitel oli ETA ravi saanutel, kes saavutasid 6 kuuga ACR20, keskmine HAQ skoor 1,06, mis teeb elukvaliteedi skaalal 0,56.

Ajaliseks perspektiiviks on võetud 6 kuud kuni kohordi elu lõpuni. Viies analüüsis on kulutõhusus leitud 1-10 aasta perspektiivis [56, 61–64], mille tulemusi võib pidada tõenduspõhisemaks kui terve elu perspektiivi rakendanud uuringutes saadud tulemusi (kuna ravimite efektiivsuse ja ohutuse kohta pikaajalised uuringud puuduvad). Suremusega ei arvestatud kahes uuringus, kuna eeldati, et see ravistrateegiate võrdluses valitud jälgimisaja jooksul ei erine [61, 63].

Enamus uuringuid rakendas kulutõhususe hinnangu leidmiseks Markovi mudelit ja Monte Carlo simulatsiooni [56, 57, 59, 61–64]. Kolmes UK uuringus [65–67] kasutati mudeldamismeetodit, milles igale patsiendile luuakse tõenäosustele vastavalt individuaalne „haiguslugu“ (ingl *individual sampling model*). Iga patsiendi puhul arvestatakse eraldi kokku konkreetsetes seisundites viibimise aeg ja leitakse sellele vastavalt QALY-d ja kulud. Arvesse võetakse kõrvaltoimeid. See meetod on sisendandmete suhtes mõnevõrra tundlikum kui suhteliselt „jäik“ Markovi mudel.

Kulude ja tulude diskonteerimisel on peamiselt kasutatud kaht lähenemist: 3% nii kuludele kui QALY-dele [56, 57, 60–62] või 6% kuludele ja 1,5% QALY-dele [58, 59, 64–67]. Hollandi uuringus [63] on rakendatud 4%-list diskonteerimismäära nii kuludele kui QALY-dele.

Sisuliselt oluliste erisustena saab välja tuua, et haiguse kestuse mõju kirjeldamiseks ravitulemusele (eeldades, et kauem kestnud haigus allub ravile halvemini) on Bansback 2005 vähendanud ravi efektiivsust igal patsiendil vastavalt haiguse kestusele [60]. Kobelt 2011 on arvestanud võimalusega vähendada bHMR dooside suurust remissiooni saavutamise korral [56].

Peamisi uuritavate taustatunnuseid ja kasutatud mudelite metoodilisi lähtekohti on täpsemalt kirjeldatud lisas 9.

5.2.2 Kulutõhususe uuringute tulemused

Tabelis 8 on esitatud valitud kulutõhususe uuringutes käsitletud ravistrateegiad, mudeli ajaline perspektiiv, diskonteerimismäär, täiendkulu tõhususe määr rahastaja ja ühiskonna perspektiivist sekkumisega võidetud QALY kohta ja bioloogilise ravi rakendamisel võidetud QALY-d võrreldes standardraviga.

Tabel 8. Kulutõhususe uuringute tulemused

	RA kestus, varasem ravi	Alternatiivravi	Standardravi	Aeg	Disk. määr (Kulud/QALY-d)	ICER rahastaja/ühiskonna pers. (€, \$, £/QALY)	Võidetud QALY-d
Kobelt 2011 (Rootsi)	-, 0	TNF- α (ETA)+MTX > TNF- α 2 > stand HMR	MTX > TNF- α 1 > stand HMR	10a	3%/ 3%	-/ 14 000€	1,2
Lekander 2010 (Rootsi)	Keskmiselt 10 a, 0	TNF- α (INF)+HMR	HMR	20a	3%/ 3%	-/ 22 000-24 000€	1
Bansback 2005 (Rootsi)	>8 a, 2 sHMR	HMR 1 > HMR 2 > TNF- α +MTX	HMR 1 > HMR2 > HMR 3	Elu	3%/ 3%	34 000-65 000€/-	0,5-1,2
Kobelt 2005 (Rootsi)	Keskmiselt 6 a, 1 sHMR (mitte MTX)	HMR (va MTX) > TNF- α +MTX	HMR > MTX	2, 5, 10	3%/ 3%	-, -, 53 000€/ 37 000€, 47 000€, 46 000€	0,2-0,4
Vera-Llonch 2008 (USA)	N/A, MTX	MTX > T-rakk (ABA)+MTX > MTX	MTX	10a, elu	3%/ 3%	48 000\$, 43 000\$	1,2-2
Tanno 2006 (Jaapan)	N/A, 1 sHMR	HMR > TNF- α (ETA) > MTX > SSZ > MTX+SSZ	HMR > MTX > SSZ > MTX+SSZ	Elu	6%/ 1,5%	-/ 26 000€	2,6
Welsing 2004 (Holland)	Keskmiselt 4-11 a, 1-3 sHMR	Stand HMR > HMR (LEF) > standardravi	Stand HMR > SSZ > MTX > teised HMR	5a	4%/ 4%	22 000€/ 11 000€	0,1
Brennan 2007 (UK)	Keskmiselt 10-14 a, 2 sHMR	Stand HMR > HMR(LEF) > TNF- α > stand.r Stand HMR > TNF- α > HMR (LEF) > stand.r	Stand HMR > SSZ > MTX > teised HMR	Elu	6%/ 1,5%	177 000€/ 164 000€ 313 000€/ 297 000€	0,1
Barbieri 2005 (UK)	Keskmiselt 7-9 a, MTX	HMR1 > HMR2 > TNF- α (INF, ETA, ADA)	HMR1 > HMR2 > HMR3	Elu	6%/ 1,5%	24 000€/ -	1,6
Jobanputra 2002 (UK)	Aluseks mitmed uuringud/ andmed	Stand HMR > TNF- α (INF)+MTX	Stand HMR > MTX	1a, 2a, elu	6%/ 1,5%	34 000£, 37 000£, 24 000£	0,3-1,5
Barton 2004 (UK)	Aluseks mitmed uuringud/ andmed	HMR1 > HMR2 > TNF- α (ETA, INF) TNF- α (ETA, INF) viimase valiku HMR-na; 9ndana	HMR (SSZ > MTX > GST > jne)	Elu	6%/ 1,5%	83 000-116 000£ 72 000-95 000£	0,1-0,2
Chen 2006 (UK)	Aluseks mitmed uuringud/ andmed	SSZ/MTX > TNF- α (ETA, INF)	SSZ/MTX > HMR	Elu	6%/ 1,5%	60 000-82 000£	0,2-0,4
		TNF- α (ADA, ETA, ADA+MTX, ETA+MTX, INF+MTX)	HMR	Elu	6%/ 1,5%	49 000-650 000£ ^{2*}	0,05-1
		HMR 1 > HMR2 (sh MTX) > TNF- α (ETA, ADA, INF)	HMR			28 000-35 000£*; 47 000-140 000£ ^{3**}	1-1,6*; 0,2-1**
		HMR (9 ravimit) > TNF- α	HMR			24 000-40 000£	0,9-2

