



---

**Egészség-gazdaságtani és  
Technológiaelemzési  
Munkacsoport**  
Köszolgálati Tanszék

Tel: +36-1-482-5147  
Fax: +36-1-482-5033

[hecon.uni-corvinus.hu](http://hecon.uni-corvinus.hu)

---

**HunHTA** az  tagja  
**INAHTA**

## **A rheumatoid arthritis gyógyszeres terápiája;**

**a nemzetközi és a hazai szakirodalom  
szisztematikus áttekintése**

Budapest,  
2001. december

**Gulácsi László**, egyetemi docens, chair professor  
**Lepp-Gazdag Anikó**, PhD hallgató

# **A rheumatoid arthritis gyógyszeres terápiája; a nemzetközi és a hazai szakirodalom szisztematikus áttekintése**

Gulácsi László<sup>1</sup> és Lepp-Gazdag Anikó<sup>2</sup>

2001. December

BKÁE-2001.19 (BKÁE-RA/01 – 2001)

**Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem  
Közszolgálati Tanszék**

**Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési  
Munkacsoport**

<sup>1</sup> munkacsoportvezető, Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport

<sup>2</sup> PhD hallgató, Közszolgálati Tanszék

## Tartalom

Rövidítések .....	3
RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) .....	4
LEFLUNOMID .....	5
A DMARD SZEREK KOMBINÁCIÓJÁNAK SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉSE A RHEUMATOID ARTHRITIS TERÁPIÁJÁBAN .....	7
EREDMÉNYEK .....	11
A KOMBINÁLT DMARD TERÁPIÁK ÁTTEKINTÉSÉNEK ÖSSZEGZÉSE.....	18
A RHEUMATOID ARTHRITIS PREVALENCIÁJA, INCIDENCIÁJA VALAMINT SZOCIÁLIS ÉS GAZDASÁGI TERHE MAGYARORSZÁGON .....	21
A RHEUMATOID ARTHRITIS KÖLTSÉGEI .....	26
A. Függelék: Az eredményekre vonatkozó átlagos, súlyozott különbségek a DMARDok és a placebo között, RA betegek esetén	
B. Függelék: A DMARDok mellékhatásai	
Irodalom .....	36

## Rövidítések

ACR	American College of Rheumatology
AUR	Auranofin
AZA	Azathioprin
Buc.	Bucillamin
CQ	Chloroquin
CRP	C-reaktív Protein
CSA	Cyclosporin
DAS	Disease Activity Score
D-pen	D-penicillamin
DPS	Dapson
Etan.	Etanercept
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
GST	Gold Sodium Thiomulat
HCQ	Hydroxychloroquin
IFX	Infliximab
Leflu	Leflunomid
MP	Methylprednisolon
MTX	Methotrexat
Na	Nincs adat
Plac.	Placebo
Predn.	Prednison/ prednisolon
RAI	Ritchie Articular Index
RF	Rheumatoid Faktor
SSA	Sulphasalazin
TNF	Tumor Necrosis Faktor

**DMARDs - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs**

**NSAIDs - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs**

## RHEUMATOID ARTHRITIS (RA)

*Definíció:* Krónikus szisztémás gyulladással megbetegedés, amely a synovia gyulladásával kezdődik, majd később arthritis, bursitis, tendovaginitis alakul ki. A betegség progrediálva, szubokkban zajlik, ízületi destrukciókhoz és rokkantsághoz vezethet<sup>1</sup>.

*Incidencia/prevalencia:* A fejlett ipari országok lakosságának 0,5-1,5%-át érinti, a legtöbb beteg 40 év körüli. nő:férfi=3:1-4:1, családi halmozódást mutat<sup>2,3</sup>

*Etiológia:* ismeretlen<sup>4</sup>

*Prognózis:* A betegség lefolyása változó és megjósolhatatlan. A statisztikák szerint a betegek fele a diagnózist követő tíz éven belül munkaképtelenné válik<sup>5</sup>. A RA megrövidíti a várható élettartamot<sup>6</sup>.

*Célok:* tüneti kezelés, csökkenteni a mortalitást, megelőzni az ízületi destrukciót, minimális mellékhatások mellett

*Terápia<sup>7</sup>:* A diagnózis felállítását követő első két évben adott hatásos terápia gyakran döntő a betegség későbbi lefolyását illetően. A gyulladás folyamatát ebben az időszakban nagy hatásokkal kell elnyomni, különben az érintett ízület destrukciójának veszélye fenyeget.

*Gyógyszeres terápia:*

1. nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)= nem szteroid antirheumatikus szerek (tüneti terápia, rövid ideig hatnak, hosszú távú hatásuk nincs)
2. kortikoszteroidok (magas aktivitású RA esetén átmenetileg, a báziszterek hatásának megjelenéséig)
3. bázisterápiás (DMARD - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) szerek (pontos hatásmechanizmusuk ismeretlen, de az esetek 50-70%-ában hatásosak, rendszeres klinikai és laboratóriumi ellenőrzés kötelező, a báziszterek adását korán el kell kezdeni az ízületi károsodások megelőzése érdekében)
4. biológiai készítmények (a legújabb készítmények, melyek alapelve a gyulladáskeltő citokinek gátlása)

*Eredménymérés:* a fájdalmas és duzzadt ízületek száma, fájdalom, ESR, funkcionális állapot, orvos és beteg értékelése, radiológiai progresszió, a kezelés visszavonásának aránya, ACR20 kritérium (a fájdalmas és duzzadt ízületek számának 20%-os csökkenése, és 20%-os javulás legalább három területen a következők közül: fájdalom, funkció, beteg és orvos véleménye, acute phase reactant – hasonlóképpen alkalmazandó az ACR50 és ACR70)<sup>8</sup>

## LEFLUNOMID

Közel egy évtizedes szünet után a leflunomid a legújabb, a RA kezelésére törzskönyvezett DMARD. Az eddig elvégzett vizsgálatok alapján, a leflunomid a RA kórlefolását módosító szer, melynek terápiás hatékonysága felér a sulphasalazinnal és a methotrexatéval. Az elmúlt két év alatt összegyűjtött adatok azt tükrözik, hogy a leflunomid hosszú távon is biztonságos gyógyszer.

