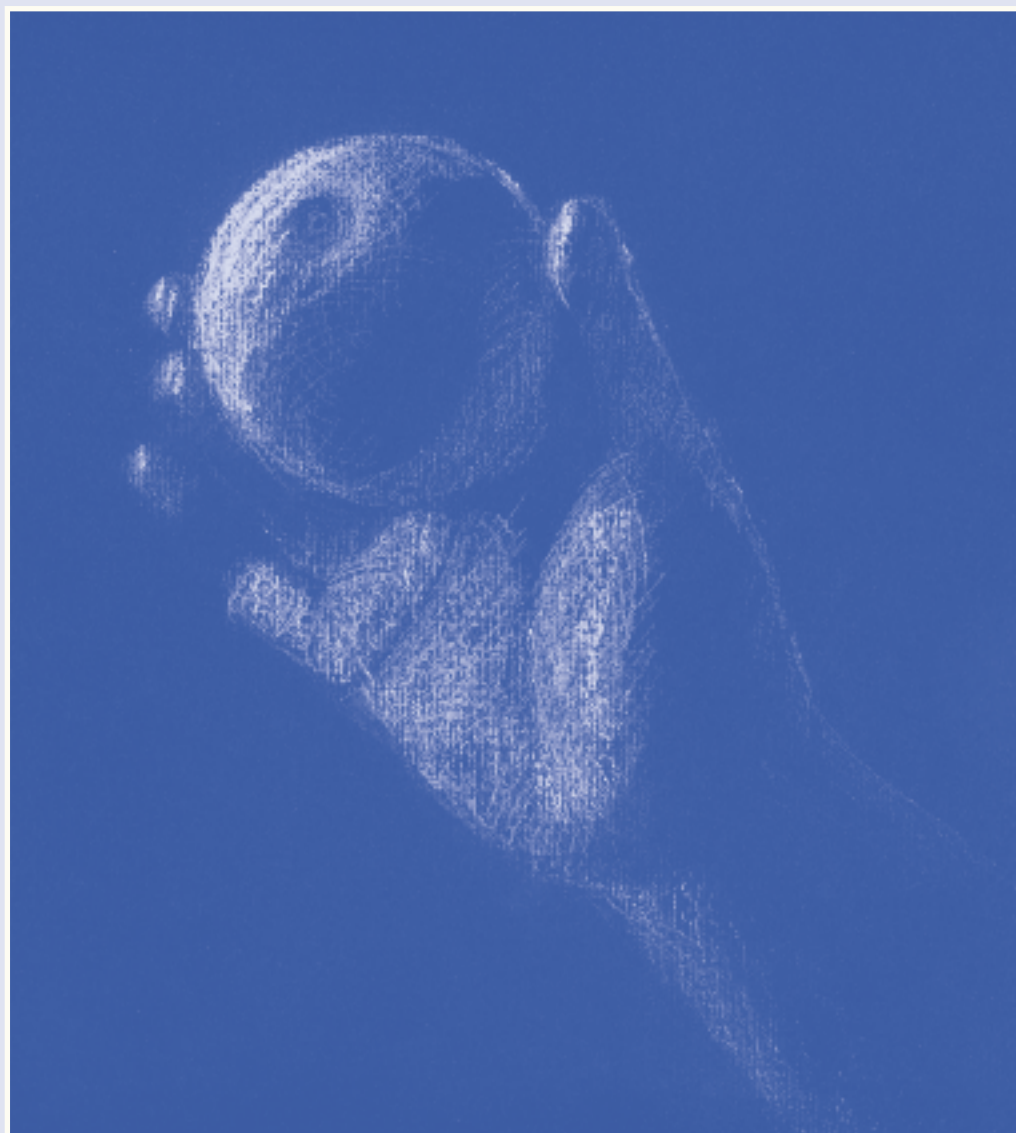




DANBIO

REGISTRERING AF BEHANDLING MED BIOLOGISKE LÆGEMIDLER I REUMATOLOGI



**BEHANDLING AF
REUMATOLOGISKE PATIENTER
MED BIOLOGISKE PRÆPARATER**

LANDSDÆKKENDE DATABASE

Årsrapport 2000 - 2005



©DANBIO

Udarbejdet af: Overlæge, ph.d. Merete Lund Hetland
Årsrapport kan citeres med kildeangivelse.

Layout og illustration: Zofia Kruszona AV-gruppen, UUA-046, Hvidovre Hospital.
Tryk: GP-Tryk A/S 2006



DANBIO

REGISTRERING AF BEHANDLING MED BIOLOGISKE LÆGEMIDLER I REUMATOLOGI

**BEHANDLING AF
REUMATOLOGISKE PATIENTER
MED BIOLOGISKE PRÆPARATER**

LANDSDÆKKENDE DATABASE

Årsrapport 2000 - 2005

Indhold

Forord	5
Forkortelser.....	6
Kapitel 1: Baggrund	7
1.1 Hvad er biologiske lægemidler?	7
1.1.1 Behandling af kronisk leddegigt	7
1.1.2 Økonomiske perspektiver.....	7
1.2 Organisation af databasen	8
1.2.1 Generelle oplysninger	8
1.2.2 Styregruppe	8
1.2.3 Hospitalsafdelinger der indberetter til DANBIO	9
1.2.4 Daglig bemanding.....	9
1.3 Databasens historie	9
Kapitel 2: Dataindsamling og metode	10
2.1 Datagrundlag.....	10
2.2 Longitudinel registrering	10
2.3 Dækningsgrad og datakvalitet	12
2.3.1 Dækningsgrad	12
2.3.2 Datakvalitet.....	12
2.3.3 Kompletthed	12
2.4 Procedure ved fejl	13
2.5 Statistiske analyser.....	13
2.6 Open-source IT-løsning	13
Kapitel 3: Status for behandling af kronisk leddegigt med biologiske lægemidler i Danmark	14
3.1 Antal patienter i behandling	14
3.2 Sygdomsvarighed ved behandlingsstart.....	16
3.3 Fordeling på præparater	17
3.4 Sygdomsaktivitet og forbedring gennem et års behandling.....	19
Kapitel 4: Indikatormålinger	20
4.1 Indikator 1: Varighed fra symptomdebut til første kontakt med reumatologisk speciallæge.....	20
4.2 Indikator 2: Inflammatorisk aktivitet (DAS28)	20
4.3 Indikator 3: Funktionsevne (HAQ-score).....	24
4.4 Indikator 4: Helbredsrelateret livskvalitet (VAS global og RAQoL).....	26
4.5 Indikator 5: Smerter	28
4.6 Indikator 6: Erhvervsevne	30
4.7 Indikator 7: Sygdomsmodificerende behandling af leddegigt.....	30
4.8 Indikator 8: Bivirkninger	30
Kapitel 5: Opfyldelse af kvalitetsstandarder	35
Kapitel 6: Konklusioner og anbefalinger	36
6.1 Konklusioner	36
6.2 Anbefalinger.....	36
Kapitel 7: Publikationer	37
Peer-reviewed artikler.....	37
Abstracts præsenteret ved internationale kongresser	37
Bilag 1. Startskema	39
Bilag 2: Generel skema.....	43
Bilag 3: Stopskema	48
Bilag 4: HAQ-skema	49
Bilag 5: DAS28 score	53
Bilag 6: Vejledende retningslinier	54

Forord

Databasen DANBIO kan hermed præsentere sin første årsrapport vedrørende danske patienter med reumatoid artrit (kronisk leddegigt), som behandles med biologiske præparater. Rapporten omfatter alle patienter, som er sat i behandling siden databasens start i oktober 2000 frem til 31. december 2005.

De danske medicinudgifter til anvendelse af de biologiske præparater steg fra 33 mio. kr. i 2001 til 359 mio. kr. i 2005, og hertil kommer andre afledte omkostninger. Der er således tale om en betydelig samfundsøkonomisk udgift. I DANBIO overvåger danske reumatologer ved frivillig indberetning behandlingerne, herunder deres kvalitet, effekt og bivirkninger.

Formålet med denne rapport er at offentliggøre de indikatorer og kvalitetsmål, som Dansk Reumatologisk Selskab har opstillet for behandlingen af reumatoid artrit samt udstikke anbefalinger for det fremtidige arbejde med at sikre kvaliteten.

DANBIO's resultater har været genstand for interesse i de faglige miljøer med fremlæggelse af data ved nationale og internationale møder for reumatologiske specialister. Også Sundhedsstyrelsen, Gigtforeningen, andre patientforeninger samt medierne har refereret databasens resultater.

Landets 26 reumatologiske afdelinger har indberettet data for hver patient. Der er to gange blevet udsendt afdelingsrapporter til samtlige landets afdelinger. Disse har været udformet således, at man kan identificere egen afdeling, men ikke de øvrige afdelinger. I denne årsrapport er afdelingerne anonymiseret. I årsrapporten for 2006 vil dette ikke længere være tilfældet. Der pågår for øjeblikket et udviklingsarbejde, som betyder at dataudtræk fremover i langt højere grad vil være baseret på internetbaserede løsninger og at afdelingsrapporter vil kunne hentes elektronisk. Trods omhu kan der fortsat forekomme fejl i behandlingen af den store mængde data, som ligger til grund for denne årsrapport. DANBIO takker læger, sygeplejersker og sekretærer rundt omkring i landet samt medarbejderne i DANBIO's sekretariat for deres indsats!

Årsrapporten er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af databasens styregruppe, bestående af: Annette Hansen, Hanne Merete Lindegaard, Ulrik Tarp og undertegnede. Rapportens resultater, konklusioner og anbefalinger har været genstand for faglige drøftelser i det reumatologiske miljø, herunder på styregruppens møder, ved tilbagemeldinger fra afdelingerne og ved et tværfagligt møde i forsommeren 2006. På baggrund heraf har databasens styregruppe godkendt årsrapporten i sin indeværende form.

Årsrapporten kan rekvireres hos DANBIO (databasen@danbio-online.dk) eller som pdf-fil fra www.danbio-online.dk.

Merete Lund Hetland, august 2006.

Forkortelser

CRP	C reaktivt protein
DANBIO	Databasen for biologiske behandlinger i reumatologi i Danmark
DAS28	Disease activity score. Se bilag 5. Et international mål for sygdomsaktivitet ved kronisk leddegigt. DAS28<3.2 afspejler ingen eller lav sygdomsaktivitet. DAS28>5.1 afspejler svær sygdomsaktivitet
HAQ	Health Assessment Questionnaire. Se bilag 4. Består af et patientadministreret spørgeskema. Herfra udregnes HAQ-scoren (0-3), hvor score 3 betyder, at man er 100% afhængig af hjælp fra andre til hverdagens gøremål. Endvidere en lægeadministreret del, hvor patientens ømme og hævede led registreres.
MB	Morbus Bechterew = rygsøjlegigt
PSA	Psoriasis artrit = psoriasisgigt
RA	Reumatoid artrit = kronisk leddegigt
TNF- α hæmmer	Tumor Necrosis Factor Alpha hæmmer. De tre biologiske præparater adalimumab, etanercept og infliximab er TNF- α hæmmere.
VAS	Visuel analog skala. Se bilag 4. På en 100 mm lang ret linie markerer patienten f.eks. hvor mange smerter han/hun har, idet 0 mm er "ingen smerte" og 100 mm er "værst tænkelige smerte". Antal mm udmåles efterfølgende. Benyttes også til patientens score af, hvor meget gigtten for tiden påvirker hendes tilstand (VAS global) og til lægens score af sygdommens aktivitet (VAS læge).



Kapitel 1: Baggrund

1.1 Hvad er biologiske lægemidler?

1.1.1 Behandling af kronisk leddegigt

I 2000 udgav Dansk Reumatologisk Selskab og Institut for Rationel Farmakoterapi i fællesskab et sæt vejledende retningslinier for brug af biologiske lægemidler, se bilag 6. I 2002 udkom en MTV (medicinsk teknologisk vurdering)-rapport om leddegigt. Heri "anbefales TNF- α hæmmende behandling til patienter, hvor de langsomtvirkende antireumatika har haft utilstrækkelig effekt eller medført uacceptable bivirkninger. Endelig er det vigtigt at understrege, at en central registrering af behandlingen med de nye biologiske lægemidler er nødvendig for at kunne følge op på væsentlige spørgsmål vedrørende f.eks. behandlingseffekten hos danske patienter, stoffernes fremtidige anvendelsesområder og bivirkninger" (MTV-rapporten om Leddegigt s. 83).

Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen opdateret landsdækkende rekommandation af, hvilke leddegigtpatienter, der skal tilbydes biologisk behandling. En række afdelinger anvender følgende retningslinier: Til leddegigtpatienter, der har aktiv sygdom og progredierende røntgenforandringer eller bivirkninger, trods behandling med to konventionelle præparater, helst afprøvet i kombination, f.eks. Methotrexate og Salazopyrin, evt. Methotrexate, Salazopyrin og Hydroxyklorokin eller Methotrexate og Cyclosporin.

Den medicinske behandling af leddegigt kurerer ikke sygdommen. Det betyder, at behandlingen kun virker, så længe den gives. Patienterne er derfor i behandling i årevis, hvis medicinen virker og tåles uden bivirkninger.

1.1.2 Økonomiske perspektiver

Leddegigt rammer alle aldersgrupper, men hos hovedparten debuterer sygdommen før 60 års alderen. Leddegigt har en betydelig morbiditet, og 50% mister erhvervsevnen inden for 5 til 10 år efter sygdomsdebut. Leddegigtpatienter har forøget dødelighed, idet deres levealder er 5-10 år kortere end baggrundsbefolkningens.

Sundhedsstyrelsens MTV rapport fra 2002 om leddegigt angiver, at meromkostningerne alene til leddegigt beslaglægger mindst 278 mio. kr. af de amtskommunale sundhedsudgifter. Hertil kommer en lang række afledte udgifter i form af arbejdstab og sociale ydelser m.m..

Udgifterne til anvendelse af de nye biologiske lægemidler var i 2001 33 mio. kr., i 2005 var de steget til 359 mio. kr. (kilde: www.laegemiddelstyrelsen.dk), og tallet forventes at stige yderligere i de kommende år.

1.2 Organisation af databasen

1.2.1 Generelle oplysninger

DANBIO er en landsdækkende database, som er baseret på frivillig indrapportering fra de behandlende læger på landets reumatologiske afdelinger.

DANBIO er resultatet af et samarbejde mellem Dansk Reumatologisk Selskab og Institut for Rationel Farmakoterapi. Databasen ledes af en styregruppe, som siden 1. januar 2006 har repræsentanter udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab, Institut fra Rationel Farmakoterapi, Yngre Reumatologer og Kompetencecenter Øst for Landsdækkende Kliniske Databaser.

Den daglige ledelse varetages af styregruppens formand. Der er ansat en halvtids kontorassistent til at passe de daglige funktioner med indskanning, fejlretning m.m.

Databasen udvikles og vedligeholdes af firmaet Zitelab Aps.

DANBIO er geografisk placeret på Hvidovre Hospital.

DANBIO's drift finansieres af sponsorater, godkendt af H:S, Dansk Reumatologisk Selskab og Institut for Rationel Farmakoterapi. Følgende firmaer har været sponsorer i 2004 og 2005: Abbott Laboratories A/S, Schering-Plough A/S, Wyeth Denmark A/S.

Sponsorerne har ingen indflydelse på databasens aktiviteter, dataindsamling, analyse eller publikationer, og har ikke adgang til databasen. Sponsorerne modtager data om bl.a. bivirkninger, men kun i anonymiseret form, således at ingen data er person- eller afdelingshenførbare.

Derudover har Amtsrådsforeningens driftspulje ydet et tilskud til driften for 2006 på 100.000 kr. Denne bevilling har indflydelse på databasens aktiviteter i den forstand, at databasen fra 2006 skal leve op til de sundhedsfaglige, organisatoriske og informatiske basiskrav, som er opstillet for Landsdækkende Kliniske Kvalitetsdatabaser, for at kunne opnå støtte fra det offentlige.

Databasen er anmeldt til og godkendt af Datatilsynet (journalnummer 2002-53-0639).

1.2.2 Styregruppe

DANBIO's styregruppe bestod frem til 31. december 2005 af:

- Overlæge, ph.d. *Merete Lund Hetland* (formand), udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab
- Læge *Janne Unkerskov*, udpeget af Institut for Rationel Farmakoterapi
- Overlæge, dr. med. *Jan Pødenphant*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab
- Overlæge, ph.d. *Lis Smedegaard*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab
- Overlæge, ph.d. *Henrik Skjødt*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab
- Overlæge *Marianne Schou*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab

Siden 1. januar 2006 har styregruppen haft følgende sammensætning:

- Overlæge, ph.d. *Merete Lund Hetland* (formand)
- Læge *Janne Unkerskov*, udpeget af Institut for Rationel Farmakoterapi
- Overlæge, dr. med. *Jan Pødenphant*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab for Region Hovedstaden
- Overlæge, ph.d. *Lis Smedegaard Andersen*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab for Region Syd
- Overlæge *Annette Hansen*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab for Region Sjælland
- Overlæge, dr. med. *Ulrik Tarp*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab for Region Midt
- Overlæge *Vibeke Ringsdal*, udpeget af Dansk Reumatologisk Selskab for Region Nord
- 1. reservelæge, ph.d. *Hanne Merete Lindgaard*, udpeget af Yngre Reumatologer
- Overlæge, HD *Jan Utzon*, Kompetencecenter Øst for Landsdækkende Kliniske Databaser (KCØ)

1.2.3 Hospitalsafdelinger der indberetter til DANBIO

I perioden fra 2000 til 2005 har 26 reumatologiske afdelinger indberettet til databasen, se Tabel 1 under punkt 2.3.1. Dette omfatter samtlige af landets reumatologiske afdelinger, som har patienter i biologisk behandling.

