

Biológiai terápiák a rheumatoid arthritis kezelésében

Dr. Vittay Pál, Dr. Jóna Gabriella, Nádudvari Nóra, Péter Tünde,
Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet

A rheumatoid arthritis (RA) olyan idült, progresszív, gyulladásszerű betegség, amely világszerte a felnőtt népesség mintegy 0,3-2,1%-át érinti. Az elmúlt években az RA kezelése drámai változásokon ment keresztül: az új betegségmódosító gyógyszerek (ún. DMARD-ok) és biológiai terápiák, mint az abatacept, a rituximab, valamint a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF α) antagonisták (influximab, adalimumab, etanercept) bevezetése teljesen átalakította a betegség ellátását. Az ESKI Technológia-értékelő Iroda a gyártó cégek által, az OEP-hez benyújtott klinikai és gyógyszer-gazdaságossági adatok áttekintése alapján a közelmúltban elvégezte mind az öt említett biológiai készítmény értékelését. Jelen tanulmány az értékelésekből leszűrt tapasztalatok összegzése alapján készült.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive, inflammatory disease that affects approximately 0,3-2,1% of the adult population in the world. In the past few years the treatment of rheumatoid arthritis (RA) has undergone some dramatic changes: the introduction of new disease-modifying anti-rheumatoid drugs (DMARDs) and biological therapies such as abatacept, rituximab and the tumour necrosis factor (TNF) α , antagonists (influximab, etanercept, and adalimumab) have completely transformed the management of the disease. The Office of Health Technology Assessment at National Institute for Strategic Health Research has recently prepared the appraisal of the five biologic drugs mentioned previously on the basis of reviewing the clinical and pharmacoeconomic data submitted by the respective manufacturing pharmaceutical companies. This discussion is based on the summarized experiences gained from the assessments.

BEVEZETÉS

A rheumatoid arthritis (RA) olyan ismeretlen eredetű, idült, progresszív, autoimmun, szimmetrikus sokízületi gyulladás, amely világszerte a felnőtt népesség mintegy 0,3-2,1%-át sújtja. Magyarországon a lakosság körében mintegy 70-80 000-re [1], ill 100 000-re [2] becsülik az érintettek számát, míg egy újabb felmérés szerint tényleges prevalenciája csak 0,37% [3]. Az RA határozott nemi preferenciát mutat a nők irányában (nő-férfi arány: kb. 3:1) és általában középkorúakban (életkor: 40-70 év) szokott fellépni, bár létezik juvenilis formája is. Diagnózisa az Amerikai Reumatológiai Kollégium által kifejlesztett ún. ACR kritériumok (lásd

1. táblázat) alapján történik: a 7 pontból legalább 4 megléte esetén állítható fel a betegség kórisméje.

1. Legalább 3 ízület érintettsége
2. Szimmetrikus ízületi érintettség
3. Kézízületi érintettség
4. Szubkután csomó
5. RF pozitivitás
6. Rtg: marginális erózió és/vagy sávós porózis
7. Reggeli ízületi merevség > 1 óra

1. táblázat
A rheumatoid arthritis diagnózisának ACR kritériumai

A betegségnek lehetnek extraartikuláris manifesztációi is, ideértve az olyan szisztémás elváltozásokat, mint egyebek között a limfoma, különböző gyulladásszerű folyamatok, illetve ateroszklerotikus szívbetegség kialakulásának fokozott kockázata; mindezek következtében az érintett betegek várható élettartama is rövidebb lehet (pl. egy ma 50 éves nőbeteg 4 évvel kevesebbre számíthat, mint a korcsoportjába tartozó RA-mentes társai).

Az RA lefolyása rendkívül heterogén és változó lehet, mindemellett számos olyan tényezőt azonosítottak, amelyek a viszonylag kedvezőtlenebb kórjáratra utalhatnak, így például a rheumatoid faktor (RF), az anti-ciklikus citrullinált peptid (CCP), illetve a C-reaktív protein (CRP) koncentrációjának viszonylag magas szintje, a fokozott vörösvértest süllyedés, valamint az eróziókra utaló korai radiológiai jelek.

