

## TÖENDUSMATERJALI KOKKUVÕTE nr 1

**Kliiniline küsimus nr 1:** Kas kõik esmase põletikulise liigehaigusega patsiendid tuleks parema ravitulemuse saamiseks suunata reumatoloogi vastuvõtule esimese kahe kuu jooksul või hiljem?  
**Soovitused nr 7–10.**

Tõendusmaterjali sünteesis sekretariaadi liige A. Tisler-Sala

Kliinilise küsimusele vastust töötati läbi käesoleva juhendi koostamisel sõelale jäänud 12 ravijuhendit (loetelu vt juhendi ptk "Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine"), kuid vastust ei saadud – juhendites ei olnud seda küsimust käsitletud.

Seejärel tehti 11.06.2019 e-andmebaasis PubMed teaduspublikatsioonide otsing (search #33), mille käigus jäi sõelale 1579 kirjet. Kui otsing piirati süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüsidega (search #34), jäi sõelale 22 kirjet ning kui randomiseeritud kontrollitud uuringutega (search #35), siis 73 kirjet. Läbi töötati 22 + 73 kirjet, nende seast juhendis esitatud kliinilist küsimust käsitlevaid teadusuuringuid ei leitud.

Search	Query	Items found
#35	(((((("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Spondylarthritis"[Mesh] OR inflammatory joint disease[Title/Abstract] OR inflammatory arthritis[Title/Abstract] OR polyarthritis[Title/Abstract] OR rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR axial spondyloarthritis[Title/Abstract] OR ankylosing spondylitis[Title/Abstract] OR reactive arthritis[Title/Abstract] OR psoriatic arthritis[Title/Abstract]))) AND (("Early Diagnosis"[Mesh:noexp] OR "Time-to-Treatment"[Mesh:noexp] OR "Referral and Consultation"[Mesh:noexp] OR ((early[Title/Abstract] OR delay[Title/Abstract] OR late[Title/Abstract]) AND (referral[Title/Abstract])))) AND (Randomized Controlled Trial[PT] OR Randomized Controlled Trials[MeSH] OR randomized controlled trial*[tiab] OR randomized control trial*[tiab] OR (Clinical Trial[PT] AND (Random Allocation[MeSH] OR random*[tiab] OR Double-blind Method[MeSH] OR double blind*[tiab])))	73
#34	(((((("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Spondylarthritis"[Mesh] OR inflammatory joint disease[Title/Abstract] OR inflammatory arthritis[Title/Abstract] OR polyarthritis[Title/Abstract] OR rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR axial spondyloarthritis[Title/Abstract] OR ankylosing spondylitis[Title/Abstract] OR reactive arthritis[Title/Abstract] OR psoriatic arthritis[Title/Abstract]))) AND (("Early Diagnosis"[Mesh:noexp] OR "Time-to-Treatment"[Mesh:noexp] OR "Referral and Consultation"[Mesh:noexp] OR ((early[Title/Abstract] OR delay[Title/Abstract] OR late[Title/Abstract]) AND (referral[Title/Abstract])))) AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta analy*[Title/Abstract] OR metanaly*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR systematic[sb])	22
#33	((("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Spondylarthritis"[Mesh] OR inflammatory joint disease[Title/Abstract] OR inflammatory arthritis[Title/Abstract] OR polyarthritis[Title/Abstract] OR rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR juvenile rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR axial spondyloarthritis[Title/Abstract] OR ankylosing spondylitis[Title/Abstract] OR reactive arthritis[Title/Abstract] OR psoriatic arthritis[Title/Abstract]))) AND (("Early Diagnosis"[Mesh:noexp] OR "Time-to-Treatment"[Mesh:noexp] OR "Referral and Consultation"[Mesh:noexp] OR ((early[Title/Abstract] OR delay[Title/Abstract] OR late[Title/Abstract]) AND (referral[Title/Abstract])))	1579

Seejärel täpsustas töörühm, miks reumatoloogi juurde suunamise kiirus eelkõige oluline on – kui kinnitub põletikulise liigehaiguse diagnoos (nt RA), on haiguse edenemise seisukohast oluline, kui ruttu alustatakse haiguse kulgu modifitseeriva raviga. Edasi keskenduti tõendusmaterjali otsingul DMARD-ravile.

Kokkuvõtte teistes (käesoleva juhendi koostamisel sõelale jäänud) juhendites DMARD-ravi puudutavate soovituste kohta on esitatud järgnevas tabelis.