*Előnyei:*

- **A placeboval szemben:** A RCT-k következetesen úgy találták, hogy a leflunomid javítja az életminőséget és a radiológiai progressziót. Az első RCT (402 fő aktív rheumatoid megbetegedéssel) a leflunomidot (kétféle adagolásban) hasonlította össze a placebo-kezeléssel<sup>9</sup>. A leflunomid (10 vagy 25 mg) szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a duzzadt ízületek számát tekintve (-20 a leflunomid, -13 a placebo esetében,  $P < 0,05$ ) a placebóval szemben. A második RCT (358 fő) a leflunomidot sulfasalazin és placebo-kezeléssel vetette össze<sup>10</sup>. Szignifikáns csökkenés volt tapasztalható a duzzadt ízületek számát illetően a leflunomid esetében (44%) szemben a placebo-kezeléssel (21%) ( $P < 0,0001$ ). A harmadik RCT (482 fő) a leflunomidot a methotrexattal és a placebo-kezeléssel hasonlította össze, egy 12 hónapos időszak során<sup>11</sup>. Az ACR20 kritériumnak megfelelő (húsz százalékos) javulás érték el a leflunomiddal kezelték 52%-ánál, a methotrexattal kezelték 46%-ánál, valamint a placebo-kezelésben részesülők 26%-ánál. Az ACR50 kritérium szerint ugyanezen arány a leflunomid esetében 34%, a methotrexatnál 23%, a placebonál pedig 8% ( $P \leq 0,001$ ). A leflunomidot szedő betegek esetében lassult a radiológiai progresszió, szemben a placebo-kezeléssel. Szignifikáns javulást tapasztaltak a leflunomiddal kezelték életminőségében is<sup>12</sup>.

- **Egyéb DMARD-okkal szemben.** Három RCT lelhető fel a szakirodalomban. Közülük kettő nem talált bizonyítékot a leflunomid, a methotrexat, illetve a sulfasalazin közötti szignifikáns különbségre a betegség aktivitása és a radiológiai progresszió kezelése tekintetében<sup>10,11</sup>. A harmadik RCT (999 fő), mely a methotrexatot a leflunomiddal hasonlította össze, eredményeként azt találták, hogy egy év alatt a methotrexat csökkenti a fájdalmas ízületek számát (methotrexate vs leflunomid: 9,7 vs 8,3), a duzzadt ízületek számát (9,0 vs 6,8), és ESR-t (28,2 vs 14,4), valamint javulást okozott mind a betegek, mind pedig az orvosok globális értékelésében ( $P < 0,05$  minden eredmény tekintetében)<sup>13</sup>. Két éves időszakot tekintve, a radiológiai progresszió lényegesen kisebb a methotrexat esetében, de nem tapasztalható szignifikáns különbség sem a fájdalmas ízületek számát tekintve, sem pedig a betegek globális értékelését illetően.

*Hátrányai:*

A próbák egyikében számoltak be kedvezőtlen mellékhatásokról: diarrhoea (17% leflunomid esetén vs 5% placeboval), nausea (10% vs 7%), bőrkiütés (10% vs 4%), alopecia (8% vs 2%) és májfunkció romlás (2% vs 0%)<sup>10</sup>. A súlyosabb mellékhatások tekintetében az arányok nagyon hasonlóak a három vizsgált csoport között (methotrexat, leflunomid, placebo). A hosszú távú mellékhatásokról nem találhatók bizonyítékok.

*Kommentár:* A vizsgálatok eredményei azt tükrözik, hogy a leflunomid adásával hatékonyan és biztonságosan enyhíthetők az aktív RA okozta panaszok és tünetek. A leflunomid hatékonysága szignifikánsan felülmúlta a placebo-készítményekét és a klinikai paramétereket tekintve egyenértékű a sulphasalazinéval és a methotrexatéval. A leflunomid, a DMARD-ok új csoportjának első tagja, rövid időn belül (6 vagy 12 hónap) a RA radiológiai progresszióját is lelassította.

## A DMARD SZEREK KOMBINÁCIÓJÁNAK SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉSE A RHEUMATOID ARTHRITIS TERÁPIÁJÁBAN

### A klinikai vizsgálatok azonosítása

A RA kezelése során használt DMARD szerek kombinációira vonatkozó klinikai vizsgálatokról megjelent publikációkat a következő elektronikus adatbázisokban kerestük: MEDLINE (1966-2001. december), EMBASE (1966–2001. december), valamint a Cochrane Clinical Trials Registry (1965–2001 december – Issue 4). Az egyes adatbázisoknál használt keresési kulcsszavakat az 1. Táblázat tartalmazza. Természetesen a legfontosabb folyóiratok és szakcikk bibliográfiáját is megvizsgáltuk.

1. Táblázat: Az egyes elektronikus adatbázisoknál használt kulcsszavak

Adatbázis	Keresési stratégia
Cochrane Clinical Trial Register	“Arthritis, Rheumatoid”
Embase	“Combination therapy” és “Rheumatoid Arthritis”, ill. az egyes DMARDok nevei, “Therapy” és “Rheumatoid Arthritis”, ill./és az egyes DMARDok nevei
Medline	“Combination therapy” és “Rheumatoid Arthritis”, ill. az egyes DMARDok nevei, “Therapy” és “Rheumatoid Arthritis”, ill./és az egyes DMARDok nevei

### A kiválasztás kritériumai

Az irodalomkeresés során négy stratégiát követtünk:

**Stratégia „A”:** Eredeti szándékaink szerint kizárólag az olyan randomizált klinikai vizsgálatokról szóló tanulmányokat vettük figyelembe, melyek legalább két DMARD hatékonyságát ismertették a RA kezeléssel kapcsolatban a 18 évnél idősebb korú betegek körében. Ebben az áttekintésben a napi adagolású corticosteroidokat szintén DMARDokként vettük figyelembe. További kritérium volt, hogy a következő eredményt mérő szempontok közül legalább egynek szerepelnie kellett az adott tanulmányban: fájdalom és/vagy duzzadt ízületek száma, fájdalom, teljes értékelés a beteg vagy az orvos részéről, erythrocyte sedimentationis ráta



(ESR) vagy C-reactive protein (CRP), radiológiai eredménymérés. Angol és nem angol nyelvű beszámolók címeit és absztraktjait egyaránt megvizsgáltuk, hogy a publikált tanulmányokat azonosítani tudjuk. Angol, holland, német, francia, spanyol és dán cikkeket vizsgáltunk.