A betegség a diagnózis felállításától számított mintegy 2 év elteltével általában enyhe, míg 10 év elteltével súlyos rokkantságot okoz; az érintettek kb. egyharmada válik munkaképtelenné az RA következtében. Mivel a kórkép gyógyítására jelenleg még oki terápia nem áll rendelkezésre, ezért a kezelés fókuszában a következő terápiás célok állnak: (1) a panaszok és tünetek csökkentése; (2) a progresszió, illetve az ízületi destrukció megakadályozása; (3) az életminőség megőrzése; és (4) klinikai remisszió elérése.

A RHEUMATOID ARTHRITIS TERÁPIÁJA

A betegség gyógyszeres kezelésének alapvető koncepciója, hogy a tüneti kezelésen (fájdalomcsillapítók, szteroidok) túlmenően lehetőség szerint minél jobban le kell lassítani a kórfolyamat előrehaladtával létrejövő maradandó károsodások kialakulását. Az e célra szolgáló készítmények az ún. DMARD-ok (disease modifying anti-rheumatoid drugs [betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek]). Ide tartoznak az olyan gyógyszerek (2. táblázat), mint például az int-

ramuszkulárisan vagy orálisan alkalmazott aranyók, a D-penicillamin, bizonyos antimaláriás szerek (pl. chloroquin), a cyclophosphamid, az azathioprin, a cyclosporin, valamint a jelenlegi terápiás gyakorlatban legelterjedtebben használt methotrexát (MTX), illetve a leflunomid és a sulfasalazin. Bár az MTX és más DMARD-ok — akár különféle kombinációkban alkalmazva is — eredményesen képesek csökkenteni az RA által okozott panaszokat és tüneteket, illetve lassítani a progressziót, sok betegnek további terápiára is szüksége van.

Az immunválasz és a gyulladásos reakció mechanizmusainak feltárása során kerültek az érdeklődés homlokterébe az ún. pro- és anti-inflammatorikus citokinek, melyek modulálásával elvileg kedvező irányban lehet befolyásolni az olyan autoimmun betegségek lefolyását, mint amilyen az RA is. Ennek egyik megközelítési módja az ún. biológiai szerek alkalmazása, amelyek olyan élő forrásokból származnak, mint például mikroorganizmusok, különféle állatfajok, illetve az ember, és amelyek típusosan proteinekből és protein fragmentumokból állnak.

Szintetikus	Biológiai
Methotrexát	
Leflunomid	Anakinra
Sulfasalazin	Abatacept
Chloroquin	Adalimumab
Arany-készítmények	Etanercept
Cyclophosphamid	Infliximab
D-penicillamin	Rituximab
Azathioprin	Tocilizumab
Cyclosporin	

2. táblázat
Betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD-ok)

Az RA indikációjával jelenleg forgalomban lévő biológiai szerek általában olyan rekombináns monoklonális antitestek és fúziós proteinek, amelyek az egyes pro-inflammatorikus citokinek ellen irányulnak, mint például a tumor nekrozis faktor (TNF) és az interleukin-1 (IL-1) receptor, vagy az immunsejtek felszínén elhelyezkedő markerek ellen, mint a citotoxikus T-limfocitához kapcsolódó antigén 4 immunglobulin (CTLA-4-Ig) és a B-sejtek felszínén található CD20 foszfoprotein.