* Varane RA

** Hiline RA

Ravi tulemusena võidetud elukvaliteet

Kaasatud uuringutes kasutatud mudelite järgi on võimalik RA raviga võita 3–9 QALY patsiendi kohta (rohkem QALY-sid saadi uuringutes, kus kasutati madalamat diskonteerimismäära). bHMR kasutamisel võib oodata mõnevõrra paremat elukvaliteeti – võidetakse kuni 2 QALY rohkem kui sHMR kasutamisel. Konkreetsete bioloogiliste ja standardravi strateegiate lõikes võidetud QALY-de osas uuringute vähesuse tõttu erinevust välja tuua ei saa.

bHMR esmavaliku ravimina

Kõige sagedamini on hinnatud bHMR kasutamise kulutõhusust kõrge põletiku aktiivsusega patsientidel, kes ei ole sHMRdest abi saanud. Vaid kahes Rootsi uuringus on hinnatud bHMR rakendamist esmavaliku ravimina [56, 57]. Nendes, ka kaudseid kulusid haaranud analüüsidest saadi ICER 14 000–24 000€/QALY. Kobelt 2011 uuringu bHMR suhtes soodsat tulemust mõjutab tõenäoliselt lisaks kaudsete kulude kaasamisele ka valitud sihtrühm – hiljuti alanud haigusega patsiendid, kes on kliinilistes uuringutes näidanud paremaid ravitulemusi kui aastaid kestnud haigusega patsiendid. bHMR kasutamist esmavaliku ravimina varase RA korral on veel hinnatud Chen 2006 uuringus, kus sõltuvalt bioloogilisest ravimist ja selle kasutamisest koos MTXga või eraldi, saadi ICER vahemikus 49 000–650 000£. Soodsaimaks kujunes ETA monoteeraapia ja kulukaimaks INF ja MTX kombinatsioonravi. bHMR kasutamisel esmavaliku ravimina võidetaks võrreldes sHMR strateegiatega 1 QALY.

bHMR pärast sHMR ebaõnnestumist

Ülejäänud uuringutes on erinevaid ravistrateegiaid võrreldud juba aastaid kestnud haigusega patsientidel, kelle haigus pole traditsioonilisele sHMR ravile allunud. Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist vaadatuna jääb ICER QALY kohta sellisel juhul vahemikku 22 000–300 000€. Kõige sagedamini on ICER siiski ~100 000 €/QALY. Mida hilisem on bHMR rakendamine ravistrateegias, seda madalamaks kujuneb ICER. Chen 2006 uuringus näiteks on käsitletud TNF- α inhibiitori kasutamist viimase valiku ravimina ja saadud kulutõhususe määr (ICER 24 000–40 000£/QALY) on kaks korda madalam kui bHMR rakendamisel kolmanda valikuna. Jobanputra 2002 uuringus on ravistrateegiate võrdluses saadud sarnased tulemused. Samas on ka uuringutes, milles on uuritud bHMR rakendamist teise või kolmanda valiku ravimina, saadud samaväärseid tulemusi uuringutega, milles

bHMR rakendamine on jäetud ravistrateegias viimaseks valikuks [58, 60, 64, 66]. bHMR rakendamisega patsientidel, kes pole sHMR ravist abi saanud, võidetak hinnanguliselt kuni 2 QALY rohkem võrreldes sHMR jätkamisega.

5.3 Kokkuvõte bHMR vs sHMR kulutõhususest

Avaldatud kulutõhususe uuringutes on elukvaliteedi hinnangutes arvestatud, et bHMR avaldab ravitoimet enamatel haigetel, kui sHMR. Erinevus bHMR kasuks on vahemikus 0,1 kuni 2,6 QALY iga ravitud patsiendi kohta, kus suurimad võidud tekivad, kui mudel on koostatud patsientide eluea lõpuni ja QALYdele on rakendatud madalamat diskonteerimismäära. Võit on väiksem, kui on arvestatud ravimite kõrvaltoimete tekkega ja ravikatkestajatega.

Kulutõhususe uuringutes on bHMR aastane ravikulu vahemikus 11 000–16 000 € ja sHMR ravimikulu suurusjärgus 1000–2000 €. Tavapäraselt arvestatakse, et haigete ülejäänud ravikulud on mõlemas rühmas võrdsed, kuigi bHMR kasutamisel esinevad rasked infektsioonid võiks eeldada suuremaid ravikulusid.

Uuringutes käsitleti bHMR kulutõhususe sõltuvust ka sellest, kui mitme sHMR ebaõnnestumise järel bHMRi kasutatakse. Näiteks Chen 2006 uuringus leiti, et TNF- α inhibiitori kasutamisel viimase valiku ravimina on kulutõhususe määr 24 000–40 000€/QALY, mis on kaks korda madalam kui bHMR rakendamisel kolmanda valikuna. Jobanputra 2002 uuringus on ravistrateegiate võrdluses samuti leitud, et bHMR hilisem rakendamine on kulutõhusam. On ka vastupidiseid tulemusi, mil bHMR rakendamine teise või kolmanda valiku ravimina on andnud samaväärseid kulutõhususe väärtusi kui bHMR rakendamine ravistrateegia viimase valikuna [58, 60, 64, 66].

Enamuse uuringute raames oli tehtud mitu analüüsi – rakendatud erinevaid ajaperspektiive (nt 10 aastat, eluiga) ja kaasatud erinevaid kulusid (tervishoiu rahastaja või ühiskonna perspektiiv). Kõige rohkem kulutõhususe uuringuid hindas bHMR rakendamist ühe kuni kümne aasta perspektiivis pärast sHMR ebaõnnestumist juba aastaid kestnud haigusega patsientidel. Sellistes analüüsides kujunes ICERi väärtuseks tervishoiu rahastaja vaatenurgast keskestlābi 100 000 €/QALY (22 000–300 000€/QALY).

Kaudsete kulude kaasamisel (ühiskonna perspektiiv) olid kulutõhususe hinnangud oluliselt väiksemad (14 000–24 000€/QALY) ja ühiskonna perspektiiv on rakendatav eeskätt tööeas inimestele, kelle tööpanusest oleneb ühiskonna heaolu. Üldiselt

annab kaudsete kulude kaasamine ja pikem ajaline perspektiiv (nt 30 aastat) RAga kaasnevatest kuludest ja tuludest laiema ja realistlikuma pildi, sest suur osa kaudsetest kuludest (taastus- ja hooldusravi, töövõimetuse hüvitised jne) tekib alles aastaid pärast haiguse avaldumist. Samas kahaneb pikema ajaperspektiiviga tulemuste usaldusväärsus, kuna ravimite pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta napib andmeid. Seega võib hetkel tõendatuse osas optimaalseks pidada kuni 10 aasta perspektiivis läbiviidud uuringuid.