**Stratégia „B”:** A folyóirat keresés során 2000/2001-ben megjelent, a leflunomid-dal kapcsolatos randomizált kontrollált vizsgálatok angol nyelvű publikációit gyűjtöttük össze és tekintettük át.

**Stratégia „C”:** A folyóirat keresés (Embase adatbázis 1999-2001) a nem randomizált, angol nyelvű, költség, költség-hatékonysági adatokat tartalmazó publikációkra irányult.

**Stratégia „D”:** Az 1994-2001-ben megjelent magyar nyelvű publikációk keresését elemzését és feldolgozását végeztük el. A folyóirat keresés folyamán magyar nyelvű randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit bemutató publikációt nem találtunk. Az összegyűjtött publikációk relevanciáját az adja meg, hogy a hazai szerzők a magyarországi beteganyaggal kapcsolatos vizsgálati eredményeiket publikálták ezekben a cikkekben.

### **Adatkeresés**

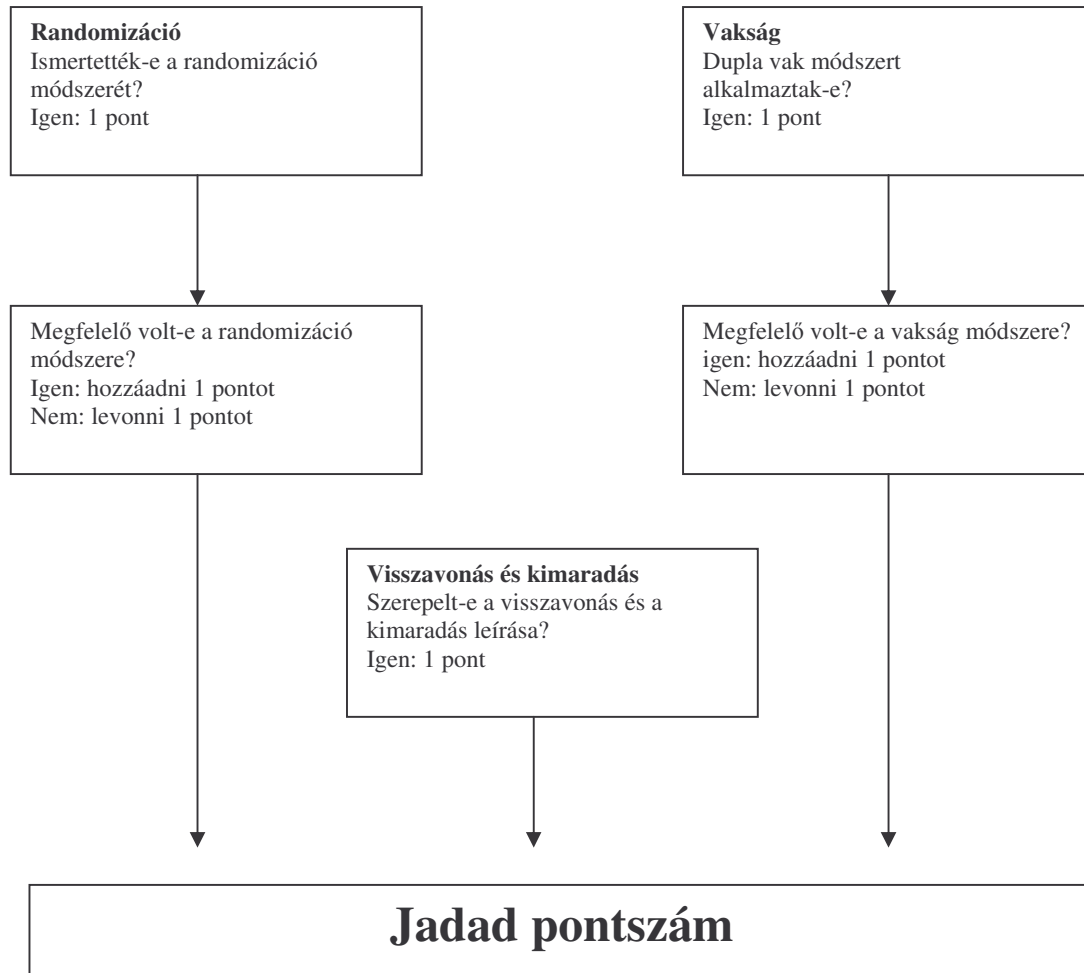
Az RA magyarországi morbiditási, kórházi morbiditási, járóbeteg szakellátási morbiditási és egészségügyi szolgálat igénybevételére, költségére vonatkozó adatokat a Központi Statisztikai Hivatal és a Gyógyinfok adatbázisai áttekintésének eredménye során kaptuk.