A KEZELÉS HATÁSOSÁGÁNAK MÉRÉSE

A betegnek az RA kezelésére mutatott reagálását típusosan három módon mérik: a klinikai, a radiológiai, illetve a funkcionális válasz regisztrálásával. A klinikai válasz megítélésére szolgáló paraméterek olyan módon kísérik meg felmérni a betegség aktivitását, hogy egyrészt megállapítják az aktívan érintett ízületek számát, másrészt pedig meghatározzák a betegség olyan indikátorait, mint például a beteg által érzékelt fájdalmat, a funkcionális állapotot, valamint a gyulladás mértékét jelző akut fázis markerek értékét. Jóllehet mindezek a klinikai paraméterek hasznosak le-

hetnek, de a konszenzus hiánya nehézkessé teheti a klinikai vizsgálatokban alkalmazott különböző kezelések összehasonlítását.

A kérdés kezelésére összetett (kompozit) indexeket fejlesztettek ki, kezdve az ún. Paulus kritériumokkal, aminek segítségével számos eredményességi paramétert figyelembe véve igyekezett azonosítani azokat a betegeket, akik jól reagálnak az adott kezelésre, illetve e válasz elkülönítésére a placebo-ra adottól [5]. Az Amerikai Reumatológiai Kollégium 1995-ben publikálta kritériumait [6], amelynek felrészített és módosított változata jelenleg is standardként szolgál az új DMARD-ok kiértékelése terén. Attól függően, hogy az e kritériumok szerinti skálán százalékban (20, 50, ill. 70) kifejezve mekkora javulás észlelhető, használják az ACR20, ACR50, ill. ACR70 értékeket egy adott terápia eredményességének kvantitatív megállapítására. Ezen túlmenően elsősorban Európában használatos az eredetileg 53 (érzékenység/fájdalom) illetve 44 (gyulladás) ízületre kiterjedő ún. betegség aktivitási pontszám (DAS [disease activity score]), továbbá annak 28 ízületre leszűkített változata, a DAS28. Az ízületi károsodás radiográfias felmérésére számos módszer létezik, ezek közül a Sharp (TSS) és Larsen szerinti pontozásos rendszer a legelterjedtebb [7, 8], amely a kezek és csuklók kis ízületeinek erózióit és az ízületi rés beszűkülését méri, illetve a TSS van der Heijde [9] szerinti módosítása. A betegséggel kapcsolatos életminőség illetve a funkcionalitás mérésére a leginkább elterjedten használt eszköz a Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ), amely egyben egyik komponense az ACR kritériumoknak is.

A TÉI ÁLTAL ÉRTÉKELT RA ELLENES BIOLÓGIAI KÉSZÍTMÉNYEK

Az Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet (ESKI) Technológia-értékelő Irodája (TÉI) a társadalombiztosítási támogatás eljárási rendjében döntés-előkészítőként a gyártói beadványok értékelését végzi. A TÉI-be már az intézet alakulásának évében, 2004-ben beérkeztek az első kérelmek és az azóta eltelt négy esztendő során összesen öt ilyen készítmény értékelésére került sor. Ezek közül három TNF α -antagonista (etanercept [Enbrel[®]], adalimumab [Humira[®]] és infliximab [Remicade[®]]), és egy-egy B-limfocita CD20 marker ellenes antitest (rituximab [MabThera[®]]), illetve szelektív kostimulációs modulátorok (abatacept [Orencia[®]]) szerepelt.

A korszerű nemzetközi gyakorlattal lényegében megegyező [10-14], hazánkban jelenleg érvényes terápiás ajánlások [15] értelmében:

- a TNF α -gátlók — általában methotrexáttal kombinációban a magas betegség aktivitási pontszámmal jellemzett és már korábban szintetikus DMARD-okkal nem kielégítő eredménnyel kezelt betegek első vonalbeli terápiájára szolgálnak, míg
- a B-limfocita CD20 marker ellenes antitest, illetve a szelektív kostimulációs modulátor második vonalbeli kezelés céljaira van fenntartva.

Az EMEA által Európában törzskönyvezett készítmények közül a cikk írásának időpontjában hazánkban támogatásban (indikációhoz kötött 100%) a Remicade® (infiximab), az Enbrel® (etanercept), a Humira® (adalimumab), illetve MabThera® (rituximab) részesül RA indikációban.