Ravijuhend	DMARD soovitus	Reumatoloog
AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2015	No recommendation on timing	No recommendation on timing
ASAS-EULAR fo AS, 2016	1. Axial SpA diagnosis by rheumatologist 2. NSAIDs 3. Evaluate after 2-4 weeks 4.1 in case of insufficient response in purely axial disease start bDMARDs 4.2 mainly peripheral symptoms	No information on timing of referral. axSpA is severe diseases and management should be coordinated by rheumatologist
BCMA, 2012	No recommendation on timing	
Update of Canadian Rheumatology Association, 2014	No recommendation on timing. 1. Diagnosis of SpA. 2. NSAIDs 2 week. 3. In case of inadequate response in peripheral SpA start DMARDs. There is no evidence for the efficacy of DMARD, including SSZ and MTX, for the treatment of axSpA. Combination therapy with DMARD should be considered in peripheral SpA, particularly in patients with poor prognostic features, moderate-high disease activity and in patients with recent-onset disease. Combination therapy should also be considered in patients with inadequate response to monotherapy. There is no evidence to support the obligatory use of DMARD before, or concomitant with, TNFi in patients with axSpA.	
ESPOGUIA, 2015	Traditional DMARDs (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine) are recommended as first line treatment for active peripheral psoriatic arthritis	No recommendation on timing
EULAR FOR EARLY ARTHRITIS, 2016	Patients at risk of persistent arthritis should be started on DMARDs as early as possible (ideally within 3 months), even if they do not fulfil classification criteria for an inflammatory rheumatologic disease	Within 6 weeks after the onset of symptoms
NICE PSORIASIS, 2012	No timing recommendation	As soon as psoriatic arthritis is suspected, refer the person to a rheumatologist for assessment and advice about planning their care
NICE SpA, 2017	No timing recommendation. In adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy (NSAIDs or TNF-alpha inhibitors). Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating severe active ankylosing spondylitis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, NSAIDs	Perform an HLA-B27 test. If the test is positive, refer the person to a rheumatologist for a spondyloarthritis assessment. Urgently refer people with suspected new-onset inflammatory arthritis to a rheumatologist for a spondyloarthritis assessment.
NICE, RA 2018	Offer first-line treatment with cDMARD monotherapy using oral methotrexate, leflunomide or sulfasalazine as soon as possible and ideally within 3 months of onset of persistent symptoms	
NHMRC, 2009	Commence DMARDs within 12 weeks of onset in consultation with a rheumatologist	No recommendation on timing
SIGN, 2010	No recommendation on timing	Referral for a rheumatology opinion is appropriate in psoriasis if joint swelling or dactylitis is present, or when spinal pain with significant early morning stiffness is present.
SIGN, 2013	Early initiation of treatment with DMARDs is recommended to control the symptoms and signs of RA as well as limiting radiological damage.	All patients with suspected inflammatory joint disease should be referred to a specialist as soon as possible to confirm the diagnosis and evaluate disease activity.

Juhendeis, kus DMARD-ravi alustamise aega oli puudutatud, ei olnud vastavate soovitude andmisel tõendusmaterjalina kasutatud teadusuuringuid, kus oleks ravi alustamise kiirust / ravi alustamise erinevaid ajahetki omavahel võrreldud.

Seejärel võeti tööühma soovitusel vaatluse alla teistsugused ehk reumatoloogile mõeldud ja põletikuliste liigeshaiguste spetsiifilist ravi käsitlevad juhendid. Tööühma ettepanekul piiruti kahe kõige värskema Euroopas ja Ameerika Ühendriikides välja töötatud juhendiga:

(1) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960–977. Epub 2017 Mar 6.;

(2) Singh JA, Saag KG, S. Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jan;68(1):1–25. Epub 2015 Nov 6. Review.

Smolet jt 2017 ning Singh jt 2015 juhenditest tõendusmaterjalina kasutatud uuringute kokkuvõte on esitatud järgnevas tabelis.