1.2.4 Daglig bemanding

DANBIO er åben for henvendelse tirsdag og torsdag kl. 9.00 – 15.00 på telefon 36 32 62 17. Uden for kontorets åbningstider kan der indtales besked på telefonsvarer. DANBIO kan også kontaktes på mail: databasen@danbio-online.dk
Den daglige bemanding varetages af kontorassistent Lena Unkerskov.

1.3 Databasens historie

De første biologiske præparater, de såkaldte TNF- α hæmmere, blev markedsført i år 2000. På baggrund af præparaternes høje behandlingspris og lovende resultater i kliniske studier, tilbød Institut for Rationel Farmakoterapi ved overlæge, dr. med. Jens Peter Kampmann at oprette og drive en database over disse nye behandlingsformer (Den Danske Database for Biologiske Behandlinger i Reumatologi). Den 1. okto-

ber 2000 påbegyndtes registreringen i et samarbejde mellem Dansk Reumatologisk Selskab og Institut for Rationel Farmakoterapi.

Frem til 1. januar 2004 husede Institut for Rationel Farmakoterapi databasen, og stod for den daglige drift inklusiv finansieringen. Derefter flyttede databasen til Hvidovre Hospital. Databasen skiftede i løbet af foråret 2004 navn til DANBIO.



Kapitel 2: Dataindsamling og metode

2.1 Datagrundlag

I rapporten opgøres resultaterne for de kvalitetsindikatorer, som Dansk Reumatologisk Selskab har vedtaget at anvende i sin overvågning af kronisk leddegigt. Datamaterialet stammer fra alle patienter, der er behandlet i tidsrummet fra oktober 2000 til 31. december 2005, i alt 2600 patienter omfattende 3550 forskellige behandlingsforløb. I de tilfælde, hvor styregruppen har fundet det relevant, præsenteres tallene år for år, i andre tilfælde præsenteres de for hele perioden samlet.

I materialet indgår opgørelser fra hele landet på baggrund af de data (baseret på hospitalsbesøg frem til og med 31. december 2005), som afdelingerne har indrapporteret enten på papirkemaer eller on-line, inden 1. maj 2006.

Alle patienter med gyldigt CPR-nummer, angivelse af præparat og startdato er inkluderet. På opgørelsesda-

toen var databasen opdateret med skemaer modtaget før d. 1. maj 2006 og elektroniske oplysninger og rettelser modtaget før d. 22. maj 2006. I de tilfælde hvor fejl på skemaerne endnu ikke var blevet rettet, er ugyldige værdier og indbyrdes modstridende oplysninger blevet slettet inden beregningerne er udført. Fejlbehæftet eller mangelfuld udfyldning af skemaerne kan betyde, at patientantallet kan variere lidt i opgørelsen.

Afdelingerne har fået tildelt numre fra 1 til 26 for at anonymisere dem, og hver afdeling er bekendt med eget kodenummer. Afdelingerne har samme kodenummer gennem hele rapporten. Fra og med årsrapporten for 2006 vil afdelingerne ikke længere være anonymiserede, som følge af databasens driftstilskud fra Amtsrådsforeningens Pulje for Kliniske Kvalitetsdatabaser.

2.2 Longitudinel registrering

Patienterne registreres i databasen i forbindelse med iværksættelse af den biologiske behandling ved udfyldelse af et "startskema" (se bilag 1). Her registreres patientens stamdata (diagnose, sygdomsvarighed, tidligere medicinske behandlinger for leddegigt m.m.). Så længe den biologiske behandling fortsætter, registreres patientens sygdomsaktivitet, behandlingseffekt, bivirkninger til behandlingen m.m. løbende ved udfyldelse af et "generel skema" (se bilag 2) ved

hver lægekontrol i det første år, derefter halv- eller helårligt, samt ved ophør.

Ved seponering (ophør) af behandlingen udfyldes et "stopskema" (se bilag 3) med dato og årsag til ophør. I efteråret 2005 påbegyndtes on-line registrering af patientdata i et pilotprojekt. Figur 1 viser den såkaldte patienttavle, der giver lægen og patienten overblik over behandlingsforløbet.

	A 10jun 2003	B 10jul 2003	C 07sep 2003	D 03sep 2003	E 07sep 2003	F 13jan 2004	G 11mar 2004	H 12jun 2004	I 07sep 2004	J 12nov 2004	K 04jan 2005	L 07mar 2005	M 10jun 2005	N 02nov 2005
1. HAQ	1.625	1.375	1.125	0.75	0.75	0.875	1.0	0.625	0.625	0.875	0.875	0.75	0.75	0.5
2. Smerte	79	50	24	9	14	30	36	20	24	31	24	34	11	35
3. Træthed														
4. Patient global	78	55	29	5	9	21	33	20	18	29	23	31	22	35
5. Høvede led	12	9	7	2	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
6. Øvrige led	14	2	2	4	3	1	1	1	0	0	0	3	0	0
7. Behandler global	80	30	30	20	12	12	10	14	0	0	0	5	0	7
8. CRP	20	8	8	8	8	48	8	8	8	8	8	8	8	8
9. Røntgen (erosiv/progression)														
10. Reserve														
11. DAS28(crp)	4.2	4.2	3.7	3.3	3.3	3.5	2.9	2.9	2.8	2.8	2.7	2.7	2.6	2.5
12. Analgetika														
13. NSAID/COX2														
14. Prednisolon p.o.	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	5.0
15. Gtyksteroid i.a.														
16. Gtyksteroid i.m.														
17. Gtyksteroid i.v.														
18. Biologisk præparat	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE	ETANE
19. Biologisk præparat dosis														
20. Måneder i behandling	0	1	2	3	4	7	9	12	15	17	19	21	25	29
21. Metotrexat(mpluge)	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5						
22. Reserve														
23. Reserve														
24. Reserve														
25. Reserve														

Figur 1. Patienttavle i DANBIO-online. Patientens sygdom følges over tid. Rød markerer svært aktiv sygdom. Gul: Moderat aktiv sygdom. Grøn: Let sygdomsaktivitet.

2.3 Dækningsgrad og datakvalitet

2.3.1 Dækningsgrad

Databasens dækningsgrad er opgjort flere gange. I 2002 blev dækningsgraden opgjort på tre forskellige måder:

1. Rundspørge til afdelingerne om antal patienter i biologisk behandling
2. Beregning af antal patienter i biologisk behandling på baggrund af salgstal fra firmaerne
3. Gigtforeningens oplysninger fra en spørgeskemaundersøgelse hos medlemmerne om antal patienter i biologisk behandling.

På baggrund af disse tre opgørelser sammenholdt med antal patienter registreret i databasen blev dækningsgraden opgjort til at være 80-90% (1).

I marts 2006 blev dækningsgraden opgjort ved skriftlig henvendelse til alle landets reumatologiske afdelinger om at oplyse antal patienter i biologisk behandling pr. 1. marts 2006. De indsamlede oplysninger blev sammenholdt med antal patienter registreret i databasen pr. 1. marts 2006. Dækningsgraden for de enkelte afdelinger og for landet som helhed fremgår af Tabel 1.

Tabel 1. Dækningsgrad for de enkelte afdelinger og for landet som helhed pr. 1. marts 2006.

Sygehus	Amt	Dækningsgrad
Bispebjerg (1309)	H:S	100%
Esbjerg (5501)	Ribe Amt	89%
Frederiksberg (1401)	H:S	100%
Gentofte (1501)	Københavns Amt	89%
Glostrup (1502)	Københavns Amt	100%
Gråsten (5007)	Sønderjyllands Amt	100%
Herlev (1516)	Københavns Amt	100%
Hjørring (8003)	Nordjyllands Amt	97%
Holbæk (3001)	Vestsjællands Amt	100%
Holstebro (6501)	Ringkjøbing Amt	89%
Horsens (6006)	Vejle Amt	100%
Hvidovre (1330)	H:S	94%
Hørsholm (2000)	Frederiksborg Amt	100%
Kolding (6007)	Vejle Amt	35%
Næstved/Nykøbing Falster (3501/3502)	Storstrøms Amt	12%
Odense (4202)	Fyns Amt	94%
Randers (7005)	Århus Amt	96%
Rigshospitalet (1301)	H:S	92%
Roskilde/Køge (2501/2502)	Roskilde Amt	45%
Silkeborg(7002)	Århus Amt	91%
Slagelse (3002)	Vestsjællands Amt	100%
Svendborg/Fåborg(4201)	Fyns Amt	100%
Vejle (6008)	Vejle Amt	100%
Viborg (7601)	Viborg Amt	96%
Ålborg (8001)	Nordjyllands Amt	91%
Århus (7003)	Århus Amt	100%
Hele landet		91%

Kommentar:

For langt de fleste afdelinger er dækningsgraden tilfredsstillende ($\geq 90\%$). Enkelte afdelinger mangler at etablere gode rutiner for registrering, f.eks. på grund af mangel på speciallæger. I Kolding er registreringen vanskeliggjort af nedskæringer og sygdom. I Næstved har man afventet at databasen går online. Roskilde/Køge har udarbejdet en plan for at forbedre indberetningen. I Ålborg har indsendelse af et større antal skemaer umiddelbart efter 1. maj medført, at en del patientforløb ikke er nået at komme med i rapporten, disse vil blive medtaget i næste årsrapport.

2.3.2 Datakvalitet

Datakvaliteten blev vurderet ved stikprøvekontrol af 20 sæt skemaer, der blev gennemgået for overensstemmelse mellem skemaet og databasens data. Fejlprocenten var 0.45%, hvilket blev fundet at være tilfredsstillende (1).

2.3.3 Komplethed

For hver patient er optalt andel af udfyldte registreringspunkter i de modtagne skemaer. Komplethedsgraden er herefter opgjort som et gennemsnit for den samlede patientgruppe på afdelingen. Komplethedsgraden er opgjort til at være 83-100%.

2.4 Procedure ved fejl

Modtagne skemaer gennemgås, fejlrettes og indscannes efterhånden som de modtages i database-sekretariatet. I forbindelse med indscanning rettes skannerfejl, CPR-nummer fejl og andre åbenbare fejl. Startskema, generel skemaer og stopskemaer sammenholdes for at sikre korrekte behandlingsforløb. Databasen gennemgås for logiske fejl. En del af de logiske fejl kan rettes umiddelbart (fejl i årstal, manglende

krydser udfor tekst, konvertering af klare kommentarer til markering i skema m.m.) mens resten løses i samarbejde med afdelingen ved udsendelse af queries. I 2006 kan afdelingerne endvidere selv fejlrette via danbio-online.

2.5 Statistiske analyser

De indikatorer, som Dansk Reumatologisk Selskab har udvalgt, præsenteres som tabel eller figur med angivelse af procentsatser for målopfyldelse. Sammenligninger af afdelingerne er vist som andelen, der opfylder indikatoren for hver afdeling. Sammenligningerne er ujusterede. Det vil sige, at der ikke er taget hensyn til afdelingernes forskellige patientsammensætning. Det skyldes, at databasen ikke indeholder oplysninger om f.eks. andre sygdomme, livsstil og tilknytning

til arbejdsmarkedet. I de fleste sammenhænge kan forskellene mellem indikatormålingerne på afdelinger skyldes forskelle i patientsammensætningen, hvorfor sammenligninger på tværs af afdelinger skal foretages med varsomhed. Amtsoplysninger er opgjort per 100.000 indbyggere. Afdelinger med et meget lille antal patienter kan falde påfaldende ud alene på grund af tilfældigheder. Der er ikke korrigeret for patienter, der behandles uden for eget optageområde.

2.6 Open-source IT-løsning

DANBIOs IT-løsning består af:

- En lokal pc-løsning for indscanning, validering, lagring af papirskemaer
- En landsdækkende webbaseret løsning:
www.danbio-online.dk

PC-løsningen er baseret på Cardiff TELEform i kombination med Microsoft Access integreret med et digitalt arkiv i Apache, php, MySQL (www.apachefriends.org), hvor de scannede skemaer lagres.

www.danbio-online.dk anvender Linux og FreeBSD som serverplatform. Den kliniske patientdatabase er udviklet i zope, plone (www.plone.org) i kombination med R (www.r-project.org), MySQL (www.mysql.org) og Mondrian (www.mondrian.sourceforge.net).

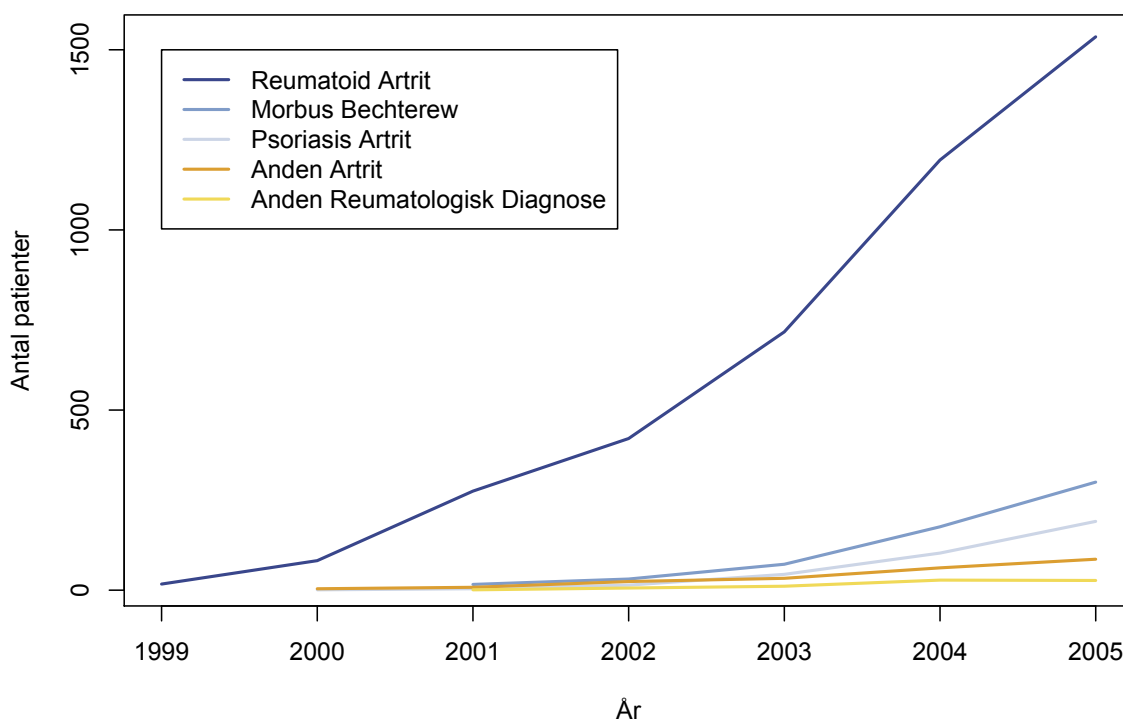
Bortset fra TELEform og Microsoft Access er alle anvendte programmer og foretagne tilpasninger Open-source, hvilket indebærer, at de bliver genanvendt i andre projekter – bl.a. inden for sundhedsområdet uden licensbetaling.

DANBIOs IT-plattform er gennemgået af Kompetencecenter Øst i henhold til de opstillede basiskrav for landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser. På baggrund heraf er databasens IT-plattform herefter godkendt af Amtsrådsforeningen.