Lisaks valitud ajalisele perspektiivile ja kaasatud kuludele mõjutab kulutõhususe määra rida teisi tegureid. Kulutõhusus on suurem (väiksem ICER väärtus), kui HMR rakendatakse varases staadiumis haigusega patsientidel, kellel on mistahes ravi (sh bHMR) efektiivsus suurem. Samuti on bHMR kulutõhusus suurem sHMR-le mitteallunud ravijuhtudel (kellel on ka bHMR efektiivsus suurem) ja mida kõrgema põletikuaktiivsusega staadiumis haigetele ravi rakendatakse. Olulist mõju saadud hinnangutele avaldab ka kasutatud diskonteerimismäär –QALY-dele väiksema diskonteerimismäära rakendamine annab bHMR suhtes soodsamad tulemuse.

Seega kokkuvõttes pole võimalik anda ühest hinnangut, millises ravi faasis on bHMR rakendamine kõige kulutõhusam, sest RA ravitaktika sõltub kõige enam haiguse aktiivsusest ja patsiendi individuaalsest reageerimisest kasutatud ravimitele.

6. Soovitused reumatoidartriidi ravi arendamiseks Eestis

1. Asendada Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus bioloogilise ravi rakendamise tingimusena toodud nelja sünteetiliste HMR kasutamise nõue etapiviisilise ravitaktikaga. Seejuures tuleks iga ravivaliku efektiivsust regulaarselt hinnata ja kaaluda muudatust, kui ravivalik pole 2–3 kuu jooksul positiivset toimet omanud. Näiteks kõrge põletikulise aktiivsusega haigetel on EULAR soovituste alusel esmavaliku ravimiks MTX ja ebasoodsa prognoosi markerite korral MTX kombineerituna glükokortikosteroididega. Selle ravivaliku ebaõnnestumisel on järgmiseks etapiks kombinatsioonravi sünteetiliste HMR-ga, mille ebaefektiivsuse korral bHMR kombinatsioonis sHMR-ga või iseseisvalt.
2. Rakendada lapsea JIA korral, kui artriidiga kaasnevad süsteemsed nähud (palavik, kõrge põletikuline aktiivsus), ravi bHMR-ga ka enne sHMR kasutamist, kui pole ilmseid vastunäidustusi bHMR kasutamisele.
3. Kaasajastada 2013.a jooksul Eesti reumatoidartriidi ravijuhend, kus kirjutatakse sammhaaval lahti, milliseid ravimeid, mis järjekorras ja kombinatsioonides ning milliste kliiniliste kriteeriumite alusel Eestis RA patsientidel kasutada. Sama oluline on ravijuhendi koostamisel perearstide ja reumatoloogide koostöös kokku leppida RA ravikorralduse detailid, et tagada ravi tulemuslikkust toetav tööjaotus RA patsientide jälgimisel.
4. Sisendiks Eesti reumatoidartriidi ravijuhendile on vajalik analüüsida RA ravitavasid Eestis, mis kirjeldaks täna domineerivaid ravistrateegiaid võrdluses tõenduspõhise teaduskirjanduse ja Euroopa ravijuhistega ning annaks hinnangu RA haigete ravikuulekusele ja RA ravi kulutõhususele Eestis.

Kasutatud kirjandus

1. Ma MHY, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumor necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2010;49(1):91–8.
2. Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology*.2011;50(7):1320–30.
3. Moreland LW. TEAR: Treatment of Early Aggressive RA: A Randomized, Double-Blind, 2-Year Trial Comparing Immediate Triple DMARD Versus MTX Plus Etanercept to Step-up From Initial MTX Monotherapy. Philadelphia; 2009.
4. Kobelt G. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. European Federation of Pharmaceutical Industry Associations; 2009.
5. Biologic drugs for the treatment of inflammatory disease in rheumatology, dermatology and gastroenterology. Commissioning guide. NICE; 2011.
6. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964–75.
7. Kuuse R. Bioloogiline ravi reumatoloogias. *Eesti Arst* 2012;91(6):305–10.
8. Wiles N, Scott D, Barrett E et al. Benchmarking: the five year outcome of rheumatoid arthritis assessed using a pain score, the Health Assessment Questionnaire, and the Short Form-36 (SF-36) in a community and a clinic based sample. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):956–61.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315–24.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580–8.
11. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum* 2006;36(3):182–8.
12. Cutolo M, Otsa K, Laas K et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(6):702–4.
13. Otsa K, Tammaru M, Vorobjov S et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients' database. *Rheumatology international* [Internet]. 2012 juuli 26 [siteeritud 2012 sept 21]; Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22833240>
14. Pruunsild C, Uiibo K, Liivamägi H et al. Prevalence and short-term outcome of juvenile idiopathic arthritis: a population-based study in Estonia. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):649–53.

15. Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36(1):7–13.
16. Veldre V, Aaviksoo A, Sikkut R. Autoimmuunsete liigesepõletike haigus- ja majanduslik koormus Eestis [Internet]. 2012 [siteeritud 2012 sept 21]. Available: <http://rahvatervis.ut.ee/handle/1/4886>
17. Edwards CJ, Arden NK, Fisher D et al. The changing use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in individuals with rheumatoid arthritis from the United Kingdom General Practice Research Database. *Rheumatology* 2005;44(11):1394–8.
18. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):762–84.
19. Dinsmoor R. ACR Score [Internet]. Arthritis self-management; 2010. Available: <http://www.arthritisselfmanagement.com/condition/definition/acr-score/>
20. Sokka T. Radiographic scoring in rheumatoid arthritis: a short introduction to the methods. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66(2):166–8.
21. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Care & Research* 2003;49(S5):S214–S224.
22. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34–40.
23. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S14–18.
24. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):465–82.
25. Peets T. Reumatoidartriidi ravijuhend Eestis. *Eesti Reumatoloogide Selts*; 2003.
26. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu [Internet]. Vabariigi Valitsus; 2009. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/13193025>
27. Peets T. Tervishoiuteenuse „Bioloogiline ravi TNF- α inhibiitoriga, IL- inhibiitoriga või teiste monoklonaalsete antikehadega reumatoidartriidi, ankiiloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral (342R)” rakendustingimuse muutmise taotlus reumatoidartriidi eelneva ravi (rakendatud haigustmodifitseerivate ravimite arvu) osas. *Eesti Reumatoloogia Selts*; 2010.
28. Pruunsild C. Taotlus bioloogilise ravi alustamist puudutavate tervishoiuteenuse koodi 342R kohaldamise tingimuste muutmiseks juveniilse artriidiga patsientidel. *Eesti Lastearstide Selts*; 2011.

29. Emery P, Vollenhoven RV, Ostergaard M et al. Guidelines for initiation of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):456–9.
30. Singh J, Wells G, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview [Systematic Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 [Internet]. 2012 [tsiteeritud 2012 sept 13]; Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=coch&AN=00075320-100000000-07160>
31. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1298–304.
32. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:52.
33. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26–37.
34. van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol* 2010;37(11):2237–46.
35. Emery P, Breedveld FC, Hall S et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9636):375–82.
36. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432–43.
37. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572–81.
38. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400–11.
39. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 28;363(9410):675–81.

40. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374(9688):459–66.
41. Maini R, St Clair EW, Breedveld F 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):1932–9.
42. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19(1):12–9.
43. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):614–24.
44. Keystone E, Heijde D van der, Mason D Jr et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3319–29.
45. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):789–96.
46. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3381–90.
47. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(1):4–12.
48. Curtis JR, Jain A, Askling J et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin. Arthritis Rheum* 2010;40(1):2–14.e1.
49. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1274–9.
50. Zink A, Strangfeld A, Schneider M et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3399–407.
51. Greenberg JD, Kishimoto M, Strand V et al. Tumor necrosis factor antagonist responsiveness in a United States rheumatoid arthritis cohort. *Am J Med* 2008;121(6):532–8.

52. Singh J, Christensen R, Wells G et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 [Internet]. 2010 [tsiteeritud 2012 sept 13]; Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=coch&AN=00075320-100000000-06261>
53. Listing J, Strangfeld A, Rau R et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R66.
54. Curtis JR, Jain A, Askling J et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin. Arthritis Rheum* 2010;40(1):2–14.e1.
55. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148(2):124–34.
56. Kobelt G, Lekander I, Lang A et al. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *International Journal Of Technology Assessment In Health Care* 2011;27(3):193–200.
57. Lekander I, Borgström F, Svarvar P et al. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden. *International Journal Of Technology Assessment In Health Care* 2010;26(1):54–61.
58. Brennan A, Bansback N, Nixon R et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology*. 2007;46(8):1345–54.
59. Tanno M, Nakamura I, Ito K et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Modern Rheumatology / The Japan Rheumatism Association* 2006;16(2):77–84.
60. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2005;64(7):995–1002.
61. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2005;64(8):1174–9.
62. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Rheumatology* 2008;47(4):535–41.
63. Welsing PMJ, Severens JL, Hartman M et al. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis And Rheumatism* 2004;51(6):964–73.
64. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2005;23(6):607–18.

65. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):iii–iv, xi–xiii, 1–229.
66. Barton P, Jobanputra P, Wilson J, Bryan S, Burls A. The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health Technology Assessment* 2004;8(11):1–91.
67. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002;6(21):1–110.

Lisa 1. Vastunäidustused RA ravi alustamiseks või jätkamiseks

Table 2. Recommendations for contraindications to starting or resuming therapy with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in RA patients*								
Organ system and contraindication	ABA	Anti-TNF α	HCQ	LEF	MTX	MIN	RIT	SSZ
Infectious diseases and pneumonitis								
Acute serious bacterial infection or infection, currently receiving antibiotics	X	X	-	X	X	-	X	-
Upper respiratory tract infection (presumed viral) with fever (>101°F)	X	X	-	-	-	-	X	-
Nonhealed infected skin ulcer	X	X	-	-	-	-	X	-
Latent TB infection prior to initiation of latent TB initiation treatment, or active TB disease prior to completing a standard regimen of anti-TB therapy†	X	X	-	X	X	-	X	-
Active life-threatening fungal infection	X	X	-	X	X	-	X	-
Active herpes-zoster viral infection	X	X	-	X	X	-	X	-
Interstitial pneumonitis (due to RA or unknown cause) or clinically significant pulmonary fibrosis	-	-	-	-	X	-	-	-
Hematologic and oncologic								
White blood cell count <3,000/mm ³ ‡	-	-	-	X	X	-	-	-
Platelet count <50,000/mm ³	-	-	-	X	X	-	-	X
Myelodysplasia	-	-	-	X	X	-	-	-
Treated lymphoproliferative disease of \leq 5 years	-	X	-	X	X	-	-	-
Cardiac								
Moderate to severe heart failure (NYHA III or IV) and left ventricular ejection fraction <50%§	-	X	-	-	-	-	-	-
Liver								
Liver transaminase level 2 times the upper limit of normal	-	-	-	X	X	-	-	X
Acute hepatitis B or C viral infection	X	X	-	X	X	X	X	X
Chronic hepatitis B viral infection, receiving therapy¶								
Child-Pugh class A#	-	-	-	X	X	-	-	-
Child-Pugh class B or C	X	X	-	X	X	X**	X	X**
Chronic hepatitis B viral infection, not receiving therapy								
Child-Pugh class A	-	-	-	X	X	X	-	X
Child-Pugh class B or C	X	X	X**	X	X	X	X	X
Chronic hepatitis C viral infection, receiving therapy								
Child-Pugh class A	-	-	-	X	X	-	-	-
Child-Pugh class B or C	X	X	-	X	X	X**	X	X
Chronic hepatitis C viral infection, not receiving therapy								
Child-Pugh class A	-	-	-	X	X	X	-	-
Child-Pugh class B or C	X	X	X**	X	X	X	X	X
Renal								
Creatinine clearance <30 ml/minute	-	-	-	-	X	-	-	-
Neurologic								
Multiple sclerosis or other demyelinating disorder	-	X	-	-	-	-	-	-
Pregnancy and breastfeeding								
Planning for or current pregnancy	-	-	-	X	X	X	-	-
Breastfeeding	-	-	-	X	X	X	-	-

* The presence of a dash does not indicate an affirmative recommendation for the use of the drug in a particular clinical circumstance. Please see the section RAND/UCLA appropriateness method. Therapies are listed alphabetically. RA = rheumatoid arthritis; ABA = abatacept; anti-TNF α = anti-tumor necrosis factor α ; HCQ = hydroxychloroquine; LEF = leflunomide; MTX = methotrexate; MIN = minocycline; RIT = rituximab; SSZ = sulfasalazine; X = contraindication; TB = tuberculosis.

† TB treatment and full adherence as recommended by TB expert and considered successfully treated.

‡ Folate's syndrome and large granular lymphocyte syndrome as causes of neutropenia are possible exceptions.