Az anti-TNF szerek közül az infiximab és az adalimumab monoklonális antitestek, míg az etanercept egy 2 TNF receptorból (p75 receptorok) álló konstrukció, amely az IgG1 Fc porciójához kapcsolódva egy immunoglobulinszerű molekulát alkot. Az ezekkel a TNF α -antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok nagyfokú terápiás aktivitást mutattak a tradicionális nem-biológiai DMARD-okkal nem kielégítő módon kezelt betegekben. Jóllehet a szereket lehet önmagukban vagy methotrexáttal kombinációban alkalmazni, a kombináció általában lényegesen hatásosabb a monoterápiánál. Methotrexáttal kombinált 12 hónapos kezelés után az anti-TNF plusz MTX terápia a placebo plusz MTX kezeléssel összehasonlítva az ACR 20, 50 és 70 válaszok terén rendre 60% vs. 25%, 40% vs. 10% és 20% vs. 5% értékeket vett fel átlagosan. A három TNF-blokkoló szer a szóban forgó javallaton túlmenően engedélyezve van spondylitis ankylopoeticában (morbus Bechterew) és arthritis psoriaticában, az etanercept még bőr pszoriázisban és juvenilis idiopátiás arthritisben, az infiximab Crohn-betegségben, továbbá az adalimumab bőr pszoriázisban és Crohn-betegségben.

A rituximab és abatacept olyan, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt gyógyszer, akiknél az egyéb betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekkel, köztük legalább egy TNF-inhibitorral végzett kezelés nem eredményezett megfelelő terápiás választ vagy intoleranciához vezetett. Az abatacept az RA középsúlyos és súlyos formáiban, míg a rituximab súlyos formában javallott, mindkettő methotrexáttal kombinálva.

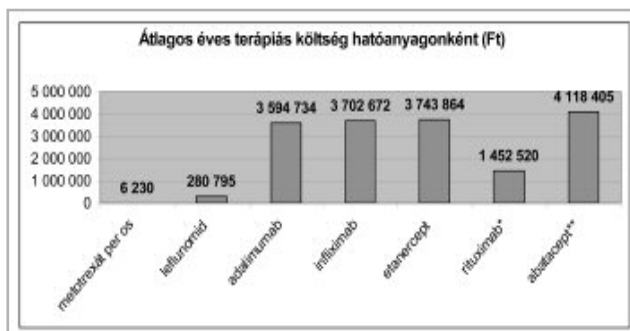
A HAGYOMÁNYOS ÉS BIOLÓGIAI TERÁPIÁK KÖLTSÉGEI

A hagyományos kezelési mód(ok) és a TNF α -gátlók, illetve az egyéb biológiai terápiák ára között a szakadék rendkívül nagy (lásd 1. ábra). Míg átlagosan egy éves per os MTX kezelés 6 200 Ft, a leflunomid 280 000 Ft, addig a biológiai terápiák költsége milliós nagyságrend felett van.

A szűkösen rendelkezésre álló erőforrások optimális felhasználásának érdekében a készítmények költséghatékony alkalmazását szükséges megvalósítani, azonban ennek megítélését számos körülmény nagyban nehezítette, elsősorban az, hogy nem készült az egyes hatóanyagok között közvetlen („head-to-head”) összehasonlító klinikai vizsgálat.

TECHNOLÓGIA ÉRTÉKELÉSEK ÁTTEKINTÉSE

A nemzetközi szakirodalom szisztematikus lekeresése után elmondható, hogy a biológiai terápiákkal kapcsolatban rendkívül kevés számú, magas evidenciaszintű vizsgálat



1. ábra

Hagyományos és biológiai terápiák költségei

* rituximab esetében az ismételt kúrák biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban kevés információ áll rendelkezésre; azon betegek, akiknél a betegség további aktivitása igazolható, 2-5 további kezelésben részesülhetnek az előző kúra után 6-12 hónapig, az ábrán feltüntetett érték egy kezelés költségét tükrözi

** a készítmény ára az EüM Lakossági Egészségügyi Információs Portáljáról származik

eredményein alapuló költség hasznossági/hatásossági elemzés jelent meg.