Kapitel 3: Status for behandling af kronisk leddegigt med biologiske lægemidler i Danmark

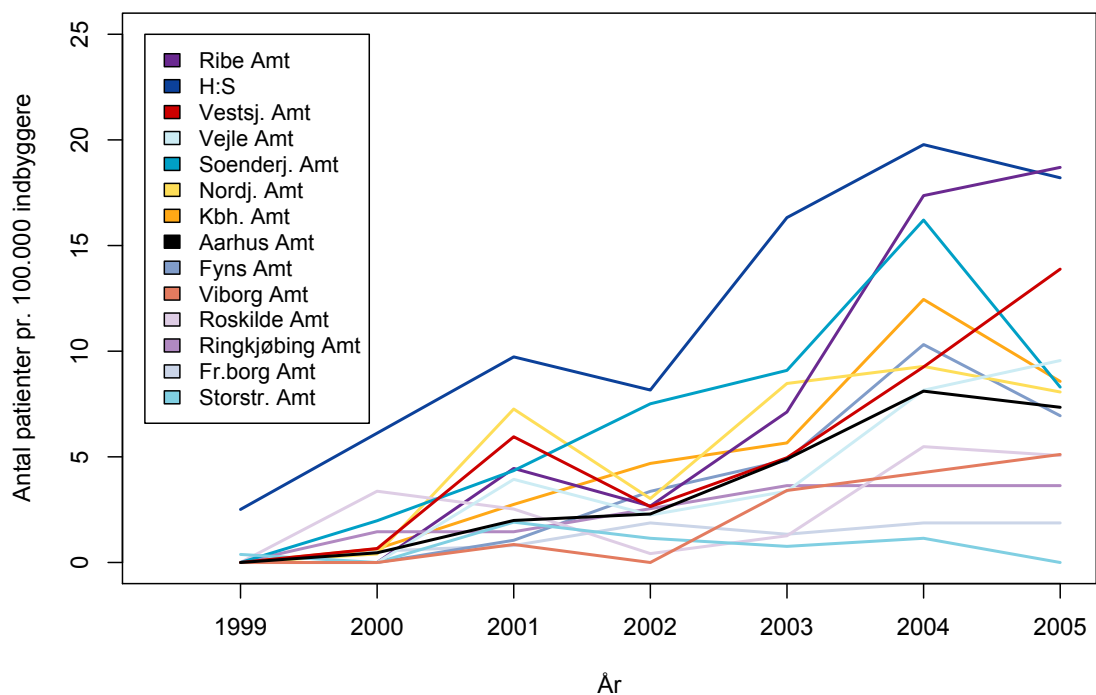
3.1 Antal patienter i behandling



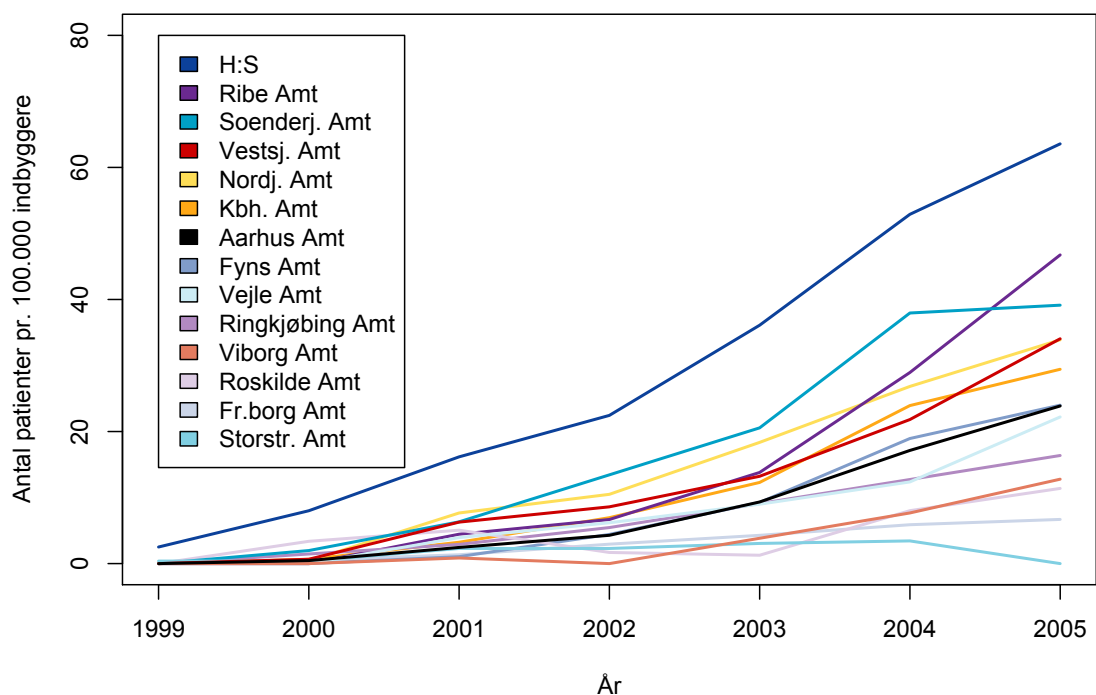
Figur 2. Antal reumatologiske patienter i behandling med biologiske præparater 1999-2005.

Kommentar:

- Antallet af patienter i reumatologisk behandling med biologiske præparater er steget gennem de godt 5 år, hvor databasen har registreret patientforløb.
- Ved udgangen af 2005 var 1390 patienter med kronisk leddegigt (reumatoid artrit, RA) i behandling med biologiske lægemidler, og tilføjes de øvrige diagnoser var i alt 2039 patienter i behandling. Til sammenligning har 1813 leddegigt-patienter (med i alt 2570 behandlingsforløb) været i behandling i kortere eller længere perioder fra 1999 til 2005.
- Initialt havde næsten alle patienter diagnosen kronisk leddegigt, men fra 2001 udgør patienter med andre reumatologiske diagnoser (som f.eks. morbus Bechterew og psoriasisgigt) en stigende andel.



Figur 3. Antal igangsatte behandlingsserier 1999-2005. Tal for H:S inkluderer også Bornholms Amt. Bemærk, at farvekodernes rækkefølge svarer til tallerne fra 2005 oppefra og ned.



Figur 4. Antal igangværende behandlingsforløb for patienter med kronisk leddegigt.

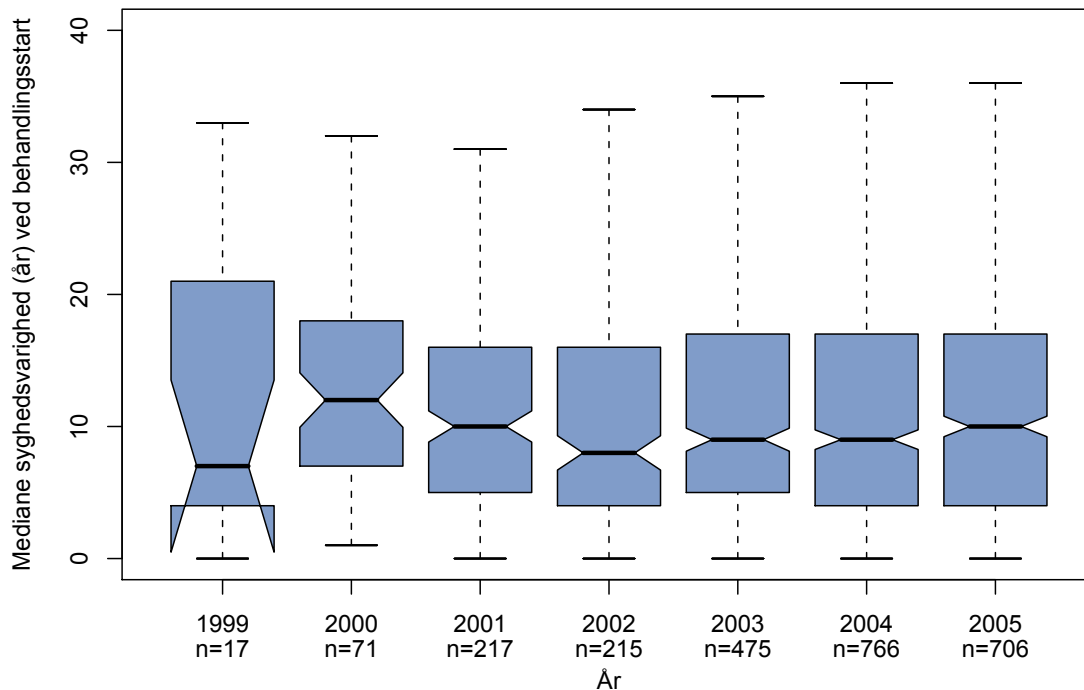
Kommentar:

Der er betydelige regionale forskelle i antallet af patienter i biologisk behandling. Der er flere mulige forklaringer herpå:

- Der er mangel på speciallæger i yderamterne.
- De økonomiske rammer varierer mellem amterne.
- Patienterne er registreret i det amt, hvor de modtager behandling, ikke i bopælsamtet. Amter, som har mange udenamts-patienter i behandling vil derfor være overrepræsenteret i opgørelsen.

Endelig er der ikke korrigeret for forskelle i alderssammensætningen i amterne.

3.2 Sygdomsvarighed ved behandlingsstart



Figur 5. Sygdomsvarighed ved behandlingsstart 1999-2005.

Hvordan fortolkes et box-plot med whiskers?

Et boxplot viser median (=50%) (det sorte "bælte") og 25/75 percentiler (toppen og bunden af den farvede boks). De stiplede linier - kaldet "whiskers" - viser spredningen af data. "Taljen" (det indsnævrede område) omkring "bæltet" viser, hvor sikkert medianen er bestemt.

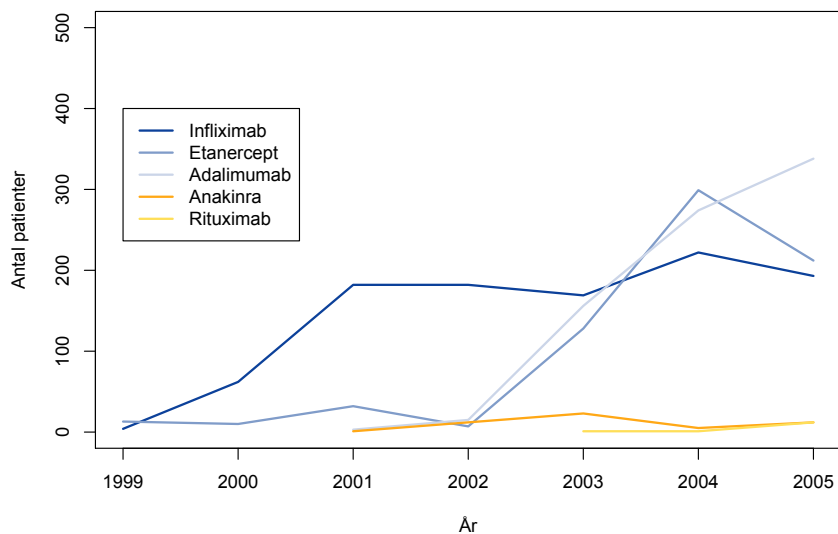
Hvis man sammenligner to år indbyrdes, og taljerne ikke overlapper hinanden, er medianerne signifikant forskellige med 95% sandsynlighed, dvs. man kan antage, at der er forskel på de to år.

Figuren viser sygdomsvarigheden ved behandlingsstart for hele landet, dvs. hvor mange år, der er gået fra patienten fik stillet diagnosen kronisk leddegigt og til patienten sættes i den første biologiske behandling.

Kommentar:

- Der var et lille fald fra 2000 til 2002. Sygdomsvarigheden ved behandlingsstart må dog samlet vurderes som konstant i perioden fra 2000 til 2005.
 - Halvdelen af patienterne har haft sygdommen i ca. 10 år, før de bliver sat i biologisk behandling. Dette afspejler formentlig flere forhold:
 - Der er fortsat en stor gruppe af patienter med langvarig sygdom, som viser sig at have så aktiv og alvorlig sygdom, at biologisk behandling er indiceret.
 - Lægerne følger retningslinjerne om at afprøve konventionel behandling først.
- Forholdene er nærmere beskrevet i en publikation (2).

3.3 Fordeling på præparater

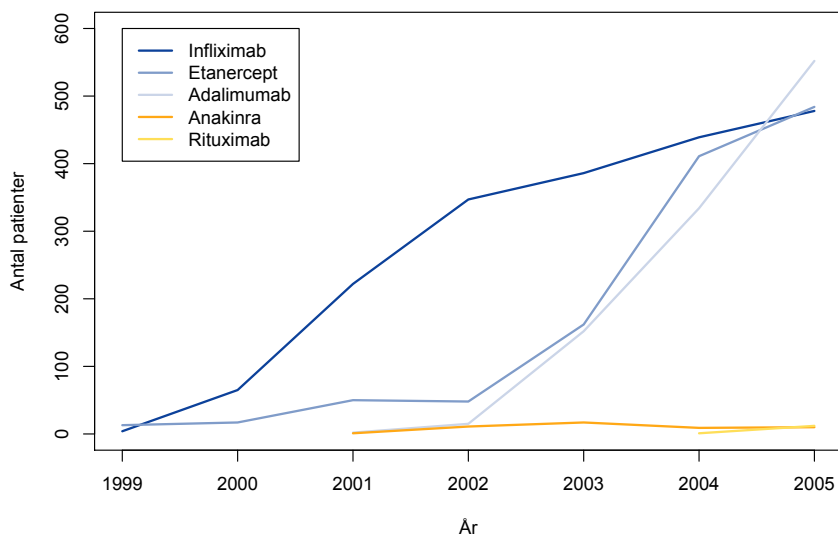


Figur 6. Antal påbegyndte behandlinger år for år i hele landet for patienter med kronisk leddegigt fordelt på præparater. Patienter, der har skiftet fra eet biologisk præparat til et andet figurerer to gange.

Kommentar:

Anvendelsen af de forskellige biologiske præparater afspejler:

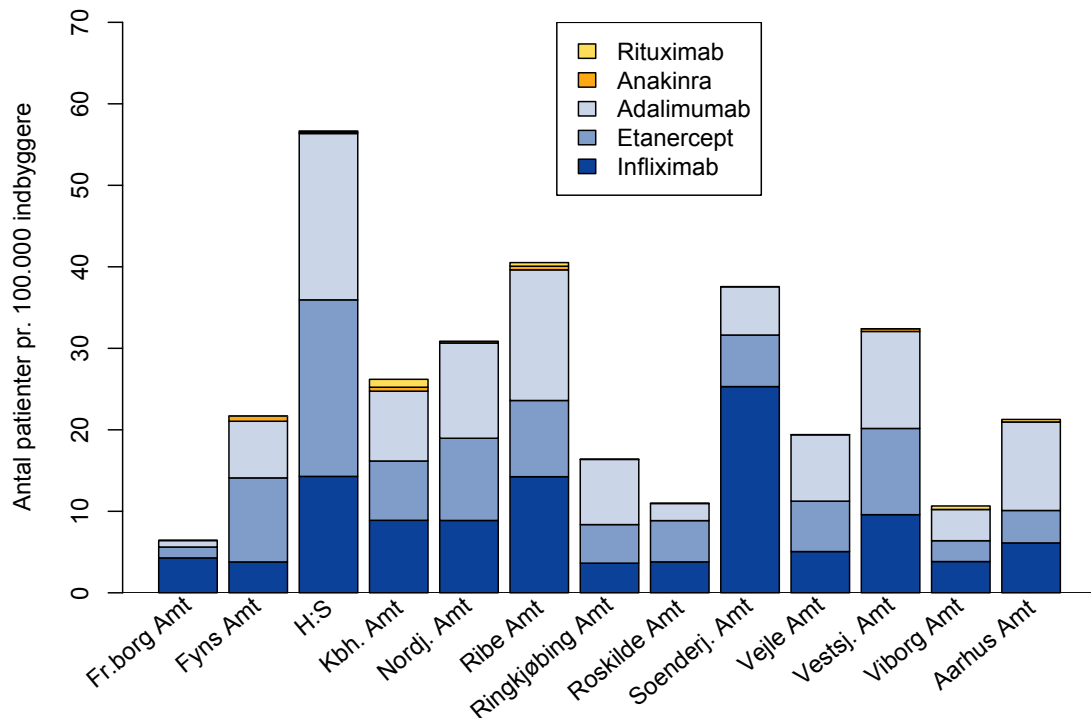
- Hvornår de biologiske præparater er blevet markedsført.
- Hvornår de er blevet tilgængelige for patientbehandling i Danmark.
- Anakinra og rituximab har få behandlingsserier, sidstnævnte er således endnu ikke godkendt under indikationen kronisk leddegigt.



Figur 7. Antal igangværende behandlinger af patienter med kronisk leddegigt fordelt på biologiske præparater, 1999-2005.

Kommentar:

I 2005 er anvendelsen af de tre TNF- α hæmmende behandlinger tilnærmelsesvis fordelt med 1/3 for hvert af præparaterne adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel) og infliximab (Remicade).



Figur 8. Antal igangværende behandlinger af RA patienter per 31. december 2005 fordelt på præparater og amter. H:S omfatter også Bornholms Amt.

Kommentar:

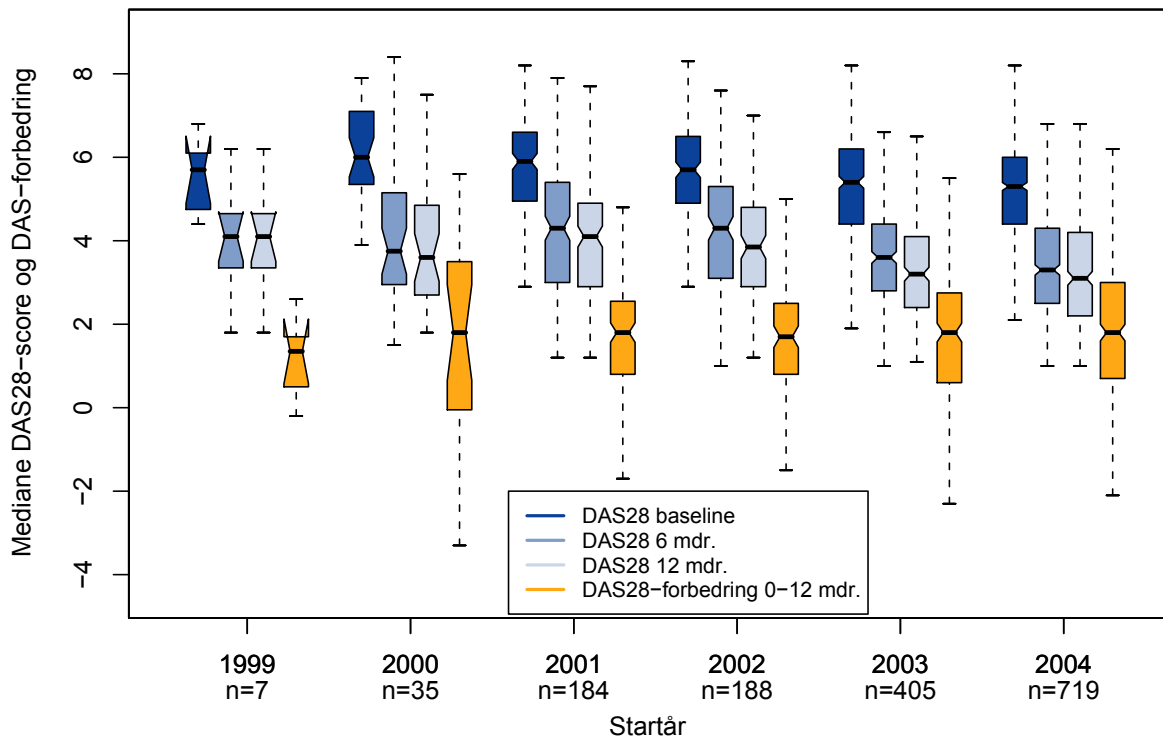
Forskellene amterne imellem kan delvist forklares ud fra:

- At der foreligger en prioriteret rækkefølge for valg af biologisk præparat i visse amter (Sønderjylland, H:S).