§ New York Heart Association (NYHA) class III = patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain. NYHA class IV = patient with cardiac disease resulting in inability to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or the anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

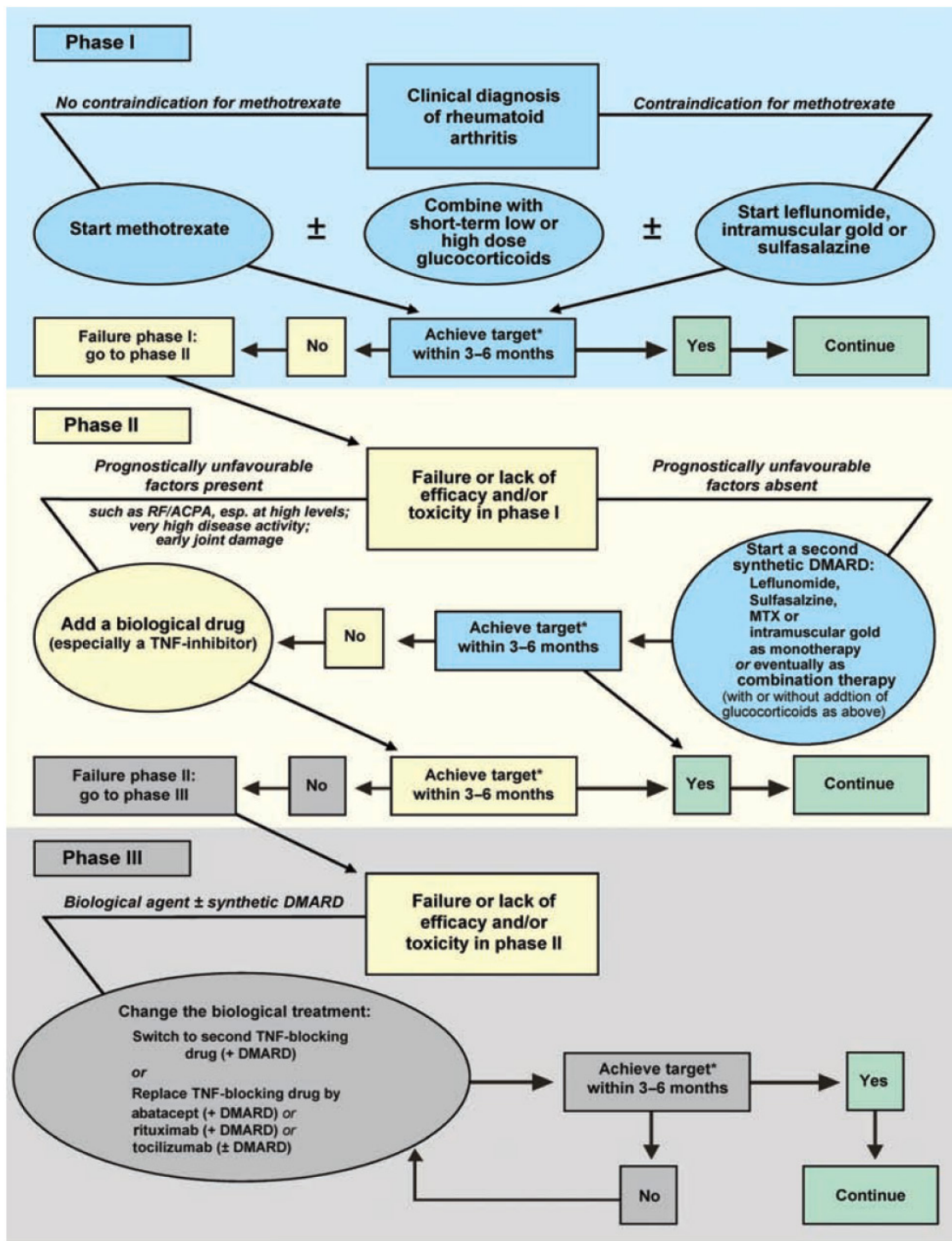
¶ Therapy defined as antiviral regimen deemed appropriate by expert in liver diseases.

The Child-Pugh classification liver disease scoring system is based on the presence of albumin, ascites, total bilirubin, prothrombin time, and encephalopathy. Patients with a score \geq 10 (in the class C category) have a prognosis with 1-year survival of ~50%. Patients with class A or B have a better prognosis of 5 years, with a survival rate of 70–80% (182).

** Contraindicated for Child-Pugh class C only.

Allikas: Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):762–84.

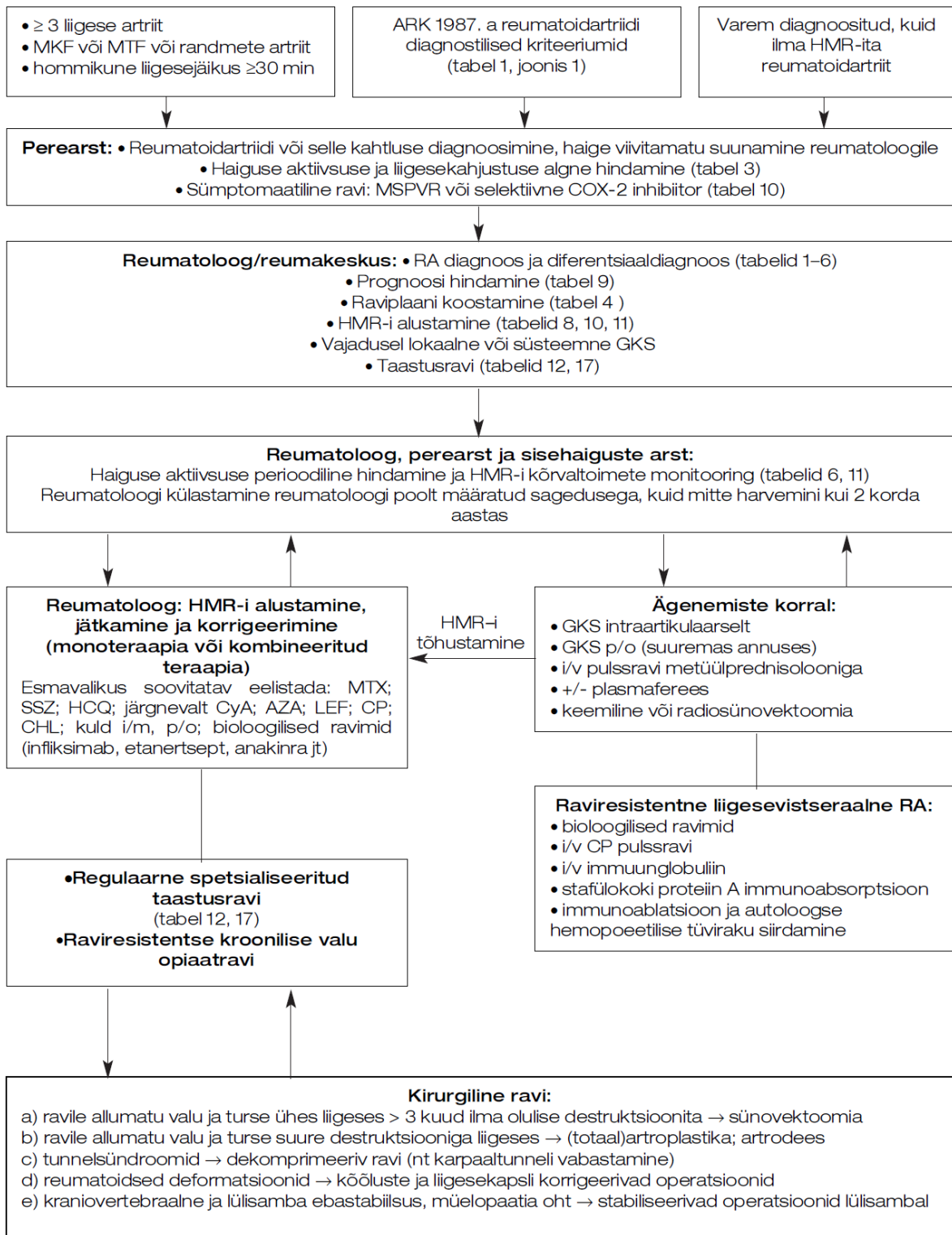
Lisa 2. EULAR RA ravisoovituste joonis



* The treatment target is clinical remission or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity.