Az összehasonlító elemzések minden esetben placebóval, illetve MTX-szel szemben készültek, de az egyes modellek eltérő felépítése miatt eredményeik összehasonlítása korlátozottan lehetséges. A hagyományos DMARD-okhoz képest a biológiai válasz-módosító készítmények lényegesen drágábbak, ám alkalmazásukkal több QALY-t lehet nyerni (általánosságban elmondható, hogy EQ-5D kérdőívet alkalmazva, legalább 2 éves gyógyszeres kezelés segítségével, az adatok 5, illetve 10 éves extrapolálásával nagyságrendileg 0,3-0,4 QALY nyereség érhető el MTX monoterápiával szemben [20-23]).

A magas gyógyszerárakat az indirekt költségekben bekövetkező csökkenés jelentősen mérsékli, de nem képes teljes mértékben kompenzálni. Ugyanakkor a készítmények számos szempontból nyújtanak hasznot a betegeknek, ezért indokolt lehet figyelembe venni társadalmi szempontú – az egészségügyi rendszeren kívüli költségvonzattal is kalkuláló – megközelítéseket (pl. munkából való kiesés mérséklődése). Összességében a nemzetközi egészség-gazdaságtani elemzések eredményei minden esetben az elvi elfogadási küszöbérték környékére estek (Nyugat-Európában, illetve Észak-Amerikában 20 – 50 ezer euró között mozog a határérték).

Kizárólag hazai adatokon alapuló gazdasági modellek elkészítése nehezebb, mivel nem, illetve csak minimális mértékben áll olyan információ a rendelkezésre, mely a költséghatékonsági elemzések elkészítéséhez feltétlenül szükséges (életminőség, betegségprogresszió, direkt és indirekt költségek stb.).

Magyarországi viszonyokra adaptált egészség-gazdaságtani elemzés csupán az infiximab (Remicade®) terápiához kapcsolódóan publikált nyilvánosan, mely szerint az infiximab MTX-hez viszonyított inkrementális költséghatékonsági rátája 6-12 millió Ft/QALY között mozog, az eredmények részleteit azonban nem közölték [19]. A tanulmány alapjául szolgáló nemzetközi klinikai vizsgálat szerzői hang-

súlyozzák, hogy megállapításaik megerősítéséhez hosszú távú követéses felmérésekre lenne szükség [24].

A NICE TECHNOLÓGIA ÉRTÉKELÉSÉNEK ÖSSZEFOGLALÓJA

Az értékelések elkészítése során a TÍE kitétetett figyelemmel kíséri a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) publikációit. A NICE-hoz valamennyi gyártó benyújtotta az elmúlt évek során saját, szponzorált technológia elemzését [16-18].

Mindhárom TNF α -gátló hatóanyag hatásosnak bizonyult a rheumatoid arthritis tüneteinek csökkentésében, mind önállóan, mind pedig más DMARD készítménnyel kombinálva. Az NNT (kezelendő betegszám) értékek a következők voltak:

Hatóanyag	ACR20	ACR50	ACR70
Adalimumab	3,6 (3,1-4,2)	4,2 (3,7-5,0)	7,7 (5,9-11,1)
Etanercept	2,1 (1,9-2,4)	3,1 (2,7-3,6)	7,7 (6,3-10,0)
Infliximab	3,2 (2,7-4,0)	5,0 (3,8-6,7)	11,1 (7,7-20,0)

3. táblázat
NNT értékek

Az inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER) mindhárom TNF α -gátló esetében az elvi elfogadási küszöbérték környékére esett a gyártói beadványokban, ugyanakkor a NICE értékelő bizottsága rámutatott arra, hogy a kedvező eredmények részben abból adódtak, hogy a modellekben a készítmények szempontjából túlságosan optimista feltételezéseket használtak [23].