Andre årsager til forskelle kan være:

- Forskellig tilbøjelighed til at skifte fra eet biologisk præparat til et andet versus øge dosis af det valgte præparat.
- Projektpatienter kan også påvirke præparatvalg.
- Patienterne er registreret i det amt, hvor de modtager behandling, ikke i bopælsamtet. Amter, som har mange udenamtsspatienter i behandling vil derfor være overrepræsenteret i opgørelsen. Der er ingen registreringer fra Storstrøms Amt i 2005, se pkt. 2.3.1 for forklaring herpå.

3.4 Sygdomsaktivitet og forbedring gennem et års behandling



Figur 9. Sygdomsaktivitet (DAS28 score) ved behandlingsstart, efter 6 og 12 måneders behandling samt forbedring i DAS28 score efter 12 måneders behandling for RA patienter.

Kommentar:

- Det er leddegiigt patienter med høj sygdomsaktivitet, der sættes i biologisk behandling, idet DAS28 score ved behandlingsstart er mere end 5.1, som er grænsen for svær sygdomsaktivitet.
- Efter 6 og 12 måneders behandling er DAS28 scoren signifikant forbedret i forhold til behandlingsstart og ligger omkring 3.
- DAS28-forbedring efter et års behandling ligger fra år til år konstant på ca. 2 enheder. Det betyder, at selv om DAS28 scoren ved behandlingsstart er svagt faldende fra 2001 til 2005, så er behandlingsresponsen uændret højt.



Kapitel 4: Indikatormålinger

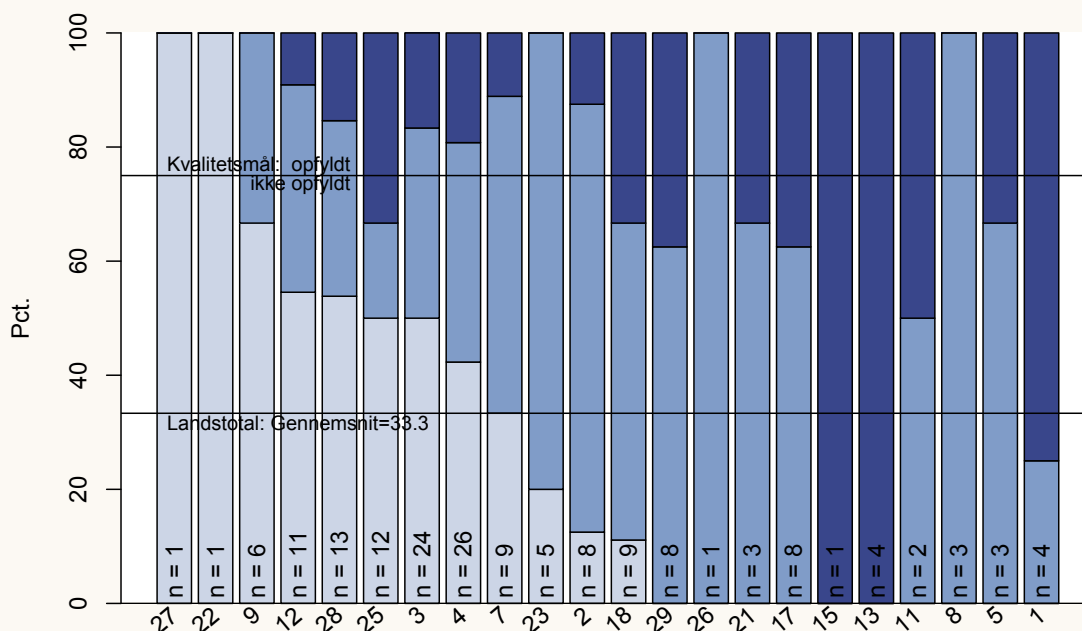
4.1 Indikator 1: Varighed fra symptomdebut til første kontakt med reumatologisk speciallæge

Kvalitetsmål: Mere end 90% ses indenfor 3 måneder.

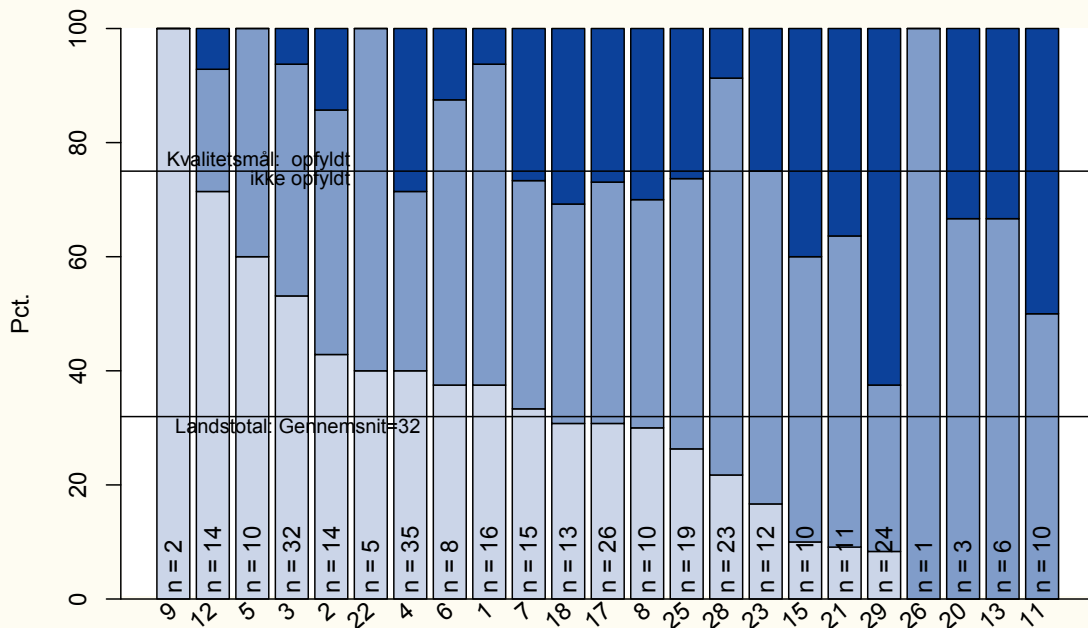
Kommentar:

Databasen registrerer ikke oplysninger om symptomdebut og første kontakt til reumatologisk speciallæge. Da ventetid overvåges i forvejen i flere, amtslige registre, vil styregruppen ikke foretage sig yderligere.

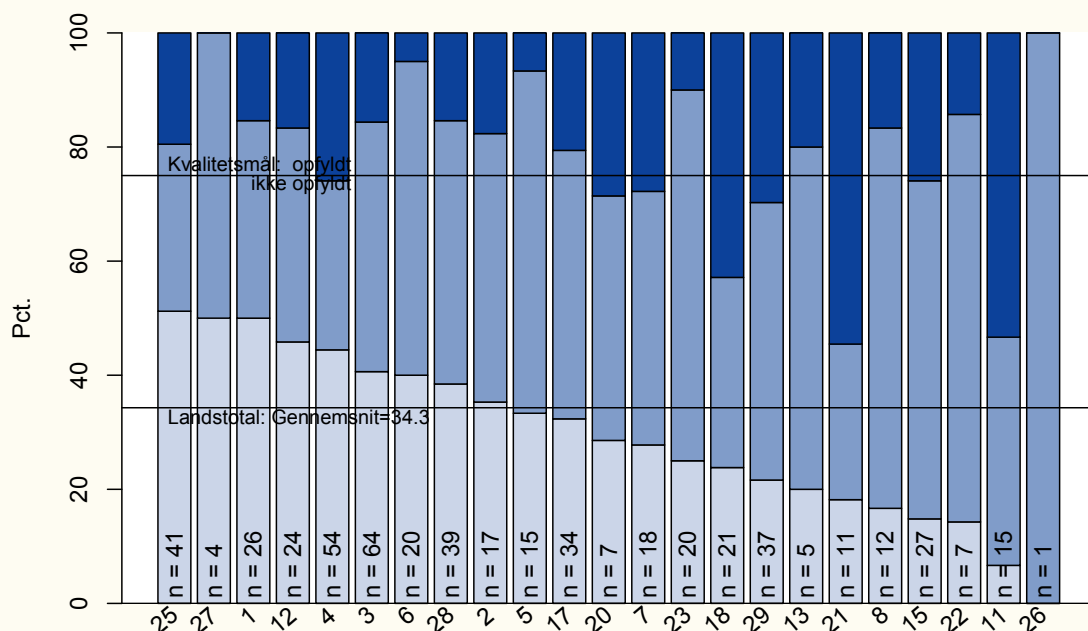
4.2 Indikator 2: Inflammatorisk aktivitet (DAS28)



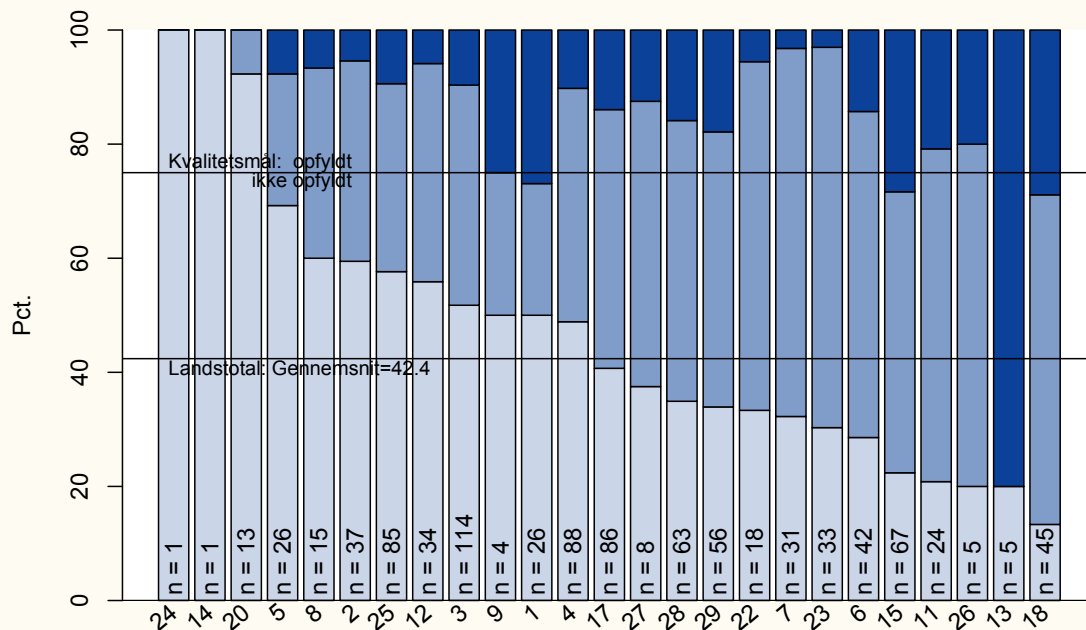
Figur 10A. Sygdomsaktivitet (DAS28) ved seneste besøg i 2001. Mørkeblå: Patienter med svær sygdomsaktivitet (DAS28>5.1). Mellemlå: Moderat sygdomsaktivitet. Lyseblå: Let sygdomsaktivitet (DAS28<3.2). Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.



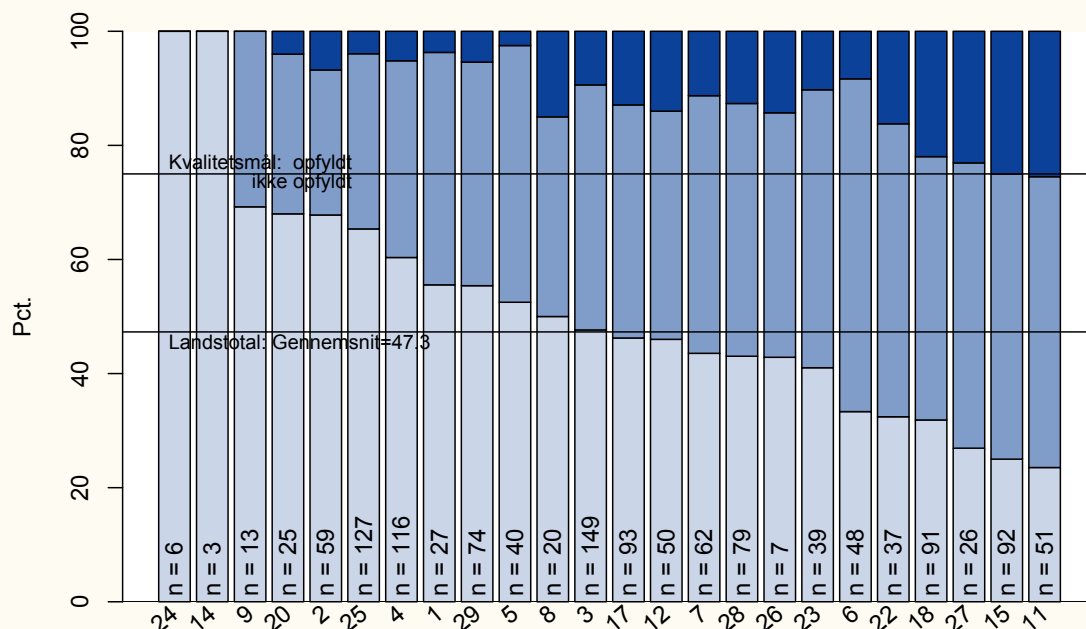
Figur 10B. Sygdomsaktivitet (DAS28) ved seneste besøg i 2002. Mørkeblå: Patienter med svær sygdomsaktivitet (DAS28>5.1). Mellemlå: Moderat sygdomsaktivitet. Lyseblå: Let sygdomsaktivitet (DAS28<3.2). Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.



Figur 10C. Sygdomsaktivitet (DAS28) ved seneste besøg i 2003. Mørkeblå: Patienter med svær sygdomsaktivitet (DAS28>5.1). Mellemlå: Moderat sygdomsaktivitet. Lyseblå: Let sygdomsaktivitet (DAS28<3.2). Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.



Figur 10D. Sygdomsaktivitet (DAS28) ved seneste besøg i 2004. Mørkeblå: Patienter med svær sygdomsaktivitet (DAS28>5.1). Mellemlå: Moderat sygdomsaktivitet. Lyseblå: Let sygdomsaktivitet (DAS28<3.2). Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.



Figur 10E. Sygdomsaktivitet (DAS28) ved seneste besøg i 2005. Mørkeblå: Patienter med svær sygdomsaktivitet (DAS28>5.1). Mellemlå: Moderat sygdomsaktivitet. Lyseblå: Let sygdomsaktivitet (DAS28<3.2). Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.

Kommentar:

Figur 10A til 10E viser graden af sygdomskontrol opgjort år for år. Baseret på data fra det senest registrerede besøg opfylder i praksis ingen afdelinger dette kvalitetsmål. De to afdelinger, som opfylder målet, har et meget lille antal patienter. På den anden side ses det, at andelen af patienter med DAS28-4(crp) < 3.2 er steget fra 33.3% i 2001 til 47.3% i 2005. På baggrund heraf findes det foreliggende resultat at være tilfredsstillende. Årsagen til den manglende opfyldelse kan bl.a. forklares med, at:

- De leddegigtpatienter, der registreres i databasen er dem, der har alvorligst sygdom. Disse patienter er vanskeligere at kontrollere end patienter med lettere sygdom (og hvor der ikke er behov for biologisk behandling).
- Ca. 15% af patienterne har svær sygdomsaktivitet. Patienter, der pauserer med behandling pga. graviditet, operation, infektion osv. vil ofte have større sygdomsaktivitet og indgår også i opgørelsen.
- Ligeledes kan i øvrigt velbehandlede patienter have forbigående sygdomsaktivitet.