### **A tanulmányok metodológiai jellemzőinek értékelése**

A Stratégia „A” és „B” során fellelt tanulmányok metodológiai jellemzőit aszerint értékeltük, hogy a következőkben felsoroltak leírása megtalálható a tanulmányban vagy sem: randomizáció, a randomizáció alkalmassága, vakság, a vakság alkalmassága, visszavonás és kimaradás valamint a betegek titkos besorolásának módja. Ezen pontok mindegyike, vagy önmagában<sup>14-16</sup>, vagy egy mérceként<sup>14,17,18</sup>, egyfajta indikátorként került értékelésre a metodológiai minőség kapcsán. Minden egyes tanulmány esetében megállapítottunk egy általános minőségi értéket, amely a Jadad<sup>17</sup> által kifejlesztett módszeren alapul. Ez a módszer pontokkal értékeli, melyeket specifikus metodológiai paraméterek leírása alapján ítél meg (lásd 1. Ábra). A tanulmányok egy-egy pontot kapnak a randomizáció, a vakság, a visszavonás és a kimaradás

ismertetéséért. További egy-egy pont jár, ha a tanulmányban ismertetésre kerül a randomizáció és a vakság megfelelő módszerének ismertetése. Az elérhető maximális pontszám 5. A legalább három pontot elérő tanulmányok kiváló minősítést<sup>14,19,20</sup> kaptak. Ezek a tanulmányok rendszeresen eltérő kezelési eredményeket ismertettek az alacsonyabb pontszámot elért tanulmányokhoz képest.<sup>14,19,20</sup>

## 1. Ábra: A Jadad pontszám értékelése



### A vizsgált populáció jellemzőinek értékelése

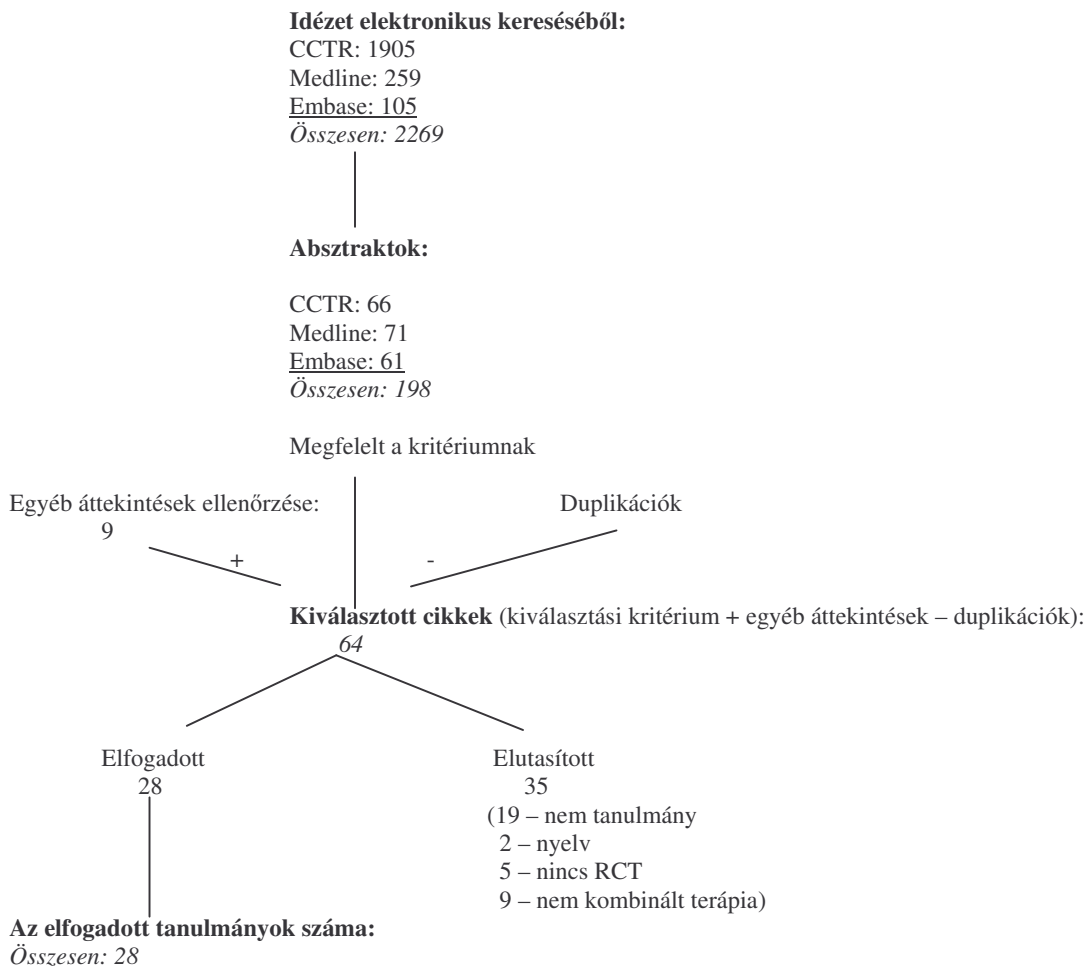
Mivel a vizsgálatok alanyainak alapvető jellemzői jelentősen befolyásolhatják a terápiák végeredményeit, összefoglaltuk a korra, funkcionális státuszra, a betegség idejére és a DMARDok elsődleges használatára vonatkozó adatokat. Ezeket a szempontokat a kutatások eredményeinek összevetésénél is figyelembe vettük.

## EREDMÉNYEK

### Próbák

A Stratégia „A” szakirodalmi keresésünk eredményeit a 2. Ábra részletezi. A Stratégia „B” eredményeként 5 publikációt kaptunk, a keresést a „Clinical Evidence” (Issue 5)<sup>86</sup> alapján végeztük, a folyóirat keresést és elemzést a szerzők végezték.

### 2. Ábra: A szakirodalmi keresés folyamatábrája



Az elektronikus keresésünk 2 269 cikk címet azonosított, melyek közül 198 vonatkozott RA esetén alkalmazott kombinált DMARD terápiára. Minden cím absztraktját megvizsgáltuk és ezek alapján 64 cikket választottunk ki. Ezek közül 62-höz (97%) sikerült hozzájutni és 24 felelt meg a korábban ismertetett kritériumainknak. A legjelentősebb cikkek bibliográfiájának megvizsgálását követően további 8 megfelelőnek tűnő cikket találtunk, melyből négy megfelelt

kritériumainknak. Az elutasított cikkek közül 17 nem klinikai vizsgálatot ismertetett (levelek, kommentárok), 2 a nyelvi követelményeinknek nem felelt meg (egyik orosz, a másik japán nyelvű volt), 5 nem randomizált kontrollált vizsgálat volt, végül pedig 8 cikk nem kombinált DMARD terápiáról szólt.