A technológia értékelés során azonban egyik TNF α -gátló hatóanyagot sem nevezték meg elsőként választandónak, az optimális alkalmazási sorrendet számos — a későbbiekben részletesen bemutatásra kerülő — körülmény befolyásolja.

A második vonalbeli B-sejt gátló rituximab, illetve a szelektív kostimulációs modulátor abatacept közül jelenleg csupán az előbbi élvezi a NICE támogatását. Hazánkban a 3 TNF α -gátló mellett a rituximab hatóanyagtartalmú MabThera® került a cikk írásának időpontjáig befogadásra.

KÖLTSÉGHATÉKONY ALKALMAZÁS FELTÉTELEI

A hagyományos DMARD terápiák és a biológiai válaszmodosító készítmények ára közötti roppant szakadék csak

bizonyos esetekben tekinthető indokoltnak és elfogadhatónak. Megállapítható, hogy a költséghatékonny alkalmazás valószínűsége nagyban növelhető az alábbi, részben NICE által is determinált [15-18], illetve magyar ajánlásokban is szereplő szempontok figyelembevételével [15].

- Szigorú szempontok alapján működő betegkiválasztás, azon betegek állíthatók TNF α -gátló terápiára, akik:
 - A hagyományosan alkalmazott készítményekre nem reagáltak megfelelően.
 - Legalább kettő DMARD kezeléssel átestek (beleértve a MTX-et is, kivéve, ha ellenjavallt).
 - Súlyos, aktív RA (DAS28 nagyobb, mint 5,1, mely a megelőző 1 hónapban legalább 2 alkalommal megérintett).
 - A TNF α -gátlókat MTX-szel kombinációban célszerű alkalmazni. Amennyiben a MTX kezelés nem megfelelő, akkor az adalimumab és etanercept adható monoterápiában is.
 - TNF α -gátló terápia akkor folytatható, ha megfelelő válasz (legalább 1,2 pontos DAS28 javulás) van a terápia megkezdését követő 6 hónapon belül.
 - Alternatív TNF α -gátló kezelés megfontolható azoknál a pácienseknél, akiknél mellékhatás miatt a kezelés az első 6 hónap előtt megszakad.
 - A kezelést a legolcsóbb gyógyszerrel kell kezdeni (figyelembe véve az adminisztrációs költségeket, a javasolt adagolást, és a termék árát kiszerezésenként).
- Csak kijelölt reumatológiai centrumok alkalmazhatják, ahol a kezelést tapasztalt orvosok végezhetik szakszerű, rendszeres kontroll és nyilvántartás mellett.
- A másodvonalbeli rituximab alkalmazása abban az esetben lehet költséghatékonny, ha
 - súlyos, aktív RA-ben szenvedő betegek kapják, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más DMARD-szerrel történő kezelésre, beleértve legalább egy TNF α -gátló terápiát is.
 - Megfelelő válasznak tekinthető legalább 1,2 DAS 28 javulás.