Stor variation afdelingerne imellem kan skyldes:

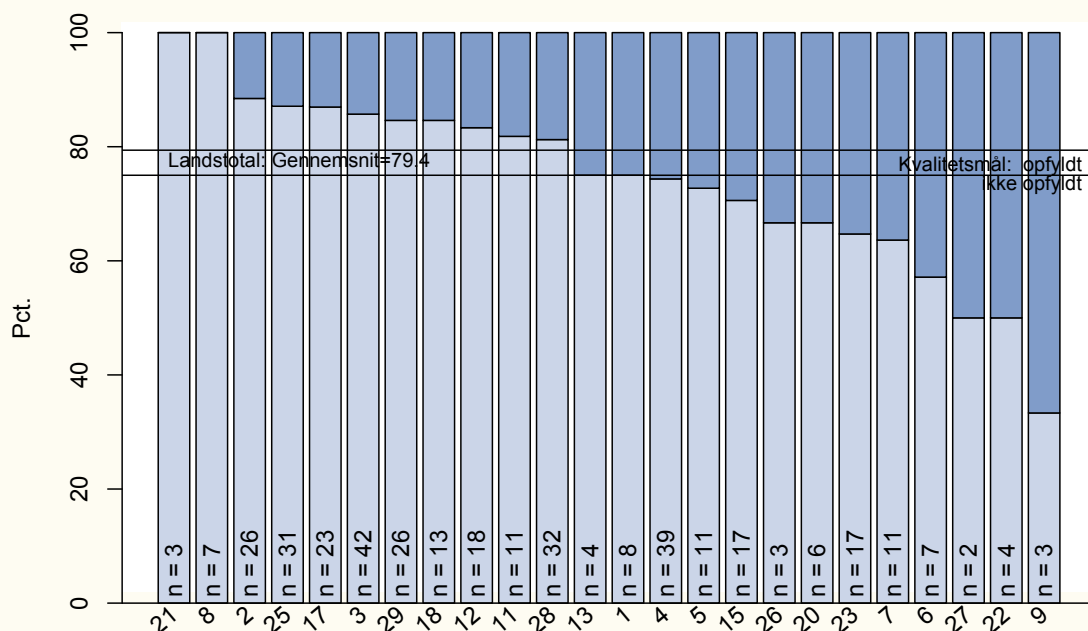
- Patientsammensætningen (basis- versus universitetsafdelinger)
- Valg af biologisk præparat. Sygdomsaktiviteten hos patienter i infliximab-behandling bliver typisk bestemt lige før ny infusion, dvs. på det tidspunkt, hvor medicin-effekten er lavest.
- Det forhold, at nogle afdelinger rapporterer 1-2 gange årligt, og andre hver 2.-3. måned samt at nogle afdelinger har meget få patienter i behandling.
- Afdelingernes forskellige brug af supplerende binyrebarkhormon, som bidrager til at bringe sygdommen under kontrol, men har bivirkninger ved længere tids brug.
- Det er også muligt, at forskelle mellem afdelingerne med hensyn til dosering af medicinen methotrexate, som typisk gives sammen med de biologiske præparater, kan bidrage.

Disse forhold er data ikke korrigeret for.

Temaet er i øvrigt omtalt i en publikation (3).

4.3 Indikator 3: Funktionsevne (HAQ-score)

Kvalitetsmål: Minimum 75% skal have uændret eller forbedret HAQ-score over en 2 års periode.



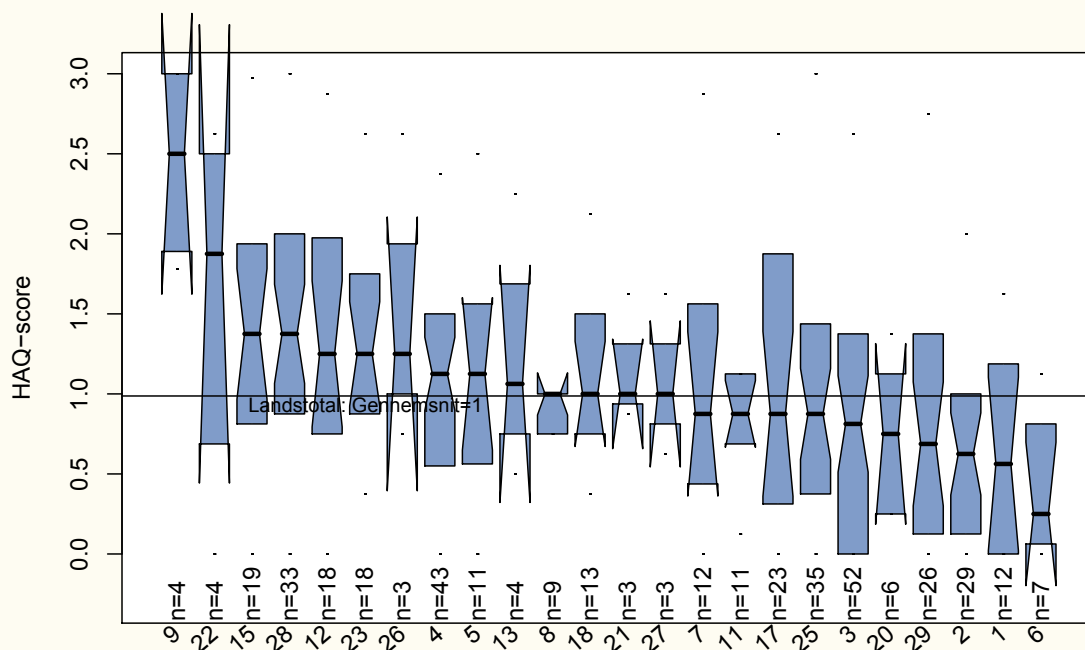
Figur 11. Patientens funktionsevne (HAQ score) ved seneste besøg for patienter, der har været i behandling i minimum to år. Mellemlå: Patienter med forværret funktionsevne siden behandlingsstart. Lyseblå: Patienter med uændret eller forbedret funktionsevne. Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.

Kommentar:

- 14 ud af 24 afdelinger opfylder kvalitetsmålet. For de resterende afdelinger er antallet af patienter lavt, hvilket øger usikkerheden på data. Antallet af patienter er lavt, fordi mange afdelinger først er kommet i gang med systematiske registreringer inden for de sidste to år.
- Et andet forhold af betydning er, at HAQ score udregnes forskelligt, idet nogle afdelinger foretager korrektion for anvendelse af hjælpemidler. Dette kan bidrage til de store variationer, der ses afdelingerne imellem.
- HAQ score er alene baseret på patientens egen vurdering. Der kan være kulturelle, alders- og sygdomsvarigheds-mæssige forskelle mellem landsdelene.

Raske mennesker har en HAQ score på 0, stigende til 0.5 hos ældre raske.

Baseret på data fra det senest registrerede besøg hos patienter, der har været i behandling i mindst to år, findes kvalitetsmålet at være opfyldt på landsplan og for godt halvdelen af hospitalsafdelingerne.



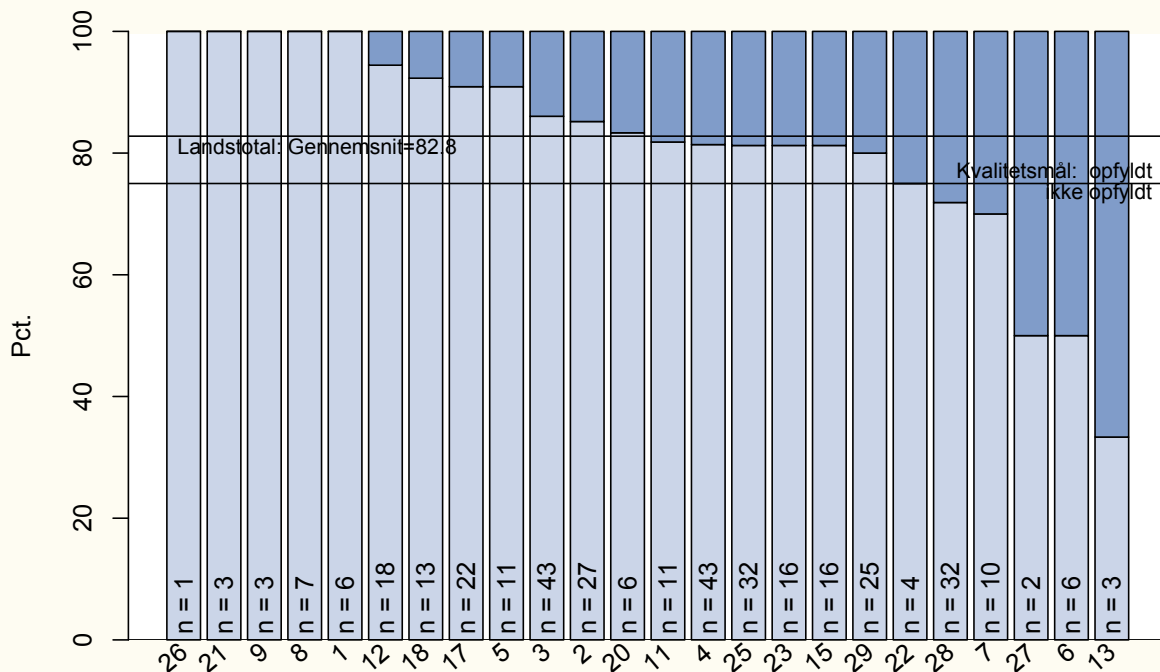
Figur 12. Funktionsevne (HAQ-score) ved det seneste besøg for patienter, der har været i behandling i mindst to år. Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.

Kommentar:

Variationen mellem afdelingerne kan tilskrives tilfældigheder, idet kun to afdelinger afviger signifikant fra landsgennemsnittet.

4.4 Indikator 4: Helbredsrelateret livskvalitet (VAS global og RAQoL)

Kvalitetsmål: 75% skal have uændret eller forbedret livskvalitet over en 2 års periode.

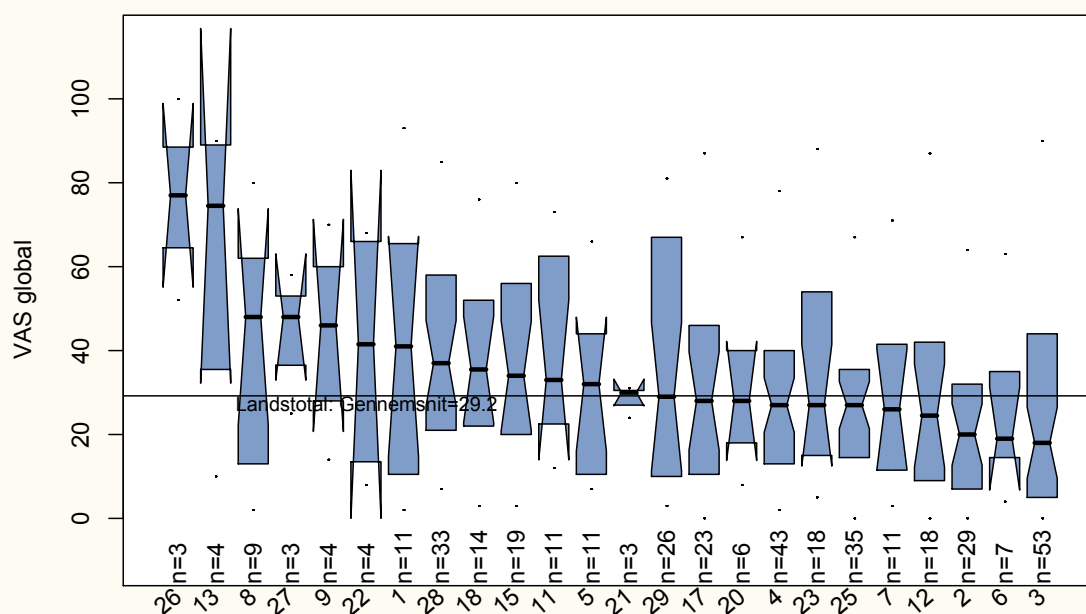


Figur 13. Helbredsrelateret livskvalitet (VAS global) ved seneste besøg for patienter, der har været i behandling i minimum to år. Mellemlå: Patienter med forværret livskvalitet siden behandlingsstart. Lyseblå: Patienter med uændret eller forbedret livskvalitet. Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.

Kommentar:

Kvalitetsmålet for VAS-global er opfyldt på landsplan og for næsten alle afdelinger. Det betyder, at 83% af patienterne oplever, at de har uændret eller bedre livskvalitet end ved start på behandlingen.

Livskvalitet vurderet ud fra RAQoL registreres endnu ikke i DANBIO.



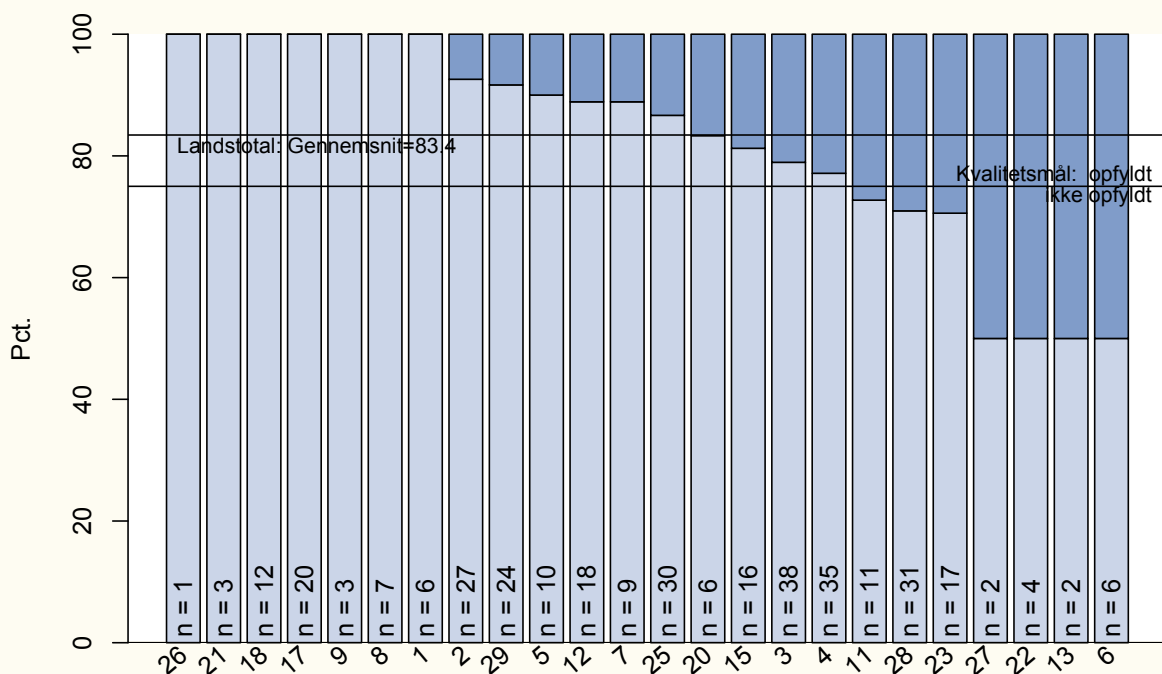
Figur 14. Helbredsrelateret livskvalitet (VAS global) ved det seneste besøg for patienter, der har været i behandling i mindst to år. Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.

Kommentar:

Scoren er lav til moderat, 29 mm på en skala fra 0 til 100. Variationen mellem afdelingerne kan tilskrives tilfældigheder, idet kun 3 afdelinger afviger signifikant fra landsgennemsnittet.

4.5 Indikator 5: Smerter

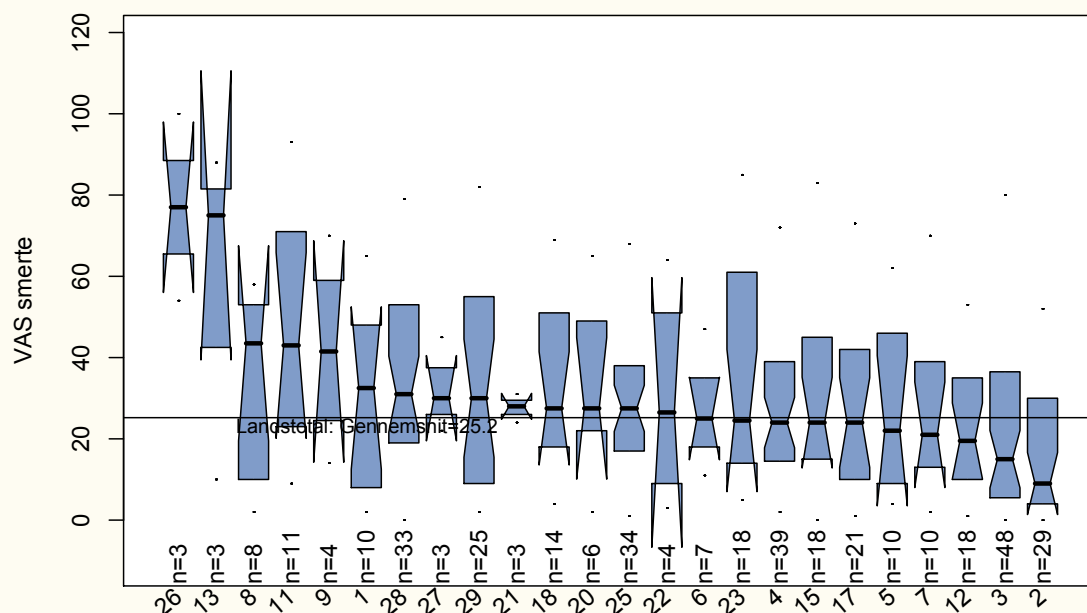
Kvalitetsmål: 75% skal have uændret eller forbedret VAS-smerte over en 2 års periode.



Figur 15. Smerte score ved seneste besøg hos patienter, der har været i behandling i minimum to år. Mellemlå: Patienter med flere smerter siden behandlingsstart. Lyseblå: Patienter med uændrede eller færre smerter. Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.

Kommentar:

Kvalitetsmålet for smertelindring er opfyldt på landsplan og for næsten alle afdelinger. Det betyder, at 83% af patienterne oplever, at de har uændrede eller færre smerter end ved start på behandlingen.



Figur 16. Smerte score ved det seneste besøg for patienter, der har været i behandling i mindst to år. Hver søjle repræsenterer en afdeling, som er anonymiseret med en talkode, der er den samme gennem hele rapporten. For hver afdeling angiver "n" antal patienter i søjlen.

Kommentar:

Den gennemsnitlige smerte score er lav, 25 mm på en skala fra 0 til 100, hvilket afspejler, at patienterne har få smerter under behandling med de biologiske lægemidler. Variationen mellem afdelingerne kan tilskrives tilfældigheder, idet kun to afdelinger afviger signifikant fra landsgennemsnittet.

4.6 Indikator 6: Erhvervsevne

Kvalitetsmål: Mindre end 10% af erhvervsaktive under 60 år overgår til førtidspension pga sygdommen over en fem-årig periode.

Kommentar:

Oplysninger om førtidspension registreres aktuelt ikke i databasen. I løbet af 2006 og 2007 etableres mulighed hertil i danbio-online.