A végül kiválasztott 28 tanulmány jellemzőit a 2. Táblázatban foglaltuk össze. Ezek a vizsgálatok a DMARDok 22 különböző kombinációi terápiájának hatásait ismertetik 2 819 beteg körében. A betegek száma 24 és 211 között, a kombinált készítmények száma pedig 2 és 7 között változik.

### **Minőségi értékek**

A tanulmányokban használt általános módszerek jó értékelést kaptak. A tanulmányok közül 21-nek (79%) legalább 3 volt a Jadad pontszáma, ill. 16-ban (57%) szerepelt a betegek rejtett besorolásának módja.

### **A vizsgált populáció jellemzői**

Az átlagos életkor 43,2 és 64 év között mozgott. A tanulmányok többségében a betegek életkora 18 és 80 év között volt. A betegség időtartama 2, 6 hónap és 11,5 év között alakult. A betegség súlyosságát vagy a funkcionális állapottal, vagy a rheumatoid faktor jelenlétével jellemezték. A funkcionális állapotot illetően a megoszlás a következőképpen alakult: I. Osztály 10%, II. Osztály 73%, III. Osztály 19%, IV. Osztály 0,5%. A rheumatoid faktor jelenlétét ismertető tanulmányok szerint a vizsgált betegek 62-97%-ánál a rheumatoid faktor pozitívnak bizonyult. A betegek csoportosítása során 13 tanulmányban (46%) a DMARDok elsődleges (vagy nem) használata volt a szempont. 18 tanulmányban a betegeket véletlenszerűen sorolták be a különböző terápiás megoldásokhoz, a másik 10 tanulmányban ez nem tisztázott. Néhány esetben némi bizonytalanság merült fel a különböző terápiákban részesedő betegek összehasonlítása során (különös tekintettel a nemek szerinti megoszlásra és a betegség időtartamára).

## 2. Táblázat: A kombinált DMARD szerek klinikai vizsgálatainak jellemzői a RA terápiájában

Kombináció	Fő szerző, a publikáció ideje	Az értékelés ideje (hetekben)	n betegek száma (ffi/nő)	A betegség ideje (években)	A betegség súlyossága	Visszavonás %	Jadad pont (1-5)	A betegek RCT allokációja titkos
<i>CSA + CQ vs. CQ + plac.</i>	Borne van den, 1998 <sup>70</sup>	0, 12, 24	88 (25/63)	3.8 vs. 5.6 hónap	RF: 68 vs 90%	25% vs 6%	5	Igen
<i>D-pen + CQ vs. CQ + plac. vs. D-pen + plac.</i>	Gibson, 1987 <sup>16</sup>	8, 16, 24, 36, 48	72 (35/47)	1 vs. 3 vs. 2		23% vs. 5% vs. 7.6%	1	Nem tisztázott
<i>D-pen. + MP vs. SSA + MP vs. MP + plac.</i>	Neumann, 1985 <sup>21</sup>	2, 4, 8, 12, 16, 20, 24	45 (16/29)	4 vs. 9 vs. 8	RAI: 21 Vs. 20 Vs. 22	26.6% vs. 46.6% vs. 86.6%	2	Nem tisztázott
<i>SSA + HCQ vs. SSA + plac. vs. HCQ + plac.</i>	Faarvang, 1993 <sup>53</sup>	4, 8, 12, 16, 20, 24	91 (35/56)	6.3	I: 71% II: 29%	26% vs. 41% vs. 29%	5	Igen
<i>SSA+ MP vs. SSA + plac.</i>	Ciconelli, 1996 <sup>54</sup>	8, 16, 24	38 (0/38)	6.9 vs. 6.1	II: 95% III: 5% vs. II:100%	25% vs. 22%	3-5	Igen
<i>SSA + MTX + HCQ + predn. vs. SSA + AUR</i>	Möttönen, 1999 <sup>55</sup>	12, 24, 36, 96	195 (74/121)	7.3 vs. 8.6 hónap	RF: 70% vs. 66%	24% vs. 22%	1	Nem
<i>SSA + MTX + HCQ vs. SSA + HCQ + plac. vs. MTX + plac.+ plac.</i>	O'Dell, 1996 <sup>22</sup>	12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96	102 (31/71)	10 vs. 6 vs. 10	RF: 84% vs. 85% vs. 89%	22.5% vs. 60% vs. 66.6%	5	Igen
<i>SSA + MTX + HCQ vs. MTX + HCQ vs. MTX + SSA</i>	O'Dell, 2000 (abstract) <sup>56</sup>		131					Igen
<i>SSA+ MTX + predn. vs. SSA + plac.</i>	Boers, 1997 <sup>85</sup>	16, 28, 40, 56	155 (64/91)	Medián: 4 vs. 4 hónap	RF: 78% vs. 72%	9% vs. 29%	5	Igen