Egy, az OEP által 2008-ban publikált munkaanyag [25] tartalmazza a rheumatoid arthritisre vonatkozó finanszírozási rendszer átalakítását a TNF α -gátlókat illetően. A társadalombiztosítás tervezhetősége, a szűkös erőforrásokkal való hatékony gazdálkodás érdekében a reumatológiai, bőrgyógyászati és gasztroenterológiai kórképekre az OEP egységes támogatási struktúra kialakítását tűzte ki célul. Ezen kórképek közül a legnagyobb számú, biológiai terápiákkal kezelt betegcsoport a rheumatoid arthritis volt, ugyanis a három TNF α -gátlóval 1186 beteget kezeltek 2007-ben (egyéb kórképekben nagyságrendileg 20-300 főt), mely 2,8 milliárd Ft értékű támogatás-kiáramlást jelentett. A tanulmány a tervezett finanszírozásra vonatkozóan 1300 beteg kezelését jelöli meg jövőben bevonható betegszámként RA-ban.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Poór Gy. Szöveti destrukció, korai diagnosztika és célzott terápia reumatoid artritiszben. *Magyar Tudomány* 2006;10:1178. <http://www.matud.iif.hu/06okt/03.html>
- [2] Rojkovich B, Poór Gy. A reumatoid arthritis prognosztikai tényezői. *Orvosi Hetilap* 2002;143:2019-27
- [3] Kiss CG, Lovei C, Suto G, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol* 2005;32: 1688-90.
- [4] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger t, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(3):315-24.
- [5] Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. The Comparative Systematic Studies of Rheumatoid Diseases Group. *Arthritis Rheum* 1990; 33(4): 477-84.
- [6] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R Jr, Paulus H, Strand V, Weinblatt M, Williams JH, Wolfe . American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(6):727-35.
- [7] Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34(6): 660-8.
- [8] Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol* 1995; 22(10): 1974-5
- [9] van der Heijde DM, van Leeuwen M, van Riel P, van der Putte L. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995; 22: 1792-96.
- [10] Puccino F, Harbus PT, Goldbach-Mansky R: Use of biologics in rheumatoid arthritis: Where are we going? *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63(Suppl.4): 19-36.
- [11] Johnston SL: Biologic therapies: what and when? *J Clin Pathol* 2007; 60: 8-17.
- [12] Fan P-T, Leong K-H: The Use of Biological Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Acad Med* 2007; 36:128-34.
- [13] Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008; 9: 52-79.
- [14] Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA, Morgan LC, Lohr KN. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008; 148(2): 124-34.
- [15] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: A biológiai terápiák gyulladásszerű reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról Egészségügyi Közlöny 2008. 9.szám.
- [16] NICE technology appraisal: Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis, 2007 October
- [17] NICE technology appraisal: Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis, 2007 August
- [18] NICE technology appraisal: Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis, 2008 April
- [19] Májer István, Brodszky Valentin, Gulácsi László, Péntek Márta: Az egészség-gazdaságtani modellezés szerepe a gyógyszer-finanszírozásban; a reumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysága Magyarországon I.-II, *IME VI. évfolyam 4-5.szám*
- [20] G Kobelt, K Eberhardt and P Geborek: TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden, *Ann Rheum Dis* 2004;63:4-10.
- [21] G Kobelt, P Lindgren, A Singh and L Klareskog: Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid based on the TEMPO trial, *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1174-1179.
- [22] G Kobelt, L. Jönsson, A. Young and K. Eberhardt: The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study, *Rheumatology* 2003;42:326-335
- [23] Y-F Chen, P Jobanputra, P Barton, S Jowett, S Bryan, W Clark, A Fry-Smith and A Burls: A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness, *Health Technology Assessment* 2006;Vol10. Number 42.
- [24] John B. Wong, MD; Gurkirpal Singh, MD; Arthur Kavanaugh, MD: Estimating the Cost-effectiveness of 54 Weeks of Infliximab for Rheumatoid Arthritis, *American Journal of Medicine.* 2002; 113(5): 400-408.
- [25] Reumatológiai, bőrgyógyászati és gasztroenterológiai kórképek biológiai terápiájának finanszírozási koncepciója; 2008, OEP honlap

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Ifj. Dr. Vittay Pál 1980-ban szerezte általános orvosi diplomáját a budapesti Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, illetve 2008-ban végzett a Corvinus Egyetem Gazdálkodástudományi Karán egészségügyi szakközgazdász-ként. Az orvosi egyetemet követően 1985-ig a Kőbányai Gyógyszerárugyár (Richter Gedeon) Farmakológiai Kutatóközpontjában dolgozott, elsősorban központi idegrend-

szeri, illetve az agyi keringésre ható potenciális gyógyszerek preklinikai fejlesztése terén. Ezután 6 évig a Medinfo munkatársa volt szaktanácsadó-szakértőként, mely idő alatt részt vett az Eü Törv. és kapcsolódó jogszabályainak kidolgozásában. Az Egészségügyi Minisztériumban vezető főtanácsosi beosztásban 2001-től 2004-ig főleg minőségügyi kérdésekkel és szakmai irányelv fejlesztéssel foglalkozott, majd azóta jelenlegi munkahelyén, az ESKI Technológia-értékelő Irodáján tevékenykedik, mint tudományos főmunkatárs.