4.7 Indikator 7: Sygdomsmodificerende behandling af leddegigt

Kvalitetsmål: 96% af patienter med DAS28-score > 3.2 skal være i sygdomsmodificerende behandling.

Kommentar:

Denne indikator kan ikke aktuelt anvendes meningsfuldt på databasens data, da der aktuelt kun registreres patienter, som er i behandling (og for hvem 100 procent således er i behandling). Indikatoren vil blive appliceret, når databasen også indeholder ikke-biologiske patientforløb.

4.8 Indikator 8: Bivirkninger

Kvalitetsmål: Bivirkninger til biologisk behandling registreres (type, konsekvens, alvorlig/ikke alvorlig).

Forklaring til Tabel 2.

Nummer:

- 1: Resulterede i død
- 2: Var livstruende
- 3: Resulterede i vedvarende eller betydelig invaliditet/uarbejdsdygtighed
- 4: Medførte hospitalisering
- 5: Medførte cancer
- 6: Opstod som følge af en overdosis
- 7: Blev antaget at medføre betydelige risici

Relation:

- 1: Definitiv
- 2: Sandsynlig
- 3: Mulig

Tabel 2. Alvorlige bivirkninger, som af den behandlende reumatolog blev vurderet at være relateret til behandlingen.

Præparat	Type alvorlig bivirkning	Nummer	Relation	Varighed (dage)	Beh. varighed (uger)
Infliximab	abces		3		27
Infliximab	abscederende peridivertikulit	1	3	77	132
Infliximab	allergi mod remicade	7	2	11	6
Infliximab	allergisk chok		2	0	24
Etanercept	allergisk reaktion		1	0	0
Infliximab	allergisk reaktion		1		5
Infliximab	allergisk reaktion		2		132
Infliximab	allergisk reaktion ved infusion		1		22
Infliximab	allergisk reaktion ved infusion		1	1	2
Infliximab	allergisk reaktion ved infusion		1	1	6
Infliximab	allergisk reaktion ved infusion		1	1	62
Infliximab	allergisk reaktion ved infusion		1	1	102
Infliximab	allergisk reaktion ved infusion	7	1	15	23
Infliximab	allergisk reaktion ved infusion		2		22
Infliximab	almen utilpashed		3	1	31
Infliximab	anafylaksi		1	1	13
Infliximab	anafylaktisk reaktion		1		8
Infliximab	anafylaktisk reaktion		1	1	2
Infliximab	anafylaktisk reaktion		1	1	6
Infliximab	anafylaktisk reaktion		1	1	14
Infliximab	anafylaktisk reaktion		1	1	20
Infliximab	anafylaktisk reaktion		1	1	54
Infliximab	anafylaktisk reaktion		1	1	145
Infliximab	anafylaktisk reaktion		2	0	22
Infliximab	anafylaktisk reaktion	7	2	1	6
Etanercept	angioneurotisk ødem	4	3	1	1
Infliximab	arrythmia	4	3	1	14
Infliximab	atrieflimren	4	3	1	23
Infliximab	bakteriel mastit	7	2	15	6
Etanercept	bilateral uveit		3		9
Adalimumab	c recti cum metastasibus ad hepar		3		65
Adalimumab	cancer pancreatis	1	3		25
Adalimumab	cancer recti		3	74	61
Adalimumab	carcinoma basocellularis cutis	5	3	0	4
Etanercept	cholecystitis	4	2	51	20
Infliximab	cmv infektion og uvi		3		6
Anakinra	cns demyeliniserende lidelse	4	2	8	14
Adalimumab	colisepsis	2	2		0
Infliximab	cystitis acuta		2	16	148
Infliximab	depressio mentis		3	34	16
Etanercept	diarre		2	1	2
Infliximab	diarre	4	2	7	2
Adalimumab	diverticulitis	4	3	10	63
Infliximab	dyspnø		1	0	84
Infliximab	dyspnø		1	1	17
Infliximab	dyspnø		1	1	86

Præparat	Type alvorlig bivirkning	Nummer	Relation	Varighed (dage)	Beh. varighed (uger)
Infliximab	dyspnø		2		6
Etanercept	endocardit, klapopereret	1	2	9	71
Etanercept	erysipelas		2	6	23
Infliximab	erysipelas	4	3	11	1
Infliximab	erysipelas obs	4	3	16	76
Etanercept	facialisparese		3		27
Adalimumab	fald i neutrofilocytter	7	2		
Infliximab	febrilia		1	1	34
Infliximab	febrilia		2		
Infliximab	febrilia	4	2	13	91
Infliximab	febrilia	7	2	1	41
Adalimumab	febrilia	4	3	47	7
Infliximab	febrilia		3	0	32
Infliximab	febrilia		3	1	2
Infliximab	febrilia		3	1	32
Infliximab	febrilia obs pneumoni	4	3	16	25
Infliximab	febrilia ved infusion	4	1	2	14
Etanercept	herpes zoster		3	8	1
Infliximab	herpes zoster		3	16	118
Infliximab	hjerterbanken rødme udslæt	7	2	0	0
Adalimumab	hornhindebetændelse		3		47
Infliximab	hovedpine		2	2	6
Etanercept	hudcancer	5	2		
Adalimumab	hudgener og almen skidt		1	50	39
Infliximab	hudkløe		1		50
Etanercept	hudkløe	3	2		0
Infliximab	hudkløe		2	1	16
Infliximab	hudkløe		2	1	42
Infliximab	hudkløe		3	2	53
Infliximab	hudkløe, hævelse hals		2	1	23
Adalimumab	hududslæt		1	330	0
Etanercept	hududslæt		2		
Etanercept	hududslæt		2		9
Etanercept	hududslæt		2		19
Infliximab	hududslæt og kløe (øjne og tunge)		2		2
Infliximab	hududslæt		1	0	34
Infliximab	hududslæt		2	14	4
Infliximab	hypertension		1	1	19
Infliximab	hypertension+dyspnø		1	1	65
Etanercept	infektion	4	2		15
Infliximab	infektion	4	2		117
Adalimumab	infektion i alloplastik		3	62	6
Infliximab	infektion i alloplastik postoperativ	4	2		101
Infliximab	infektion i alloplastik postoperativ	4	3		100
Etanercept	inflammatorisk neuropati	4	3		20
Etanercept	infusionsreaktion	7	2	1	0
Etanercept	kræftknode i hø. lunge	5	3		54
Infliximab	kulderystelser		1	1	0

Præparat	Type alvorlig bivirkning	Nummer	Relation	Varighed (dage)	Beh. varighed (uger)
Infliximab	kvalme opkast		2	0	85
Infliximab	leverpåvirkning	7	2		1
Infliximab	leverpåvirkning	7	2		31
Etanercept	leverpåvirkning	7	3	43	7
Etanercept	luftvejsinfektion	4	3		47
Infliximab	lumbago		2	1	65
Infliximab	lungetuberkulose	2	1		
Infliximab	malignt lymfom (mb. hodgkin)	4	3		26
Infliximab	migræne		2		43
Infliximab	myelodysplasi, leukopeni	5	3	79	12
Etanercept	neopl mal pancreatis	1	3	19	154
Etanercept	neutropeni alatstigning		2	6	14
Etanercept	obs c.mammae, obs hudkræft		3		58
Etanercept	obs demyeliniserende lidelse	4	3		106
Infliximab	obs purulent artrit		2	29	16
Anakinra	obs toxisk hepatitis	7	2	1	2
Adalimumab	osteitis	4	2		89
Infliximab	otitis media		3		12
Infliximab	otitis media		3		16
Infliximab	overfølsomhedsreaktion		1	1	50
Infliximab	overfølsomhedsreaktion		1	11	6
Infliximab	pladeepitelcarcinom	5	3	1	115
Infliximab	pleuraexudat		2		44
Infliximab	pneumoni		1	10	12
Adalimumab	pneumoni		2	10	4
Etanercept	pneumoni		2	12	9
Adalimumab	pneumoni	4	3		7
Etanercept	pneumoni		3	8	35
Infliximab	pneumoni		3	7	32
Infliximab	pneumoni	4	3		5
Infliximab	pneumoni	4	3		17
Infliximab	pneumoni	4	3	7	171
Infliximab	pneumoni	4	3	36	21
Etanercept	pneumoni obs	4	3	1	16
Infliximab	pneumoni hjereteinsufficiens	2	3		64
Anakinra	pneumoni, sinuitis		2		10
Infliximab	pneumoni, ukendt ætiologi	1	3	1	12
Infliximab	pneumonitis	1	3		8
Infliximab	pyelonephritis		2	5	51
Infliximab	pyelonephritis		3	16	13
Infliximab	quinckes ødem		1	1	8
Infliximab	recidiverende infektioner		2	1	51
Infliximab	retrosternal trykken+kulderystelser	7	2	1	8
Infliximab	rygsmerter		1		
Infliximab	rødme, utilpashed		1	0	58
Etanercept	scleritis sin	4	3		47
Infliximab	sepsis (salmonella)	4	3	50	87
Adalimumab	sepsis, purulent artrit	4	2	65	17

Præparat	Type alvorlig bivirkning	Nummer	Relation	Varighed (dage)	Beh varighed (uger)
Adalimumab	septikæmi uden spec.	4	2	9	69
Etanercept	septisk artrit	4	2	43	8
Infliximab	septisk artrit	4	3		18
Etanercept	septisk bursit	4	3		14
Etanercept	staph.aureus inf. i hø. fod	4	3	20	20
Etanercept	staph. inf. i hud og albue	3	1		8
Infliximab	svimmelhed	4	3		29
Infliximab	tandinfektioner		2		90
Anakinra	tandkødsbetændelse		3	8	9
Adalimumab	tandrosabsces med ostit	3	2	9	9
Etanercept	tarminfektion, blastocystit		3		59
Infliximab	thromboflebit		3		57
Infliximab	tonsilabces	7	1	5	2
Etanercept	trombocytopeni	4	2	90	43
Adalimumab	trombocytopeni	7	3	5	2
Etanercept	trykken i brystet	4	2		11
Infliximab	trykken i brystet	7	2	0	16
Adalimumab	tuberkulose, miliær	2	1		3
Etanercept	tuberkuløs spondylitis	1	1		
Infliximab	tumor sigmoidei, obs adenocarcinom	5	3		54
Infliximab	udslæt		2	5	2
Etanercept	udslæt og kløe	7	2		15
Infliximab	udslæt, medikamentelt		2	91	10
Anakinra	udslæt		1	51	41
Infliximab	udslæt		3		2
Adalimumab	udslæt		2		1
Infliximab	udslæt, allergisk		2		6
Infliximab	udslæt, vesikulært, recidiverende		2	0	25
Adalimumab	ulcus	4	3		
Infliximab	universel overfølsomhed		1	1	2
Infliximab	universel rødme		1	1	38
Infliximab	universelt hududslæt	7	1	3	2
Infliximab	urinvejsinfektion	4	3	2	10
Adalimumab	urosepsis	4	2	7	35
Adalimumab	urosepsis	4	3	7	21
Etanercept	urosepsis	1	3	1	79
Infliximab	urticaria		1	1	
Infliximab	urticaria		1	1	6
Infliximab	urticaria	4	1	2	46
Infliximab	urticaria		2	0	0
Infliximab	urticaria		2	6	2
Infliximab	urticaria		2		39
Infliximab	urticaria	7	2	1	31
Adalimumab	vaskulitis		2		12
Infliximab	vaskulitis	4	3	8	7
Infliximab	vasovagalt anfald	4	1		6
Adalimumab	virus på hornhinden		2		19
Infliximab	åndenød	7	1	1	39

Kommentar:

Bivirkningsregistreringen omfatter både alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger, hvoraf de sidstnævnte udgør langt hovedparten. I forhold til det store antal patienter i behandling er antallet af alvorlige bivirkninger lavt, og forventeligt i forhold til udenlandske opgørelser. Bemærk, at oplysningerne ikke er korrigeret for, hvor længe det enkelte præparat har været på markedet: Jo længere, jo flere bivirkninger. Bivirkningerne er omtalt i en selvstændig publikation (1), hvor det fremgår, at DANBIO opsamler ca. dobbelt så mange alvorlige bivirkninger som Lægemiddelstyrelsen.



Kapitel 5: Opfyldelse af kvalitetsstandarder

For hver indikator er der fastlagt en grænse for, hvornår standarden kan betragtes som opfyldt. For de afdelinger, hvor standarden ikke er opfyldt, foretages der på styregruppens foranledning først en analyse internt i databasen. Såfremt denne analyse ikke giver en tilfredsstillende forklaring, anmodes afdelingen om

selv at vurdere og kommentere sine resultater. Styregruppen og resten af DANBIOs brugere vil løbende diskutere de forholdsregler, der vil kunne bringes i anvendelse, såfremt en afdeling over en længere tids-horisont mod forventning ikke skulle kunne forbedre betydeligt afvigende resultater.



Kapitel 6: Konklusioner og anbefalinger

6.1 Konklusioner

Denne første årsrapport fra DANBIO databasen dokumenterer, at både databasens dækningsgrad og datakvalitet er tilfredsstillende, og at behandlingskvaliteten på de fleste områder lever op til de fastsatte standarder. Der er variation mellem afdelingernes resultater, som må formodes begrundet i tilfældigheder og forskelle i patientsammensætningen. Følgende observationer påkalder sig opmærksomhed:

- Der er betydelige regionale forskelle i brugen af biologiske præparater, både med hensyn til antal leddegigtpatienter og med hensyn til præparatvalg.
- Cirka halvdelen af patienterne har moderat eller svær sygdomsaktivitet trods behandling med biologiske præparater. Tallet er faldende gennem de år, hvor dataregistreringen har fundet sted, men er fortsat højere end ønskeligt. Dette kan afspejle reelle forhold, men en væsentlig fejlkilde kan være

tidspunktet for registrering i forhold til specielt remicade-infusionerne, der gives ca. hver 8. uge. Hvis registreringen sker umiddelbart forud for infusionen vil der ofte være en del sygdomsaktivitet, i modsætning til, hvis den sker midt mellem to infusioner. Det vides ikke, om der er forskellig praksis for dette på de forskellige afdelinger.

- Efter to års behandling med biologiske præparater finder man, at mere end 80% af patienterne har uændret eller forbedret funktionsevne og alment velbefindende i hverdagen, og uændrede eller færre smerter. Dette er meget positivt og peger i retning af en forbedret prognose for leddegigtpatienter gennem indførelse af nye behandlingsregimer.
- Databasen opfanger langt flere alvorlige bivirkninger end Lægemiddelstyrelsens Bivirkningsnævn.

6.2 Anbefalinger

På baggrund af ovenstående konklusioner opstilles følgende anbefalinger:

- Anmode Dansk Reumatologisk Selskab om at opdatere retningslinierne for behandling med biologiske lægemidler hos patienter med kronisk leddegigt.
- Implementere online registrering med real-time tilbagemelding til behandlende læge om, hvorvidt der er god sygdomskontrol hos den enkelte patient.
- Udarbejde retningslinier for, hvordan man sikrer en ensartet registrering af sygdomsaktivitet.

- Etablere registrering af helbredsrelateret livskvalitet og tildeling af førtidspension i databasen.
- Tiltag for at påbegynde registrering af leddegigtpatienter, som ikke er i biologisk behandling.
- Arbejde for udveksling af bivirkninger med Lægemiddelstyrelsen.
- Revidere kvalitetsindikatorer.

Kapitel 7: Publikationer

Peer-reviewed artikler

1. Hetland ML, Unkerskov J, Ravn T, Friis M, Tarp U, Andersen LS, Petri A, Khan H, Stenver DI, Hansen A, Østergaard M. Routine database registration of biological therapy increases the report of adverse events twenty-fold in clinical practise. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 40-44.
2. Hjordem E, Hetland ML, Østergaard M, Krogh NS, Kvien TK. Prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first three years of post-marketing use in Denmark and Norway: Criteriae are becoming less stringent. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1220-3.
3. Østergaard M, Unkerskov J, Linde L, Krogh NS, Friis M, Ravn T, Ringsdal VS, Petri A, Andersen LS, Tarp U, Hansen A, Hjordem E, Hetland ML. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept – results from the nationwide Danish "DANBIO" database. *Scand J Rheum* 2006, in press.
4. Hetland ML. DANBIO – a nationwide registry of biological therapies in Denmark. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (5 Suppl 39):S205-7.

Abstracts præsenteret ved internationale kongresser

1. Østergaard M, Unkerskov J, Friis M, Petri A, Andersen LS, Tarp U, Janjua H, Hetland ML. Infliximab and etanercept reduce rheumatoid disease activity significantly, but clinical remission is only present in 20% of visits – results from the Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (S1): 160.
2. Hetland ML, Unkerskov J, Friis M, Tarp U, Andersen LS, Petri A, Janjua H, Almstrup D, Østergaard M. Adverse events in patients treated with infliximab or etanercept – results from the Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (S1): 189.
3. Hetland ML, Unkerskov J, Friis M, Tarp U, Andersen LS, Petri A, Janjua H, Almstrup D, Østergaard M. A Routine Database Registration Procedure Increases the Number of Adverse Events Reported in Patients Treated with TNF inhibitors. The Danish Experience. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (9 suppl.): S329
4. Hjordem E, Hetland ML, Østergaard M, Kvien TK. Changes in prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first three years of post-marketing use in Denmark and Norway: Criteriae are becoming less stringent. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (S1): 272
5. Unkerskov J, Ravn AT, Friis M, Tarp U, Andersen LS, Petri A, Almstrup D, Østergaard M, Hetland ML. Adverse events in patients treated with infliximab or etanercept – results from the Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology. Accepteret som poster ved the 8th World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics, August 2004.
6. Hjordem E, Østergaard M, Hetland ML. Do patients benefit from switching to a second biologic drug when the first is withdrawn due to lack of efficacy or adverse events? *Arthritis Rheum* 2004; 50: S392-3.
7. Østergaard M, Unkerskov J, Krogh NS, Friis M, Ravn T, Petri A, Andersen LS, Tarp U, Hansen A, Hetland ML. Poor remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept – results from the nationwide Danish "DANBIO" database. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: S59-60.
8. Linde L, Hetland ML, Krogh NS, Asmussen K, Hansen A, Peen E, Tarp U, Østergaard M. Efficacy, Safety And Drug Survival Of TNF-alpha Inhibitors In Ankylosing Spondylitis And Psoriatic Arthritis: Data From The Nationwide Danish "DANBIO" Database. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (9): S484.