Kombináció	Fő szerző, a publikáció ideje	Az értékelés ideje (hetekben)	n betegek száma (ffi/nő)	A betegség ideje (években)	A betegség súlyossága	Visszavonás %	Jadad pont (1-5)	A betegek RCT allokációja titkos
<i>SSA + MTX vs. MTX</i>	Haagsma, 1994 <sup>23</sup>	4, 8, 12, 16, 20, 24	40 (8/32)	4.7 vs. 5.3	RF: 77% vs. 72 %	9% vs. 0%	0	Nem
<i>SSA + MTX vs. MTX + plac. vs. SSA + plac.</i>	Dougados, 1999 <sup>57</sup>	0, 2, 4 utána minden 4. héten az 52-ig	205 (54/151)	10.6 vs. 18.4 vs. 10.8 hónap	RF: 71% 62% 75%	25% vs. 21.7% vs. 30.9%	3/5	Igen
	Haagsma, 1997 <sup>24</sup>	2,4, utána minden 4. héten az 52-ig	105 (37/68)	2.6 vs. 3.0 vs. 3.1 hónap	RF: 94% vs. 94% vs. 97%	16.7% vs. 5% vs. 35%	5	Igen
<i>MTX + AZA vs. AZA + plac. vs. MTX + plac.</i>	Willkens, 1992 <sup>18</sup>	6, 12, 18, 24	209 (44/165)	Medián: 8 vs. 8 vs. 10	II: 84% vs. II: 80% vs. II: 78%	26% vs. 38% vs. 75%	5	Nem tisztázott
	Willkens, 1995 <sup>25</sup>	6, 12, 18, 24, 48	209 (44/165)	ua.	ua.	45% vs. 64% vs. 33%	3-5	Nem tisztázott
	Willkens, 1996 <sup>26</sup>	6, 12, 18, 24, 48	209 (44/165)	ua.	ua.	45% vs. 64% vs. 33%	3-5	Nem tisztázott
<i>MTX + AUR vs. AUR + plac. vs. MTX + plac.</i>	Williams, 1992 <sup>27</sup>	6, 12, 18, 24, 36, 48	335 (106/229)	6.2 vs. 4.6 vs. 5.3	(0-3): 2.0 vs. 1.85 vs. 1.94	37% vs. 40% vs. 34%	4	Nem tisztázott
	Lopez-Mendez, 1993 <sup>28</sup>	48	200	3 vs. 2 vs. 3	III: 9 % III: 16 III: 20	nincs adat	4	Igen

Kombináció	Fő szerző, a publikáció ideje	Az értékelés ideje (hetekben)	n betegek száma (ffi/nő)	A betegség ideje (években)	A betegség súlyossága	Visszavonás %	Jadad pont (1-5)	A betegek RCT allokációja titkos
<i>MTX + CSA vs. MTX + plac.</i>	Tugwell, 1995 <sup>29</sup>	2, 4, 8, 12, 16, 20, 24	148 (41/107)	11.2 vs. 9.4	II: 91% III 8% vs. II: 82% III: 15%	25% vs. 16%	5	Igen
<i>MTX + CQ vs. MTX + plac.</i>	Ferraz, 1994 <sup>30</sup>	8, 16, 24	68 (11/57)	9.24 vs. 6.19	II: 88% III:12% Vs. II: 79% III:21%	21% vs. 21%	5	Igen
<i>MTX + IFX vs. MTX + plac. vs. IFX + plac.</i>	Maini, 1998 <sup>31</sup>	4, 8, 12, 16, 26	101 (73/28)	12.6 vs. 10.6 vs. 7.6	RF: 72.2 vs. 76.0 vs. 90.8	7% vs. 57% vs. 27%	5	Igen
<i>MTX + cM-T412</i>	Moreland, 1995 <sup>58</sup>	4, 8, 12, 24, 36, 48	64 (22/42)	8 vs. 10.9	II or III	Na	3/4	Igen
<i>HCQ + MTX vs. HCQ + plac.</i>	Trnavsky, 1993 <sup>32</sup>	4, 12, 24	40 (9/31)		II: 45% III: 55% vs. II: 50% III: 50%	5% vs. 0%	4	Nem tisztázott
<i>HCQ + DPS vs. HCQ + plac. vs. DPS + plac</i>	Haar, 1993 <sup>33</sup>	6, 12, 18, 24	80 (24/56)	Medián: 0.98 vs. 3.0 vs. 1.02	RF: 80% vs. 93% vs. 89%	56% vs. 17% vs. 17%	4	Igen



Kombináció	Fő szerző, a publikáció ideje	Az értékelés ideje (hetekben)	n betegek száma (ffi/nő)	A betegség ideje (években)	A betegség súlyossága	Visszavonás %	Jadad pont (1-5)	A betegek RCT allokációja titkos
<i>HCQ + D-pen vs. HCQ + plac. vs. D-pen + plac.</i>	Bunch, 1984 <sup>59</sup>	24, 48, 72, 96	56 (17/39)	6.3 vs. 5.5 vs. 6.4	ARA*: II: 41% III: 59% Vs. II: 44% III: 44% Vs. II: 57% III: 38%	59%  vs. 56%  vs. 38%	5	Igen
<i>GST + MP vs. GST + plac.</i>	Corkill, 1990 <sup>60</sup>	2, 4, 6, 8, 10, 12, 24	59 (21/38)	5.5 vs. 6.0	(1-4) 2.86 vs. 2.62	37% vs. 45%	3-5	Igen
	Van Gestel, 1995 <sup>34</sup>	12, 20, 44	40 (12/28)	21.5 vs. 29.5 hónap	RF: 80% vs. 85%	65% vs. 45%	5	Igen
<i>GST + HCQ vs. GST + plac</i>	Porter, 1993 <sup>35</sup>	26, 52	142	Medián: 6 vs. 5	RAI: 17 vs. 12	14.8% vs. 18.5%	3	Igen
<i>GST + HCQ vs. GST + plac.</i>	Scott, 1989 <sup>20</sup>	8, 16, 24, 36, 48	101 (31/70)	2 vs. 2	Seropos 73% vs. 71%	48% vs. 35%	4	Nem tisztázott
<i>GST + CSA</i>	Bendix, 1996 <sup>36</sup>	8, 16, 24	40	10.7 vs. 11.5	RF: 79% vs. 81%	15.7% vs. 5%	4	Igen
<i>Leflu vs. plac vs. SSA</i>	Smolen et al., 1999. <sup>10</sup>	2,4,6,8,12,16, 20,24	358 (96/262)	7.6 vs 5.7 vs 7.4	II: 56% III:37% vs. II:54% III:42% vs. II: 57% III:38%	27,8% vs. 44,6% vs. 37,6%	5	Igen