Allikas: Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964–75.

Lisa 3. RA ravi korraldus Eestis



Allikas: Peets T. Reumatoidartriidi ravijuhend Eestis. Eesti Reumatoloogide Selts; 2003.

Lisa 4. Randomiseeritud kliinilised uuringud PubMed'i andmebaasis

1. Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol Suppl.* 2007 nov;*80*:25–33.
2. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006 dets;*24*(6 Suppl 43):S–77–82.
3. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;*9*:52.
4. An MM, Zou Z, Shen H, Zhang JD, Cao YB, Jiang YY. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010 jaan;*66*(1):49–59.
5. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann. Rheum. Dis.* 2011 nov;*70*(11):1949–56.
6. Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- α inhibitor. *Clin Ther.* 2010 sept;*32*(10):1681–703.
7. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 jaan;*54*(1):26–37.
8. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006 nov;*10*(42):iii–iv, xi–xiii, 1–229.
9. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 juuni;*69*(6):1158–61.
10. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* 2004 sept;*63*(9):1062–8.
11. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann. Rheum. Dis.* 2006 okt;*65*(10):1357–62.

12. Connock M, Tubeuf S, Malottki K, Uthman A, Round J, Bayliss S, et al. Certolizumab pegol (CIMZIA®) for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess.* 2010 okt;14(Suppl. 2):1–10.
13. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 2008 jaan 15;148(2):124–34.
14. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum.* 2007 det;56(12):3919–27.
15. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2004 juuni 17;350(25):2572–81.
16. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010 märts;62(3):674–82.
17. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008 aug 2;372(9636):375–82.
18. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann. Rheum. Dis.* 2010 sept;69(9):1629–35.
19. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 mai;54(5):1390–400.
20. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D, Keystone EC, Genovese MC, Conaghan PG, et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum.* 2011 mai;63(5):1200–10.
21. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 aug;60(8):2272–83.

22. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2009 juuli;36(7):1429–41.
23. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J. Rheumatol.* 2003 dets;30(12):2563–71.
24. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2010 jaan;62(1):33–43.
25. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008 okt;58(10):2968–80.
26. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007 märts 20;146(6):406–15.
27. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 nov;52(11):3381–90.
28. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 dets;68(12):1898–901.
29. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 jaan;69(1):88–96.
30. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 märts;6(2):189–95.
31. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008 apr;58(4):964–75.
32. Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 jaan;69(1):222–5.

33. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 juuni;69(6):1129–35.
34. Keystone E, Heijde D van der, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008 nov;58(11):3319–29.
35. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 juuni;68(6):789–96.
36. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004 mai;50(5):1400–11.
37. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 veebr 28;363(9410):675–81.
38. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2010 apr;62(4):917–28.
39. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011 okt;70(10):1826–30.
40. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand. J. Rheumatol.* 2007 dets;36(6):411–7.
41. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand. J. Rheumatol.* 2011 jaan;40(1):1–7.
42. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann. Rheum. Dis.* 2010 juuli;69(7):1298–304.

43. Lee YH, Woo JH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2008 apr;28(6):553–9.
44. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2008 aug 21;359(8):810–20.
45. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004 apr;50(4):1051–65.
46. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006 sept;54(9):2817–29.
47. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J. Rheumatol.* 2008 jaan;35(1):20–30.
48. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EMA, 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 juuni;69(6):976–86.
49. Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther.* 2012 apr;34(4):788–802.e3.
50. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006 juuni;33(6):1075–81.
51. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):12–9.
52. Østergaard M, Emery P, Conaghan PG, Fleischmann R, Hsia EC, Xu W, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2011 dets;63(12):3712–22.
53. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and

- damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 jaan;52(1):27–35.
54. Rau R. Efficacy of methotrexate in comparison to biologics in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010 okt;28(5 Suppl 61):S58–64.
 55. Roux CH, Breuil V, Valerio L, Amoretti N, Brocq O, Albert C, et al. Etanercept compared to intraarticular corticosteroid injection in rheumatoid arthritis: double-blind, randomized pilot study. *J. Rheumatol.* 2011 juuni;38(6):1009–11.
 56. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 sept;56(9):3096–106.
 57. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijtens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 juuni;68(6):797–804.
 58. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008 märts 22;371(9617):987–97.
 59. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford).* 2006 dets;45(12):1505–13.
 60. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikaï E, Coteur G, van Vollenhoven R, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11(6):R170.
 61. Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, Chen N, Roy S, Revicki D. Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized multicenter study. *J. Rheumatol.* 2012 jaan;39(1):63–72.
 62. Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther.* 2008 nov;30(11):1939–55.
 63. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann. Rheum. Dis.* 2012 märts;71(3):351–7.
 64. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011 jaan;70(1):39–46.

65. van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewé R, Patra K, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J. Rheumatol.* 2010 nov;37(11):2237–46.
66. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Martin Mola E, Pedersen R, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 juuli;68(7):1113–8.
67. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann. Rheum. Dis.* 2008 veebr;67(2):182–8.
68. van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 dets;56(12):3928–39.
69. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006 apr;54(4):1063–74.
70. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Ewals JAPM, Han KH, Hazes JMW, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 jaan 15;61(1):4–12.
71. van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, van Zeben D, Kerstens PJSM, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 juuli;68(7):1153–8.
72. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003 jaan;48(1):35–45.
73. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann. Rheum. Dis.* 2009 dets;68(12):1870–7.
74. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochocki MC, Otuki MF, Pontarolo R. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2009 dets;28(12):1365–73.
75. Woodrick R, Ruderman EM. Anti-interleukin-6 therapy in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010;68(3):211–7.

76. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012 veebr;71(2):198–205.
77. Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2007 dets;25(6):838–46.

Lisa 5. Cochrane'i süstemaatilised ülevaated

1. Blumenauer B, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, Tugwell P, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 [Internet].
2. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 [Internet].
3. Lopez-Olivo M, Amezaga M, McGahan L, Suarez-Almazor M. Rituximab for rheumatoid arthritis [Protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 [Internet].
4. Maxwell L, Singh J. Abatacept for rheumatoid arthritis [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 [Internet].
5. Mertens M, Singh J. Anakinra for rheumatoid arthritis [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 [Internet].
6. NavarroSarabia F, ArizaAriza R, HernandezCruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 [Internet].
7. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello J, Galvez Munoz J, Saiz Cuenca S, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 [Internet].
8. Singh J, Beg S, LopezOlivo A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 [Internet].
9. Singh J, Christensen R, Wells G, SuarezAlmazor M, Buchbinder R, LopezOlivo A, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 [Internet].
10. Singh J, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 [Internet].
11. Singh J, Wells G, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald J, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 [Internet].