Bilag 1. Startskema

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN

INSTITUT FOR RATIONEL FARMAKOTERAPI



Dansk Reumatologisk Selskab

OBS: Nu kan du registrere on-line, se www.danbio-online.dk!

Registrering af behandling med biologiske lægemidler

Vejledning til registreringen

I et samarbejde mellem Dansk Reumatologisk Selskab og Institut for Rationel Farmakoterapi indberettes en række data for patienter, der sættes i behandling med biologiske lægemidler (etanercept, infliximab, kineret, adalimumab eller andre). Alle indberettede data registreres i Den Danske Database for Biologiske Behandlinger i Reumatologi (DANBIO) og efterfølgende i Dansk Reumatologisk Database. Formålet er primært at indsamle viden om klinisk effekt og eventuelle bivirkninger ved behandling med disse nye præparater, men også at give behandlende læge overblik over behandlingsforløbet. Indberetningen sker ved at udfylde vedlagte skemaer.

- *Start-skema (grønt)*: Udfyldes af den behandlende reumatolog ved behandlingsstart.
- *Generelt skema*, som vedrører den aktuelle behandling, sygdomsaktivitet og eventuelle bivirkninger, udfyldes af den behandlende reumatolog ved behandlingsstart og ved kontrolbesøg 2 og 6 uger (evt. 4 og 8 uger) efter behandlingsstart. Herefter ved hver af de lægelige kontroller (ca. hver 8. uge) det første år. Derefter minimum 1 gang årligt, men gerne ved hver lægekontrol.
- *Stop skema (rosa)*: Udfyldes af den behandlende reumatolog, når behandlingen ophører.

Skemaerne udfyldes med tydelig sort/blå pen med blokbogstaver og indsendes til:

DANBIO
H:S Hvidovre Hospital afsn. 232
Kettegård Alle 30
2650 Hvidovre
Tlf. 36326217 (tirsdag og torsdag kl. 9-15 samt tlf.svarer)

På hvert generelskema anføres CRP-værdi, eller kopi af laboratoriesvar eftersendes. Følgende blodanalyser udføres: Hemoglobin, leukocyt- og differentialtælling, trombocytter, creatinin, albumin, ALAT, basisk fosfatase og CRP. ANA udføres hver 4. måned, hvis denne er positiv udføres endvidere undersøgelse for anti-DNA. Følgende urinanalyser udføres: Urin ABS. Ved proteinuri kvantiteres denne. Rtg. af hænder, håndled og forfædder tages ved behandlingsstart og minimum årligt derefter for patienter med RA.

Til brug for udfyldelse af generelt skema anvendes:

- *HAAQ-spørgeskema (Blåt, 4-fløjet)*: Udfyldes af patienten ved hver kontrol, hvis patienten har reumatoid artrit eller anden artrit, som involverer hænder eller fødder.
- *BAS-spørgeskema (Rødt, 4-fløjet)*: Udfyldes af patienten ved hver kontrol, hvis patienten har morbus Bechterew eller anden spondylartropati med aksial involvering.

Patientsamtykke og tilbagemelding til behandlende reumatolog

Registrering af de ønskede patientdata i en database samt muligheden for tilbagemelding til behandlende læge kræver skriftligt samtykke fra patienten. En skriftlig patientinformation i 2 eksemplarer er vedlagt. Det ene eksemplar underskrives af patienten og arkiveres i journalen. Det andet eksemplar udleveres til patienten. Fra databasen fremsendes jævnligt en oversigt over patientens respons på behandling

Registrering af bivirkninger

Alle bivirkninger indberettes til Institut for Rationel Farmakoterapi på det generelle skema. Herudover adviseres Bivirkningsnævnet efter vanlige retningslinier..



23202

Biologiske lægemidler. Startskema.
Denne side anvendes når patienten starter behandling
eller ved første registrering.

35024

indscanningskode

CPR-nr
(CPR_NR)

____ - ____

Dato (D-M-Å)
for beh.start
(DATO_STAR)

____ - ____ - ____

**Indsæt label med patientnavn
og CPR nummer her.**

Hospital

(kun, hvis hospitalskode ikke udfyldes)

Hospitalskode

Lægens/afdelingens stempel

Diagnose:

Reumatoid artrit (RA)

Morbus Bechterew (MB)

Psoriasis artrit (PSA)

Anden seronegativ artrit. Type:
(A_ARTRIT)

Anden reumatologisk diagnose
(A_RHEUM)

(A_ARTR_2)

(REUMSYG2)

Hvilket årstal blev diagnosen første gang stillet hos patienten?

(RA_YEAR)

Afkryds nedenfor, hvilke DMARD, der har været anvendt:

(TIDLBEH2)

MTX. (T_MTX)

Salazopyrin (T_SULPAS)

Hydroxychlorochin (T_OHCHLO)

Guld (i.m. eller p.o) (T_GULD)

Azatioprin (T_AZATIO)

Penicillamin (T_PENICI)

Ciclosporin (T_CYA)

Leflunomid (T_LEFLUN)

Cyclophosphamid (T_CYCLOP)

Andet, anfør hvilket:
(AT_SAARD)

(AT_SAARD2)

**Er kontraindikationer udelukket, herunder TB, hepatitis B- og C-infektion, maligne lidelser, kardiell
inkompensation, demyeliniserende lidelser, graviditet, amning eller SLE-lignende sygdomstegn?**

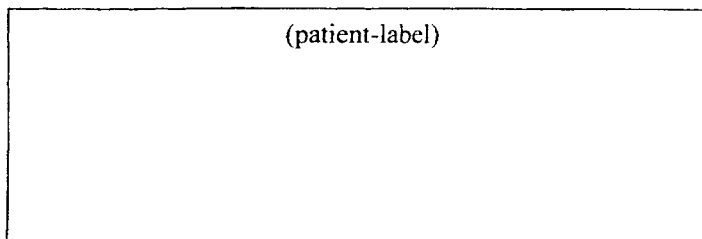
ja nej

Kontrolfelt 1 (udfyldes af DANBIO) Kontrolfelt 2 (udfyldes af DANBIO)

(TNF KI)

Udarbejdet af Merete Lund Hetland, juli 2004

Start-bio side 1 af 1



ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab), REMICADE (Infliximab) og KINERET (anakinra).

Betændelsesstofferne TNF og IL-1 har væsentlig betydning for gigtbetændelsen i leddene ved leddegigt og visse andre gigtsygdomme som f.eks. Morbus Bechterew. Behandling med Enbrel, Humira eller Remicade, som hæmmer TNF, og Kineret, som hæmmer IL-1, kan dæmpe eller fjerne ledbetændelsen ved disse sygdomme.

Hvorledes foregår behandlingen?

Enbrel, Humira og Kineret gives som indsprøjtning under huden. Enbrel gives 2 gange ugentlig, Humira hver 2. uge og Kineret dagligt. De vil modtage de første indsprøjtninger i ambulatoriet, hvor De kan blive oplært i selv at give disse indsprøjtninger derhjemme. Behandlingen kan også gives ved hjemmesygeplejerske.

Remicade gives som dropbehandling. Disse indsprøjtninger gives på hospitalet. Efter 1. behandling gives dropbehandling igen efter 2 og 6 uger og herefter hver 8. uge. Behandlingerne kan gives sammen med anden gigtmedicin.

Hvad er effekten, og hvor hurtigt indtræder den?

Hos de fleste dæmpes gigtaktiviteten betydeligt i løbet af få uger. Effekten kan mærkes ved aftagende morgenstivhed, færre ledsmerter, færre hævede led og bedre almenbefindende.

Hvis der ikke er tydelig effekt efter nogle måneders behandling, nytter det ikke at fortsætte. Hos omkring 1/3 af patienterne er der ingen sikker virkning af behandlingen med et af de nævnte stoffer, men der kan være effekt af et af de andre. Man kan ikke på forhånd sige, hvem der vil få effekt af de enkelte stoffer.

Hvilken risiko er der ved behandlingen?

De fleste patienter tåler behandlingen godt. Der er en let øget forekomst af infektioner som blærebetændelse og lungebetændelse, hvorfor man ved uforklaret feber eller sygdomsfølelse bør pausere med behandlingen og kontakte lægen. Man må ikke få vaccination med levende vaccine under behandlingen (influenzavaccine må gerne gives). Ved behandling med Remicade kan der i sjældne tilfælde opstå overfølsomhedsreaktioner som hududslæt eller asthma.

Ved Enbrel-, Humira- og Kineretbehandling får omkring 1/3 af patienterne rødme, kløe og hævelse på injektionsstedet, især i starten af behandlingen. Disse gener varer op til 3-5 dage. Behandlingerne må ikke gives, hvis man har aktiv infektion, herunder tuberkulose

(tidligere behandlet tuberkulose er ingen hindring), alvorlig hjertesvækkelse eller nervesygdommen dissemineret sklerose, fordi disse sygdomme kan forværres.

Graviditet må undgås.

For at undgå eventuelle fosterskader skal kvinder undgå graviditet i behandlingsperioden og indtil 6 måneder efter ophør med behandlingen. Tilsvarende må mænd ikke blive fædre i samme periode. Både mænd og kvinder bør benyttet et effektivt svangerskabsforebyggende middel under behandlingen.

Hvilke kontrolundersøgelser skal der foretages under behandlingen?

Forud for behandlingen tages som rutinekontrol røntgenundersøgelse af hjerte og lunger, eventuelt tuberkuloseundersøgelse (Mantoux-test) samt undersøgelse for leverbetændelse (hepatitis B og C). Hvis prøverne er normale, kan behandlingen startes. Mindst hver 8. uge og i begyndelsen hyppigere skal der tages blod- og urinprøver. Lægen undersøger og optæller antallet af ømme og hævede led, og De skal udfylde nogle skemaer til vurdering af alment befindende og funktionsevne. Der tages røntgenbilleder af leddene årligt for at vurdere effekten af behandlingen.

Med Deres samtykke vil alle disse oplysninger sammen med andre oplysninger om Deres gigtsygdom blive registreret i en database, for at vi løbende kan følge virkningen og eventuelle bivirkninger af behandlingen.

Samtykke:

Undertegnede giver hermed tilladelse til at hospitalet videregiver oplysninger fra min journal til registrering i en database med det formål på længere sigt at øge kvaliteten af behandlingen. Samtidigt giver jeg tilladelse til, at de samme oplysninger, efter analyse i databasen, kan returneres til hospitalet, hvor informationerne kan bruges i den fortsatte behandling. Tilladelsen kan til en hver tid trækkes tilbage uden at dette får indflydelse på behandlingen.

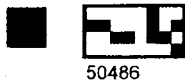
Dato

Underskrift

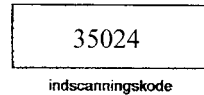
Kontaktlæge: _____

Afdelingens stempel:

Bilag 2: Generel skema



Biologiske lægemidler. Generel formular. Side 1.
Udfyldes ved hver registrering.



Arkene må ikke adskilles. Skriv tydeligt med sort pen!

CPR-nr (CPR_NR) -

Dato (D-M-Å) (DATO) --

Indsæt label med patientnavn og CPR nummer her.

Hospital (kun, hvis hospitalskode ikke udfyldes) _____ Hospitalskode
Lægens/afdelingens stempel _____

Der gives følgende biologiske behandling: (TNE_ALFA)

- Etanercept (ETAN) Infliximab (INFLIX) Anakinra (ANAKIN) Adalimumab (ADALIM)
 Anden biologisk beh. (A_TNEALF) (A_TNEALF2)

Behandlingen gives i: standard dosis* øget dosis reduceret dosis

*Standard dosis er: Etanercept: 25 mg s.c. x 2 ugentligt

Anakinra: 100 mg s.c. x 1

Infliximab: 3 mg/kg uge 0, 2 og 6, og derefter hver 8. uge
Hvis dosisintervallerne < 8 uger krydses af i "øget dosis"

Adalimumab: 40 mg s.c. hver 2. uge

Afkryds hvis patienten er i behandling med et eller flere af følgende stoffer: (SAARD)

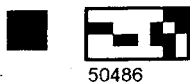
- Metotrexat mg/uge (MTX) (MTXDOSIS) i.m. Myocrisin (GULD)
 Azatioprin (AZATIOPR) Leflunomid (LEFLUNOM)
 Ciclosporin (CYA) Penicillamin (PENICILL)
 Salazopyrin (SULPASAL) Cyclophosphamid (CYCLOFOS)
 Hydroxychlorochin (OHCHLOR) Anden immunmodulerende behandling (A_SAARD)
 Ingen DMARD (EJSAARD)

Patientens aktuelle døgn dosis af glukokortikoider (besvar venligst begge spørgsmål):

Tbl. prednisolon mg/dag (GLUDOSIS)

Er der givet i.a./i.m./i.v. glukokortikoid dags dato eller inden for den sidste måned? ja nej (GLU_PAR)

Lægens evt. kommentarer: _____



For alle patienter overføres fra HAQ- eller BAS-skema (eller HAQ/BAS skemaet medsendes):

Smerte-VAS mm (VASSMEPT)
 Global-VAS mm (VASGLOPT)
 Læge-VAS mm (VAS_LRGF)

Kun for patienter med RA (eller anden artrit med involvering af perifære led) overføres fra HAQ-skema eller udfyldt HAQ-skema medsendes:

HAQ-score (HAQ) Eller: $\frac{\text{Sum}}{8} = \frac{\quad}{8}$
 Antal hævede led (0-28) (minus fødder!) (NR_SVULN)
 Antal ømme led (0-28) (minus fødder!) (NR_OMME)

Kun for patienter med morbus Bechterew (eller anden artrit med aksial involvering) overføres fra BAS-skema eller udfyldt BAS-skema medsendes:

Træthed-VAS (sp. 1 i BASDAI) mm (VASTRAET)
 BASDAI-score mm (BASDAI)
 BASFI-score mm (BASFI)
 BASMI-score mm (BASMI)
 Thoraxekskursion cm (THORAXEX)

Sternoclaviculær- og acromioclaviculærled: Antal hævede led (0-4) (SC_AC_SV) Antal ømme led (0-4) (SC_AC_OM)

NB: Hvis patienten har aktuel eller tidligere involvering af perifære led (dvs. hænder, håndled, albuer, skuldre, knæ, fødder, fodled) udfyldes også HAQ-skema

Nedenfor kan dagens CRP noteres. I så fald behøver kopi af lab.svar ikke medsendes

NB: Afhængigt af laboratoriets måleenhed udfyldes

enten mg/l eller nmol/l

Kontrolfelt



50486

Bivirkninger

35024

indscanningskode

Har patienten siden sidste registrering udvist symptomer på / været i behandling for

infektioner? ja nej

(INFEKTIO)

Hvis ja, hvilke(n)
infektion:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(INFEKT2)

udslæt ja nej

(UDSLET)

Hvis ja, hvilke(t)
udslæt:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(UDSLET2)

allergiske reaktioner ja nej

(ALLERGI)

Hvis ja, hvilke(n)
allergisk reaktion:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(ALLERG2)

SLE-relaterede symptomer ja nej

(SLE_SYMP)

Hvis ja, hvilke(t)
SLE-relateret
symptom:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(SLE_SYM2)

Patienten adspørges: Har De i øvrigt siden sidste besøg her oplevet andre gener? ja nej

(EVENT)

Hvis ja, hvilke(n)
gene:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(EVENT2)

Har patienten siden sidste registrering oplevet en alvorlig bivirkning/hændelse (uanset årsag),
som (sæt kryds)

- 1. resulterede i død
- 2. var livstruende
- 3. resulterede i vedvarende eller betydelig invaliditet/uarbejdsdygtighed
- 4. medførte hospitalisering eller forlængelse af eksisterende hospitalisering
- 5. medførte cancer eller medfødte abnormiteter
- 6. opstod som følge af en overdosis
- 7. blev antaget at medføre betydelige risici
- Nej, patienten har ikke oplevet en alvorlig bivirkning siden sidste registrering**

(SAE_NR)

Hvis der har fundet en alvorlig bivirkning sted udfyldes også næste side.

TAK FOR HJÆLPEN!



Alvorlige bivirkninger incl. dødsfald

Denne side udfyldes kun for patienter, hvor der registreres en alvorlig bivirkning.