Kombináció	Fő szerző, a publikáció ideje	Az értékelés ideje (hetekben)	n betegek száma (ffi/nő)	A betegség ideje (években)	A betegség súlyossága	Visszavonás %	Jadad pont (1-5)	A betegek RCT allokációja titkos
<i>Leflu vs. plac vs. MTX</i>	Strand et al. 1999. <sup>11</sup>		482 (133/349)	7.0 vs 6.9 vs 6.5		46.7% vs. 68.6% vs. 42.3%	5	Igen
<i>Laflu+MTX</i>	Weinblatt et al. 1999.	6,12,24	30 (7/23)	13.6		7		

\* A betegség aktivitásának ARA skálája: I-II-III

## **A KOMBINÁLT DMARD TERÁPIÁK ÁTTEKINTÉSÉNEK ÖSSZEGZÉSE**

A szakirodalmi keresés folyamán az összefoglaló jellegű cikkeket, tanulmányokat is kiemeltük és elemeztük, hogy ezekről is megfelelő képet kapjunk. A legjelentősebbeket a 3. Táblázatban foglaltuk össze.

### 3. Táblázat:

#### A RA-ban alkalmazott kombinált DMARD terápiákról publikált összefoglaló tanulmányok jellemzői és megállapításai

Áttekintés	Vizsgált időszak	Keresési stratégia és kritériumrendszer	Tanulmányok száma	Konklúzió	Megjegyzések
Boers, 1991	1956 - 1989	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, Index Medicus, Excerpta Medica, és Science Citation Index, ill. a kiválasztott cikkek irodalomjegyzéke</li> <li>Randomizált próbák és kohorsz vizsgálatok</li> <li>Konkurens terápia (legalább két antireumatikus szer alkalmazásával) összehasonlítása egyetlen készítménnyel</li> <li>Eredmény mérése: a betegség súlyossága</li> <li>A kezeléshez kapcsolódó toxicitás ismertetése</li> </ul>	7 tanulmány (összesen 427 beteg)	Az elérhető vizsgálatok nem szolgáltattak elegendő adattal arra vonatkozóan, hogy bármely kombináció preferálandó lenne az egyedüli gyógyszeres terápiáéval szemben.	Az aktív RA pontos definíciója: 6 duzzadt ízület ill. 2 vagy 3 kritérium teljesülése a következőkből: <ul style="list-style-type: none"> <li>legalább 9 érzékeny ízület</li> <li>reggeli ízületi merevség (45 perc)</li> <li>ESR 28 mm/h</li> </ul>
Borigini, 1995	1984 - 1994	Nincs leírás a keresési stratégiáról, sem pedig az elfogadási kritériumokról	14 tanulmány (összesen 1547 beteg)	A megfelelően kivitelezett, széleskörű, hosszú távú, kontrollált klinikai vizsgálat hiánya.	
Felson, 1994	? – 1992. December	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEDLINE, bibliográfiai keresések, 5 nemzetközi reumatológiai folyóirat kézi keresése, valamint az ACR-konferenciák absztraktjai</li> <li>Randomizált klinikai vizsgálatok</li> <li>Legalább 18 éves betegek</li> <li>Két, konkurens, teljes adagolású másod-vonalbeli gyógyszeres terápia</li> <li>Gyógyszerek és minimális adagolásuk: AUR (6 mg/nap), HCQ (200 mg/nap), CQ (250 mg/nap), i.m. gold (50 mg/hét), MTX (7.5 mg/hét), AZA (1 mg/kg/nap), SZA (2 mg/nap), D-pen (500 mg/nap)</li> <li>Számszerűsített kezdeti és végső értékek</li> </ul>	5 tanulmány (összesen 749 kezdeti beteg, melyből 516 teljesített)	A kombinált terápia nem szolgált szükségyszerűen hatásosabb terápiával, de magasabb toxicitást eredményezett az egyedüli gyógyszeres terápiával szemben.	

Áttekintés	Vizsgált időszak	Keresési stratégia és kritériumrendszer	Tanulmányok száma	Konklúzió	Megjegyzések
Verhoeven, 1998	1992 – 1997	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE és a kiemelt cikkek bibliográfiáinak vizsgálata</li> <li>• Angol, francia, német, holland</li> <li>• Randomizált tanulmányok</li> <li>• összehasonlítás azonos típusú, egyedüli DMARD kontrolcsoporttal</li> </ul>	20 tanulmány (10 parallel kezelésről, 6 fokozó és 4 csökkentő stratégiával); összesen 1952 beteg	Korai RA betegek esetén, a corticosteroidokat alkalmazó csökkenő gyógyszeres terápia fokozottabb hatásfokot és elfogadható vagy alacsony toxicitást eredményezett. Az ízületi károsodás tartós marad, de a tüneti hatások a corticosteroidok további adagolásának függvényei. A kései stádiumban lévő betegeknél, a cyclosporin növeli a szuboptimális klinikai reakciót a methotrexatra. A methotrexat, a sulphasalazine és a hydroxychloroquin hármas kombinációja klinikailag jobbnak tűnik az egyes összetevőknél. Az egyéb kombinációk vagy nem kerültek még tesztelésre, vagy túl kis mintán tesztelték, vagy pedig negatív kölcsönhatást mutattak.	
Scott, 1999	1966 – 1990	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE</li> <li>• Randomizált kontrolált vizsgálatok, nem-randomizált tanulmányok paralel csoportok esetén, retrospektív áttekintések</li> </ul>	11 tanulmány (összesen 486 beteg)	Az 1990-es bizonyítékok szerint a kombinált terápia szerény előnyt élvez. Az addigi vizsgálatok túl kicsik voltak, hogy kimutassák a tényleges értékeket, ill. az akkor használt kombinációk nem voltak megfelelőek.	
Suarez, Foster 2001	- 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medline</li> <li>• Embase</li> <li>• the Cochrane Library</li> <li>• Best Evidence</li> <li>• RCT vizsgálatok</li> </ul>	76 cikk (irodalomjegyzék)	Az RCT-k szisztematikus áttekintése alapján, a DMARDok egy év alatt hatásosak lehetnek korai beavatkozás esetén. A legtöbb DMARD hatásosabbnak bizonyult a placebo-kezelésnél, de nincsenek megfelelő RTC vizsgálatok az egy évnél hosszabb kezelésekről. Több RCT vizsgálat bizonyította, hogy a DMARDok bizonyos kombinációi hatékonyabb kezelésre vezetnek.	