Lisa 6. Registriühised uuringud

1. Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J. Rheumatol.* 2002 aug;29(8):1631–8.
2. Aletaha D, Stamm T, Kapral T, Eberl G, Grisar J, Machold KP, et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann. Rheum. Dis.* 2003 okt;62(10):944–51.
3. Canhão H, Rodrigues AM, Mourão AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* [Internet]. 2012 juuli 28 [siteeritud 2012 sept 21]; Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843791>
4. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL Jr, Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010 aug;40(1):2–14.e1.
5. Filippini M, Bazzani C, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 apr;38(2-3):90–6.
6. Finckh A. Comparative effectiveness of rheumatoid arthritis therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 okt;12(5):348–54.
7. Galindo-Rodriguez G, Aviña-Zubieta JA, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J. Rheumatol.* 1999 nov;26(11):2337–43.
8. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.* 2006 dets;33(12):2398–408.
9. Gibofsky A, Palmer WR, Goldman JA, Lautzenheiser RL, Markenson JA, Weaver A, et al. Real-world utilization of DMARDs and biologics in rheumatoid arthritis: the RADIUS (Rheumatoid Arthritis Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Intervention and Utilization Study) study. *Curr Med Res Opin.* 2006 jaan;22(1):169–83.
10. Greenberg JD, Kishimoto M, Strand V, Cohen SB, Oleniginski TP, Harrington T, et al. Tumor necrosis factor antagonist responsiveness in a United States rheumatoid arthritis cohort. *Am. J. Med.* 2008 juuni;121(6):532–8.
11. Hawley DJ, Wolfe F. Are the results of controlled clinical trials and observational studies of second line therapy in rheumatoid arthritis valid and generalizable as measures of rheumatoid arthritis outcome: analysis of 122 studies. *J. Rheumatol.* 1991 juuli;18(7):1008–14.
12. Kleinert S, Tony H-P, Krause A, Feuchtenberger M, Wassenberg S, Richter C, et al. Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study. *Rheumatol. Int.* 2012 sept;32(9):2759–67.

13. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J. Rheumatol.* 2009 mai;36(5):898–906.
14. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2011 aug;21(4):343–51.
15. Schabert VF, Bruce B, Ferrufino CF, Globe DR, Harrison DJ, Lingala B, et al. Disability outcomes and dose escalation with etanercept, adalimumab, and infliximab in rheumatoid arthritis patients: a US-based retrospective comparative effectiveness study. *Curr Med Res Opin.* 2012 apr;28(4):569–80.
16. Scott DL, Kingsley G. Clinical effectiveness of biologics in clinical practice. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12(2):115.
17. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Ashcroft DM. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J. Rheumatol.* 2012 veebr;39(2):240–6.
18. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 2005 sept;64(9):1274–9.
19. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2006 nov;54(11):3399–407.
20. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, et al. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin.* 2006 jaan;22(1):185–98.
21. Virkki LM, Konttinen YT, Peltomaa R, Suontama K, Saario R, Immonen K, et al. Cost-effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008 dets;26(6):1059–66.
22. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis--a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin. Rheumatol.* 2011 nov;30(11):1447–54.
23. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12(2):R35.

Lisa 7. Süstemaatilised kulutõhususe ülevaated PubMed'i andmebaasist

1. Doan QV, Chiou C-F, Dubois RW. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *Journal Of Managed Care Pharmacy: JMCP*. 2006;12(7):555-69.
2. Kobelt G, Jönsson B. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. *The European Journal Of Health Economics: HEPAC: Health Economics In Prevention And Care*. 2008;8 Suppl 2:95-106.
3. Lyseng-Williamson KA, Foster RH. Infliximab: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(2):107-32.
4. Regier DA, Bansback N, Dar Santos A, Marra CA. Cost-effectiveness of tumor necrosis factor-alpha antagonists in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Expert Review Of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2007;7(2):155-69.
5. van der Velde G, Pham B, Machado M, Ieraci L, Witteman W, Bombardier C, et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(1):65-78.

Lisa 8. Kulutõhususe originaaluuringud PubMed'i andmebaasist

1. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2005;64(7):995-1002.
2. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(6):607-18.
3. Barton P, Jobanputra P, Wilson J, Bryan S, Burls A. The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004;8(11):1-91.
4. Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(8):1345-54.
5. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004;43(1):62-72.
6. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006;10(42):iii.
7. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2002;6(21):1-110.
8. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2004;63(1):4-10.
9. Kobelt G, Jönsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003;42(2):326-35.
10. Kobelt G, Lekander I, Lang A, Raffener B, Botsios C, Geborek P. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *International Journal Of Technology Assessment In Health Care*. 2011;27(3):193-200.
11. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2005;64(8):1174-9.

12. Lekander I, Borgström F, Svarvar P, Ljung T, Carli C, van Vollenhoven RF. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden. *International Journal Of Technology Assessment In Health Care*. 2010;26(1):54-61.
13. Tanno M, Nakamura I, Ito K, Tanaka H, Ohta H, Kobayashi M, et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Modern Rheumatology / The Japan Rheumatism Association*. 2006;16(2):77-84.
14. van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, de Vries-Bouwstra JK, Hazes JMM, Kerstens PJSM, et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis And Rheumatism*. 2009;61(3):291-9.
15. Welsing PMJ, Severens JL, Hartman M, van Riel PLCM, Laan RFJM. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis And Rheumatism*. 2004;51(6):964-73.
16. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(4):535-41.