Patienten har oplevet følgende alvorlige bivirkning/hændelse (incl. dødsfald uanset årsag):

Grid of 20 boxes for recording the adverse event. (SAE)

Dato for opståen af den alvorlige bivirkning/hændelse: (D-M-Å)

Date grid: DD - MM - YYYY (SAE_STAR)

Dato for ophør, hvis ophørt:

Date grid: DD - MM - YYYY (SAE_SLU)

Kryds af her, hvis den alvorlige bivirkning/ hændelse fortsat er tilstede (SAE_CONT)

Relation til behandling med det biologiske lægemiddel er: (SAE_REL)

- 1. Definitiv
- 2. Sandsynlig
- 3. Mulig

Formentlig ikke relateret til behandling med det biologiske lægemiddel, men snarere til:

- 4. Sygdom under udredning
- 5. Anden samtidig sygdom
- 6. Anden medicin eller behandling end TNF-alfa hæmmer
- 7. Anden årsag.

Blev den alvorlige bivirkning/hændelse behandlet? ja nej (SAE_BEH)

Hvis ja, hvordan: Grid of 20 boxes (SAE_BEH2)

I tilfælde af død:

Blev der foretaget obduktion? ja nej (OBDUKTIO)

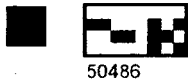
Hvis ja:

- Dødsfaldet skyldes formentlig:
- 1 - resultat af den alvorlige bivirkning/hændelse (OBDUKRES)
 - 2 - tilgrundliggende sygdom eller forudgående medicinsk tilstand
 - 3 - anden årsag (ulykkestilfælde m.m.)

Hvad er den umiddelbart mest sandsynlige dødsårsag(f.eks. metastaserende c. mammae) (MORSGRUN)

Grid of 20 boxes for recording the cause of death.

NB: Enhver bivirkning anmeldes desuden efter sædvanlige retningslinier til Lægemiddelstyrelsen.



Medicinstatus

Udfyldes kun for patienter, hvor der registreres en alvorlig bivirkning. Der anføres **komplet** medicinstatus (receptpligtig medicin udover de præparater, der allerede er oplyst om på de foregående sider, håndkøbsmedicin og naturmedicin, kosttilskud o.s.v.).

Præparat	Indikation	Døgn dosis	Startdato	Slutdato, hvis ophørt	ATC-kode (udfyldes af databasen) _{MED_X}

Kontrolfelt 1 (udfyldes af DANBIO)	Kontrolfelt 2 (udfyldes af DANBIO)
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Bilag 3: Stopskema



Ophør af behandling med biologisk lægemiddel

Denne side lægges i patientjournalen. Udfyldes og indsendes, når patienten ophører med nuværende biologiske behandling.

35024
Indscanningskode

CPR-nr (CPR_NR) -

Dato (D-M-Å) (DATO) - -

Indsæt label med patientnavn og CPR nummer her.

Hospital (kun, hvis hospitalskode ikke udfyldes)

Hospitalskode

Lægens/afdelingens stempel

Patienten ophører behandling med:

Etanercept (ETAN) Infliximab (INFLIX) Anakinra (ANAKIN) Adalimumab (ADALIM)

Anden biologisk beh. (A_TNFALF) (A_TNFAL2)

Dato for ophør: - - (TNF_SLU2)

Arsag til behandlingsophør:

Manglende effekt af behandlingen.
Specificér gerne:

Bivirkninger: Venligst udfyld bivirkningsdelen af det generelle skema og medsend dette.

Anden årsag, hvilken:

Patienten overgår til behandling med _____

NB: Husk at udfylde startskema, hvis patienten påbegynder behandling med et andet biologisk lægemiddel.

Kontrolfelt 1 (udfyldes af DANBIO)	Kontrolfelt 2 (udfyldes af DANBIO)
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Bilag 4: HAQ-skema

HAQ

Helbredsspørgeskema

Læs venligst dette, før De besvarer spørgeskemaet

- Spørgeskemaet drejer sig om, hvordan De klarer Dem i det daglige.
- Sæt kryds ved det svar, som bedst beskriver, hvordan De klarer Dem **for tiden**.
- Hvis De bruger hjælpemidler, så skal De svare på, hvordan De klarer Dem **med hjælpemidlerne**.
- Sæt **kun ét kryds** ud for hvert spørgsmål.
- Besvar venligst **alle** spørgsmålene.

Gigt  foreningen
for alle med ondt i led, ryg og muskler

Navn: _____ Cpr.nr.: _____ Dato: _____

**Husk kun at sætte ét kryds ved hvert spørgsmål.
Hvis De bruger hjælpemidler, skal De svare på, hvordan De klarer Dem med hjælpemidler.**

	Ja, uden besvær	Ja, med noget besvær	Ja, med meget besvær	Nej, det kan jeg ikke
Kan De selv klæde Dem på? (det gælder også snørebånd og knapper)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv vaske Deres hår?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De rejse Dem fra en spisestuestol?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv klare at komme i og ud af en seng?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv skære et stykke stegt kød i stykker?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De løfte en fyldt kop eller et fyldt glas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv åbne en ny mælkekarton?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv gå rundt udendørs, hvor der er fladt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv gå 5 trin op ad en trappe?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ja, uden besvær	Ja, med noget besvær	Ja, med meget besvær	Nej, det kan jeg ikke
Kan De selv vaske og tørre Dem over det hele?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv tage karbad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv klare toiletbesøg?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De nå op, og hente noget tungt ned fra en hylde over hovedhøjde (f.eks. 2 kg sukker)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv samle f.eks. tøj op fra gulvet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv åbne en bildør?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De skrue låget af et glas, der har været åbnet før?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De åbne og lukke en almindelig vandhane?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv klare indkøb og andre ærinder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv komme ind og ud af en bil?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kan De selv klare husarbejdet f.eks. støvsugning eller lettere havearbejde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	1	2	3

Hvis De bruger hjælpemidler, så sæt kryds ved alle de hjælpemidler, som De bruger.

1. Hjælpemidler til påklædning (til knapper, strømper og lynlåse og lign.) <input type="checkbox"/>	5d. Håndtag i badeværelse eller på toiletet <input type="checkbox"/>
2. Speciel eller forhøjet stol <input type="checkbox"/>	6. Langskaftede hjælpemidler for at nå ting <input type="checkbox"/>
3a. Specielle køkkenredskaber <input type="checkbox"/>	7. Tang til skruelåg <input type="checkbox"/>
3b. Specielle spiseredskaber <input type="checkbox"/>	Bruger De andre hjælpemidler? Skriv venligst hvilke: <input type="checkbox"/>
4a. Almindelig stok <input type="checkbox"/>	_____
4b. Krykkestok(ke) <input type="checkbox"/>	_____
4c. Gangstativ eller rollator <input type="checkbox"/>	_____
4d. Kørestol <input type="checkbox"/>	_____
5a. Forhøjet toiletsæde <input type="checkbox"/>	_____
5b. Badestol <input type="checkbox"/>	_____
5c. Langskaftede hjælpemidler til badeværelset <input type="checkbox"/>	_____

De bedes besvare de følgende to spørgsmål ved at sætte en kort streg gennem linien på det punkt, som De mener passer til svaret på spørgsmålet.

<i>Forkert</i>	<i>Rigtigt</i>
X	

1. Hvor mange gigtsmerter har De for tiden?	
<i>Ingen gigtsmerter</i>	<i>Uudholdelige gigtsmerter</i>

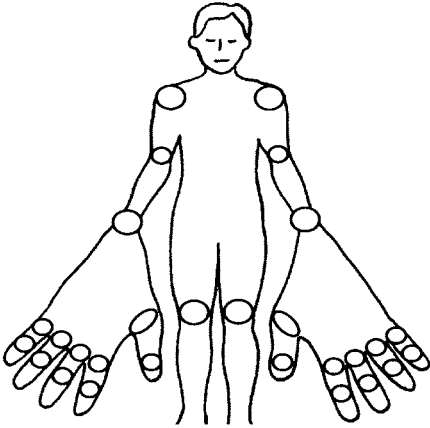
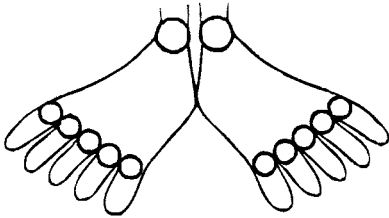
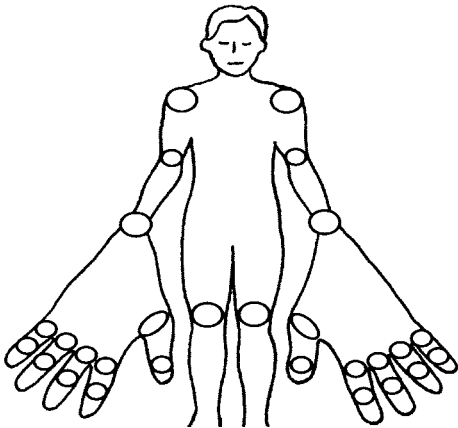
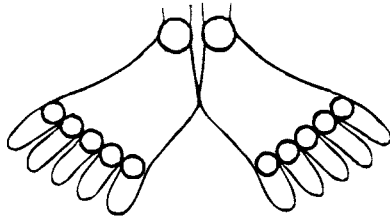
2. Hvor meget påvirker gigten som helhed Deres tilværelse for tiden?	
<i>Slet ikke</i>	<i>Uudholdeligt meget</i>

Tak, fordi De udfyldte dette spørgeskema

Udfyldes af lægen

Navn: _____

Cpr.nr.: _____ Dato _____

Hævede led	Ømme led
 <p>Antal hævede led (0-28) <input type="text"/></p>  <p>Antal hævede led (0-12) <input type="text"/></p>	 <p>Antal ømme led (0-28) <input type="text"/></p>  <p>Antal ømme led (0-12) <input type="text"/></p>

Lægens vurdering af sygdomsaktivitet

Lav _____ Høj mm

Blodsænkning (SR) mm

C-reaktivt protein (CRP) nmol/l mg/l

Gigtforeningen er en privat, sygdomsbekæmpende forening. Vi er til for at skabe en bedre tilværelse for de ca. 700.000 mennesker i Danmark, der lever med en sygdom i led, ryg eller muskler. Og Gigtforeningen gør en reel forskel: Blandt meget andet finansierer vi en stor del af dansk gigtforskning, vi yder gratis ekspertrådgivning på telefon og internet, vi uddeler legater til gigtpatienter med særligt behov, vi producerer informationsmateriale, vi laver forebyggende kampagner og vi driver fire behandlingssteder - bl.a. Danmarks eneste specialhospital for gigtsygdomme.



Læs mere på www.gigtforeningen.dk eller ring og bestil materiale på tlf. 39 77 80 00

Dansk version af HAQ-score er udarbejdet af: Hanne Thorsen, Søren Freiesleben Sørensen og Troels Mørk Hansen med støtte fra Gigtforeningen. Scand J Rheumatol 2001; 30:103-9.

Bilag 5: DAS28 score

DAS28 score (DAS28-4(crp)) udregnes ud fra følgende formel:

$$\text{DAS28-4(crp)} = 0.56 * \text{kvadratrod}(\text{antal ømme led ud af 28}) + 0.28 * \text{kvadratrod}(\text{antal hævede led ud af 28}) + 0.36 * \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 * \text{VAS Global} + 0.96$$

Se www.das-score.nl/das_crp.html for yderligere detaljer.

behandling gives med henblik på registrering af erosionsudvikling (røntgenbillederne skal arkiveres med henblik på mulighed for vurdering af Larsen score). Herefter foretages røntgenundersøgelse efter 2. år.

Registrering af bivirkninger

Ved de kliniske kontroller under behandlingen registreres:

- interkurrente sygdomme (herunder forekomst af infektioner, udslæt, allergiske reaktioner, SLE relaterede symptomer og neoplasti) og behandlinger af enhver art.
- blodanalyser: Hb, leukocyt- og differentialtælling, thrombocytter, creatinin, albumin, ALAT, basisk fosfatase og CRP. Kopi af blodprøvesvarene indsendes til Institut for Rationel Farmakoterapi, når de foreligger.
- urinalyser: urin-ABS og sediment; proteinuri kvantiteres.

Hver 4. måned under behandlingen udføres:

- ANA; hvis denne er positiv, udføres undersøgelse for anti-DNA.

Bivirkninger registreres på skemaet og indsendes til Institut for Rationel Farmakoterapi, der sørger for opdatering af den kliniske database. Herudover bør forekomst af alle mistænkte bivirkninger altid indberettes til Lægemiddelstyrelsen efter gældende retningslinier.



Vejledende retningslinier for **TNF- α hæmmende behandling** ved reumatoid arthritis

Lægemiddelstyrelsen
Institut for Rationel Farmakoterapi
Frederikssundsvej 378
2700 Brønshøj

Telefon: 44 88 91 21
Man-tor: 8.30-16.00
Fre: 8.30 - 15.30
Telefax: 44 88 91 22
E-mail: irf@dkma.dk
www.irf.dk

Baggrund

Lægemidlerne etanercept (Enbrel) og infliximab (Remicade) er introduceret med det mål at neutralisere signalmolekyler tumor nekrotiserende faktor-alpha (TNF- α), som produceres i store mængder i ledmembranen ved reumatoid arthritis (RA) og spiller en central rolle for sygdomsaktiviteten.

Indikationsområde

TNF- α hæmmende behandling anvendes ved inflammatorisk aktiv RA, hvor tidligere behandling med SAARD (Slow-Acting Anti-Rheumatic Drugs) ikke har givet tilstrækkelig effekt. Behandlingen gives sædvanligvis sammen med methotrexat. Etanercept kan dog gives som monoterapi.

Følgende mindstekrav skal opfyldes:

- ACR 1987 klassifikationskriterier for RA.
- Mindst 2 SAARD præparater, inkl. methotrexat, skal have været anvendt i en periode på mindst 4 måneder hver uden tilstrækkelig klinisk effekt, dvs. at der fortsat persisterer synovitis i mindst 6 led. Afvigelse herfra kan forekomme ved uacceptable SAARD bivirkninger og hos patienter med dårlig prognose. Sædvanligvis bør SAARD have været anvendt i kombinationsbehandling, fx methotrexat+sulfasalazin+klorokin eller methotrexat+ciclosporin.
- Ingen kontraindikation for TNF- α hæmmende behandling (se nedenfor).
- Kooperabilitet hos patienten.
- Indtil markedsføringsstidspunktet kræver behandling med etanercept Lægemiddelstyrelsens tilladelse.

Kontraindikationer

- Infektion, herunder kronisk virusinfektion. Hepatitis B og C serologi undersøges altid forud for behandlingsstart. HIV serologi undersøges kun ved misrækte om HIV infektion.
- Vaccination med levende vacciner under behandlingen.
- Malignt lymfom og andre maligne neoplasmer.
- Gravitet og amning (antikonception skal anvendes under behandlingen).
- Udvikling af SLE-lignende sygdoms tegn. SLE-lignende symptomer, herunder positiv ANA og anti-DNA, er beskrevet i sjældne tilfælde under behandling med TNF- α hæmmere. Forekomst af positiv ANA og anti-DNA er ikke kontraindikation for fortsat behandling, men ved opståen af SLE-lignende symptomer er fortsat behandling kontraindiceret.

Bivirkninger

- Ved behandling med etanercept forekommer erytem, kløe og hævelse lokalt ved injektionsstedet hos 1/3 med lette til moderate gener i 3-5 dage. Dette giver ikke anledning til behandlingsophør.
- Specielt ved behandling med infliximab er der risiko for universelle overfølsomhedsreaktioner med hudsymptomer, åndedrætsbesvær. Ved optræden af sådanne bivirkninger er fortsat behandling kontraindiceret. For at nedsætte denne risiko skal infliximab altid gives sammen med en immunosuppressiv behandling, som regel methotrexat.
- Ved behandling med TNF- α hæmmere er der en let øget risiko for øvre luftvejsinfektioner.
- Risikoen for langtidsbivirkninger kendes ikke. Kun studier op til 54 ugers behandling er publiceret.

Interaktioner

Ingen kendte. Behandling med NSAID, inkl. Cox-2 hæmmere, glukokortikoid og analgetika kan anvendes.

Dosering, administration og behandlingsvarighed

Etanercept administreres subkutan 25mg 2 gange ugentligt. Selvadministration kan finde sted. Infliximab administreres intravenøst 3mg/kg, gentaget efter 2 og 6 uger og herefter hver 8. uge. Dosis kan evt. øges til 10mg/kg. Infliximab forudsætter samtidig immunosuppressiv behandling, fortrinsvis methotrexat.

Virkningen af begge behandlinger indtræder i løbet af få uger. Ved utilstrækkelig effekt efter 4 måneder seponeres behandlingen. Dette vil gælde 1/3 af patienterne. Ved tilfredsstillende effekt fortsættes behandlingen. Der mangler viden om effekt og risiko ved behandling ud over 12 måneder.

Dataregistrering

Efter aftale med Dansk Reumatologisk Selskab indberettes nedenstående data ved kontrolbesøg på særlige skemaer til Institut for Rationel Farmakoterapi. På baggrund af indberetningerne registreres instrueret patienterne i Dansk Reumatologisk Database. Indberetningen kræver patientsamtykke efter mundtlig og skriftlig information.

Under TNF- α hæmmende behandling registreres følgende ved start, efter 2 og 6 uger og herefter hver 8. uge samt ved forekomst af bivirkninger:

- antal hævede led af 28
- antal ømme led af 28
- patient vurdering af smerte VAS (Visuel Analog Skala)
- patient global assessment VAS
- læge global assessment VAS
- HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Ved ophør med behandlingen fortsættes registreringerne mindst hver 6. måned i 2 år.

- Røntgenundersøgelse af finger-håndled og fødder udføres ved start og herefter halvårligt i mindst 2 år, så længe TNF- α hæmmende



BEHANDLING AF REUMATOLOGISKE PATIENTER MED BIOLOGISKE PRÆPARATER
LANDSDÆKKENDE DATABASE Årsrapport 2000 - 2005