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlalisus	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
<b>Haiguse progresseerumine radioloogiliselt hinnatuna</b>									
1 <sup>1</sup>	vaatlusuuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tugev seos	Kohortuuring, millesse kaasati 970 RA patsienti Šveitsi RA kvaliteedi hindamise registrist. Varase DMARDi rühma (sümptomite tekkest ravi alguseks möödunud kuni aasta, keskmiselt 6 kuud) kuulus 368 patsienti ning hilise DMARDi rühma (sümptomite tekkest ravi alguseks möödunud 1-5 aastat, keskmiselt 2,5 a). Kui muud tunnused uuringurühmit ei erinenud, siis uuringusse kaasamise hetkel oli haiguse porogressiooni määr (ingl <i>estimated rate of radiographic progression at baseline</i> ) uuringurühmades statistiliselt oluliselt erinev (vastavalt 1,8 vs 0,6; $p < 0,01$ ). Samas 5 a pärast oli radioloogilise progressiooni määr Ratingeni skoori alusel hinnatuna varase DMARDi rühmas (pärast võimalikele segavatele teguritele kohandamist) statistiliselt oluliselt väiksem kui hilisema ravi algusega uuritavate rühmas (0,35 $p = 0,012$ ).	⊕⊕⊕○ MÕÕDUKAS	OLULINE <sup>a</sup>
1 <sup>2</sup>	vaatlusuuring	tõsine <sup>b</sup>	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tugev seos	Mitterandomiseeritud uuringus (n = 206) lõpuni püsinud (ingl <i>completers-only</i> ) 153-st RA patsiendist progresseerus haigus varase ravi rühmas 4 aasta jooksul radioloogiliselt (Sharp-van der Heijde meetodil hinnates) vähem (Sharpi progressiooni määr 1,3 punkti/aastas, n = 75) kui hiljem ravi alustanute rühmas (2,5 punkti/aastas, n = 78) ( $p = 0,03$ ). Samas ajavahemikus 1 kuni 4 aastat haiguse progressioonis uuringurühmade vahel statistiliselt olulist vahet ei olnud.	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE <sup>a</sup>

**Haiguse progresseerumine radioloogiliselt ja haiguse aktiivsuse skoori alusel hinnatuna**

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Mittekooskõlalisy	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 <sup>3</sup>	vaatlusuuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	<p>Juhtkontrolluuring, millesse kaasati 20 <i>very early RA</i> (VERA) patsienti, kel haigus DMARDi alguseks kestnud keskmiselt (<i>median</i>) 3 kuud ning nendega sobitatud 20 <i>late early RA</i> (LERA) patsienti, kel haigus DMARDi alguseks kestnud keskmiselt (<i>median</i>) 12 kuud. Jälgimisperiood 36 kuud.</p> <p>Radioloogiliselt (Larseni skoori põhjal) hinnatuna oli haiguse progressioon VERA rühmas statistiliselt olulisel määral aeglasem kui LERA rühmas</p> <p>DAS28 paranes VERA rühmas 2,8±1,5 vs LERA rühmas 1,7±1,2 (P&lt;0,05).</p>	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE <sup>a</sup>

#### Haiguse progresseerumine – tõsise liigeskahjustuse teke, mõõdetuna teostatud endoproteesimise alusel

1 <sup>4</sup>	vaatlusuuring	tõsine <sup>c</sup>	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	<p>Kohortuuring, kuhu kaasati Quebec'i (Kanada) arstide raviarvete ja hospitaliseerimiste andmebaasist RA esmasjuhud (n = 11 365), andmed pärinevad aastaist 2002–2011. Tulemusnäitajaks oli aeg kohorti arvamisest kuni esimese (mistahes liigese) endoproteesimiseni. Jälgimisperioodil tehti 11 333 patsiendil 608 liigese endoproteesimist keskmine (ingl <i>median</i>) jälgimisperiood 4,6 aastat.</p> <p>Uuring näitas, et esimese jälgimisaasta jooksul vähenes endoproteesimise riskitihedus (ingl <i>hazard</i>) iga MTX-ravi kuu lisandumisel (kumulatiivselt) 5% ning muu DMARD-ravi kuu lisandumisel (kumulatiivselt) 3%. Teisisõnu, pikema ravi kestus esimese aasta jooksul oli seotud pikema ajaga, mis kulus endoproteesimiseni: MTX-ravi korral (kohandatud riskitiheduste suhe HR = 0,95 1 kuu kohta (95% CI 0,93–0,97) ning muu DMARD-ravi korral HR = 0,97 (95% CI 0,95–0,99).</p>	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE <sup>a</sup>
----------------	---------------	---------------------	---------------	---------------	---------------	----------	---	-----------------------	----------------------

CI: Confidence Interval (usaldusvahemik)

Pc: Bonferroni/Holmi meetodil korrigeeritud p-väärtus

a. Algselt valitud tulemusnäitajate hulgas ei olnud otsesõnu 'haiguse progressiooni'. Haiguse progressioon radioloogiliselt hinnatuna ei tulnud esmastel põletikulise liigeshaiguse kahtlusega patsientidel kõne alla, kuid töö käigus ning kliinilise küsimuse täpsustudes luges tööühm selle DMARD-ravi tulemuse hindamisel oluliseks tulemusnäitajaks.

- b. Analüüsi kaasatud vaid uuringus lõpuni püsinud uuritavad
- c. Ligi ¼ uuritavatest ei saanud üldse DMARD-ravi

**Kasutatud allikad**

1. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, et al. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1106–10
2. van Aken J, Lard LR, le Cessie S, et al. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:274–9
3. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906–14.
4. Moura CS, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:197