Lisa 9. Kulutõhususe uuringute sisendid ja metoodilised lähtekohad

Uuring	Uuritavad ja varasem ravi	Kulud	Väljundid	Tulemusliikkuse määrad	Märkused	Mudel
1. Bansback et al 2005 (Rootsi)	Rohkem kui 8 aastat kestnud, kahele HMRle mitteallunud keskmise ja raske RAga patitsendid	Ravimid ja nende manustamise kulud, arstivisiidid ja kõrvalnähtude ravi kulud (sh haiglaravi)	QALY-d ja suremus	ARC50, ARC20, DAS28, HAQ-ID, HUI-3	Haiguse kestuse mõju kirjeldamiseks ravi efektiivsusele vähendati efektiivsust kokkulepitud määras iga haigusaasta kohta (OR 0,98 iga haigusaasta kohta)	Tõenäosuslik matemaatiline mudel
2. Kobelt et al 2005 (Rootsi)	Keskmiselt 6 aastat kestnud, keskmiselt 53aastased, aktiivse RAga patitsendid, kelle ravi ühe HMRga, mis ei olnud MTX, oli ebaõnnestunud	Tervishoiu- ja sotsiaalteenused, investeringud, seadmed, transport ja mitteametlik abi. Ajutise ja püsiva töövõimetus hüvitised ja vaba aja kaotus.	QALY-d	HAQ, EQ-5D	Arvestatud haiguse aktiivsuse, aga mitte kõrvaltoimete, kuna need olid võrdlusrühmades sarnased	Markov, Monte Carlo
3. Vera-Lionch et al 2008 (USA)	Mõõduka või ägeda RAga 55-64-aastased naised, kelle puhul MTX ei ole olnud efektiivne	ABA ja manustamise kulu eraldi esimesel ja järgnevatel aastatel, MTX kulu ja tervise seisundist tulenevad muud tervishoiukulud	QALY-d, suremus	HAQ-DI	Arvestatud kõrvaltoimete	Monte Carlo
4. Kobelt et al 2011 (Rootsi)	Aktiivse RAga eelnevalt ravimata patitsendid (ravirühmad mõnevõrra erinevad)	Tervishoiu- ja sotsiaalteenused, isiklikud kulud haiguse tõttu, töövõime kaotus	QALY-d, suremus	HAQ, EQ-5D	Remissiooni korral vähendatud ravimi doosi poole võrra	Markov
5. Lekander et al 2010 (Rootsi)	Rootsis 1999-2008 INF ravi alustanud patitsendid keskmise vanusega 54a ja keskmise haiguse kestusega 10 a. Võrreldi hüpoteetilise standardravi saava kohordiga	Ravikulud eraldi esimese ja järgnevatel aastate kohta, muud tervishoiuteenused, sotsiaalteenused, investeringud, seadmed, transport ja mitteametlik abi. Ajutise ja püsiva töövõimetus hüvitised	QALY-d, suremus	HAQ, DAS28	Arvestatud kõrvaltoimete	Markov

6. Tanno et al 2006 (Jaapan)	Täiskasvanud kroonilise RA ga patsiendid, kellel varasem ravi <i>bucillamine</i> ga on ebaõnnestunud. Keskmine vanus 53 aastat	Ravimid, manustamine, tervishoiuteenused, töövõimetushüvitised	QALY-d, suuremus	ARC20, HAQ-DI	Arvestatud kõrvaltoimetega	Markov, Monte Carlo
7. Welsing et al 2004 (Holland)	Aktiivse RA ga, varem sHMR saanud patsiendid, kellele on Hollandi kriteeriumide järgi bHMR näidustatud (ravitühmad mõnevõrra erinevad)	Otsesed meditsiinilised ja kaudsed kulud	QALY-d	ARC20, 50,70	Kulusid pole lahti kirjutatud	Markov
8. Brennan et al 2007 (UK)	Aktiivse RA ga patsiendid, kellel ravi vähemalt kahe HMR-ga on ebaõnnestunud	Ravimid, jälgimiskulud, hospitaliseerimine	QALY-d ja suuremus	DAS28, HAQ, SF-36, EQ-5D	Computer simulation	
9. Barbieri et al 2005 (UK)	Raske RA ga patsiendid, kellel HMR ei ole andnud piisavat tulemust	Ravikulud ja manustamine, jälgimine ja kõrvaltoimete ravi, ambulatoorne ja statsionaarne ravi eraldi esimese ja järgmiste aastate kohta, liigeste proteesimine	QALY-d ja suuremus	ARC20, 50, HAQ	Puudub taustainfo biol.ravi saanute kohta; arvestati kõrvaltoimetega	Markov
10. Jobanputra et al 2002 (UK)	Täiskasvanud RA patsiendid	Ravimid, manustamine, ambulatoorne ja statsionaarne ravi, diagnostilised testid eraldi esimese ja järgmiste aastate kohta	QALY-d ja suuremus	HAQ	Individual sampling model	
11. Barton et al 2004 (UK)	Täiskasvanud RA patsiendid	Ravimid, manustamine, ambulatoorne ja statsionaarne ravi, jälgimine, diagnostilised testid eraldi esimese ja järgmiste aastate kohta, liigeste proteesimine	QALY-d ja suuremus	HAQ	Raportis keskendutud rohkem metoodikale kui analüüsi täpsusele	Individual sampling model
12. Chen et al 2006 (UK)	Täiskasvanud RA patsiendid jagatuna varajase ja hilise RA rühmadesse	Ravimid, manustamine, ambulatoorne ja statsionaarne ravi, jälgimine, diagnostilised testid eraldi esimese ja järgmiste aastate kohta	QALY-d ja suuremus	HAQ	Tulemused leitud väga paljude erinevate strateegiate korral	Individual sampling model

Effectiveness and cost-effectiveness of biologic vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis

Summary

Objectives: To compare the effectiveness and cost-effectiveness of biologic vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs and sDMARDs) in rheumatoid arthritis (RA) patients with active inflammation.

Methods: Literature reviews were carried out for effectiveness and cost-effectiveness evidence. Searches were performed in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the International Network of Agencies for Health Technology Assessment database. A manual search was done for the European RA treatment guidelines' reference list. Studies were selected using predefined selection criteria. For effectiveness, 77 randomized controlled trials, 23 observational studies and 4 studies from reference list met the inclusion criteria. For cost-effectiveness 16 studies met the criteria. From these another selection was done to choose studies containing the most valuable information for answering specific research questions.

Results: In clinical studies 30-40% of patients achieved a good treatment outcome using MTX, which is considered the first line agent. For non-responsive patients, adding glucocorticosteroids to MTX is recommended by EULAR, and adding another sDMARD by ACR. Using combination therapy ~50% of patients achieved a good treatment response.

In patients with poor prognostic markers and who are non-responsive to sDMARD combination therapies (containing MTX), it is recommended to use bDMARD in combination with sDMARD. With this combination a good treatment response is achieved for ~60% of patients.

It is also important to take into account that using sDMARD combinations is related to higher risks of adverse events than using bDMARDs in combination with MTX, and although more aggressive treatment brings on treatment response faster, the advantage does not last long term (2 years).

In cost-effectiveness analyses carried out from the health care funder perspective, the incremental cost-effectiveness ratio using bDMARDs compared to sDMARDs is approximately 100 000€/QALY (22 000-300 000€/QALY). Including indirect costs (societal perspective) cost-effectiveness estimates are significantly lower (14 000-24 000€/QALY).

Conclusions: According to scientific literature, using more expensive bDMARDs is primarily justified for sDMARDs non-responsive or intolerant patients. There is no clear evidence for how many sDMARDs or their combinations should be used before trying bDMARDs. The important advantage of bDMARDs is their ability to slow joint damage progression, which adds to patients' quality of life. Because of patients' highly individual responses to different drugs, the most important factor in achieving treatment goals is careful patient monitoring.

The full report (in Estonian language) is available on the University of Tartu Public Health Library website <http://rahvatervis.ut.ee>

Citation: Liiv K, Otsa K, Kiiwet R-A. Reumatoidartriidi bioloogilise ravi efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sünteetiliste ravimitega. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.