Dr. Jóna Gabriella szakorvos, egészségügyi szakmenedzser. Dolgozott belgyógyász szakorvosként, klinikai farmakológusként és szakmenedzseri

munkakörben. Jelenleg az Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet Technológia-értékelő Irodájának tudományos főmunkatársa.

Nádudvari Nóra bemutatása lapunk 34. oldalán, **Péter Tünde** bemutatása pedig lapunk 35. oldalán olvasható.

A prosztatatarák a vezető halálozási ok a férfi lakosság körében

Nemzetközi Proszтата Nap a Debreceni Egyetemen

Európában és az USA-ban a férfiak között az egyik leggyakrabban észlelt rosszindulatú daganatos megbetegedés a prosztatatarák, mely a férfiak daganat okozta halálozási statisztikájában – országtól függően – a második vagy harmadik helyen szerepel. A legveszélyeztetettebbek az 50 év feletti férfiak, de a prosztatata gyulladásos megbetegedése bármely életkorban előfordulhat. Erre, valamint a szűrés fontosságára hívta fel a figyelmet a Debreceni Egyetem is a 2008. szeptember 13-án megrendezett Nemzetközi Proszтата Nap alkalmából.

A prosztatata leggyakoribb betegségei, a gyulladás, a jóindulatú daganat és a rák, népbetegségnek számítanak a férfi lakosság körében: a prosztatatarák hazánkban – ahogy a fejlett társadalmakban – vezető helyet foglal el a férfiak daganat okozta halálozásában. A férfiakban megtalálható, szelídgesztenyéni, mirigyes szerv daganatos megbetegedésének kialakulásában több tényező játszik szerepet, melyek közül kiemelkedő az androgén, vagyis a férfias nemi jelleg kialakításáért felelős hormonok hatása.

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centruma a nők és a gyermekek mellett a férfiak egészségmegőrzésére is különös figyelmet fordít. „*Régióink férfi lakosságának egészségét is kiemelten kezeljük, ezért ragadtuk meg a Nemzetközi Proszтата Nap kereteit arra, hogy ismételten felhívjuk a figyelmet a szűrővizsgálatok fontosságára és az egészségtudatos magatartásra*” – tájékoztatott **Dr. Paragh György egyetemi tanár, centrumelnök**.

Az időben történő észlelést nehezíti, hogy a prosztatatarák a korai stádiumban gyakran tünetmentes, vagy a jelentkező tünetek megegyeznek a jóindulatú prosztatata megnagyobbodás tüneteivel. Fontos tudni ugyanakkor, hogy a korai stádiumú prosztatatarák műtéttel teljesen meggyógyítható, ezért a rendszeres szűrés a megelőzés egyik leghatékonyabb eszköze. „*A szűrés két fontos alkotóeleme, a prosztatata kitapintása és az ún. prosztatata specifikus antigén (PSA) meghatározása, együttesen biztosítja a megfelelő diagnózis kialakítását. Sokszor a prosztatatarák már ujjal tapintható, máskor azonban a PSA szint emelkedése hívja fel a betegségre a figyelmet. Nehezíti azonban a diagnózist, hogy a PSA szint emelkedett lehet nagy prosztatata vagy gyulladás esetén is*” – hívta fel a figyelmet **Dr. Flaskó Tibor, egyetemi docens, a DE OEC Urológiai Klinikájának igazgatója** a rendszeres szűrés fontosságára.

TÉ