## **A rheumatoid arthritis prevalenciája, incidenciája, valamint szociális és gazdasági terhe Magyarországon**

Az Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001-2010 szerint:

„A rheumatoid arthritis hazánkban mintegy 100-150 000 egyént érint, a világirodalmi adatok alapján hozzávetőleg 10 %-ukat igen súlyosan, 30-40 %-ukat súlyos, progresszív formában. A betegség lefolyása a korai felismeréssel és korai agresszív gyógyszeres kezeléssel, újabban a költséges, de hatásos biológiai kezelésekkel kedvezően befolyásolható, a terhek csökkenthetők, a progresszió lassítható. Ezért van szükség a felsorolt paraméterek nagy betegpopuláción mért kiinduló értékeire.

A felmérés módszere generikus és betegség-specifikus életminőség-mérő, funkcionális kieséseket mérő és az egészségügyi szolgáltatások igénybevételét mérő kérdőívek kitöltése (már kisebb beteganyagban előzetes vizsgálatok történtek). Az akció tervezett kommunikációja: közlés szakmai és egészséggazdasági folyóiratban, ismételt előadások formájában szakmai és beteg fórumokon, egészséggazdasági fórum jellegű rendezvényeken.”

A hazai szerzők szerint a magyar lakosság 1%-a szenved RA-ben<sup>65,68</sup>. A betegség leggyakrabban a kéz- és láb kisizületeit érinti, amely egyben a kór diagnosztikus kritériuma és aktivitásának jelzője is. A kéz kisizületek épsége az életfunkciók ellátásában nélkülözhetetlen, ezért gyulladásuk és deformitásuk a betegek mindennapi tevékenységét lényegesen rontja. Ha az alsó végtag nagyizületeit is érinti a folyamat, a beteg mozgáskészségének romlása gyakran az önellátását is nehezíti.

A szakirodalom alapján (0,5-1,5% prevalencia – összes esetek száma) hazánkban az RA betegek feltételezett száma 50 000 és 150 000 fő közé tehető. Az incidencia (az évenként diagnosztizált új esetek száma) nők esetén (36/100 000) 3 600/fő, férfiak esetén (14/100 000) 1 400/fő.

Varjú<sup>69</sup> szerint a RA megbetegedés az élettartamot átlagosan 10 évvel rövidíti meg.

A RA-s betegségek 5-20%-a az enyhe lefolyású jóindulatú I.-es típusba tartozik, mellyel ritkán találkozunk a reumatológus, II. típus (5-20%) gyógyszeres kezeléssel jól karbantartható, ebben az

esetben a progresszió lassú. A betegek 60-90 %-a tartozik a III. csoportba, ahol a gyógyszeres kezelés mellett is progrediáló destrukciók figyelhetők meg<sup>61,66,67</sup>.

A RA az esetek jelentős részében halálos alapbetegségnek tekinthető. Bély és Apáthy<sup>70</sup> által végzett vizsgálat, amely során 1970 és 1992 között elhunyt 161 RA-s beteg boncolási anyagát tekintették át, kiderítette, hogy az esetek 75,9%-ában (122 beteg) a RA volt a közvetlen halálok. A betegek 24,2%-a esetén a halálozás más alapbetegségre volt visszavezethető. A RA-s betegek 52,8%-ánál egy vagy több súlyos szövődmény lépett fel melyek a vasculitis, amyloidosis, sepsis illetve a tuberculosis voltak.

A RA társadalmi és gazdasági terheit a betegség gyakorisága és az életminőség csökkenése határozza meg. A betegségnek mind a direkt (kórházi kezelés, gyógyszerek, diagnosztika) mind az indirekt költségei (megváltozott munkaképesség miatti jövedelem kiesés, TB és önkormányzati járadék, segély, táppénz, rokkantnyugdíj) jelentősek<sup>67</sup>.

A RA gyakori oka a rokkantságnak a fejlett országokban: a betegség 5. évére a betegek 60%-a rokkanttá válik<sup>66</sup>. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Országos Orvosszakértői Intézetének orvosi bizottságai 1998-ban 39 338 igénylőt minősítettek rokkantnak. Ezek közül 3667 (9,7%) beteg szenvedett mozgásszervi betegségben, és 231 beteg RA-ban.

A betegség költségei magasak, csaknem megegyeznek a coronaria megbetegedésben szenvedők költségeivel<sup>66,67</sup>.

A hatékonysági vizsgálatok kimutatták, hogy a leflunomid kezelés a betegek 60%-ánál hoz javulást, ami a duzzadt és érzékeny ízületek számának csökkenésében és a beteg, illetve az orvos által elvégzett átfogó állapotértékelés eredményének javulásában mutatkozik meg. A vizsgálatok határozott javulást mutattak ki a betegek aktivitásában és egészségi állapottól függő életminőségében<sup>62,63,64</sup>.

A kezelés első 3 hónapjában havonta, majd háromhavonta teljes vérképvizsgálat szükséges.

## **A RA (M05-M06) megbetegedés prevalenciája az alapellátás területén a KSH adatai alapján**

Hazánkban a háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett 19 éves és idősebb férfiak és nők esetében fennálló RA megbetegedésben szenvedő paciensek számát a háziorvosok nem összesítik és nem jelentik a Központi Statisztikai Hivatalnak, mivel ez a megbetegedés nem szerepel a KSH által használt rutinban, az alapellátásban gyűjtött diagnózisai között.

## **A RA megbetegedés prevalenciája a kórházi ellátás területén a Gyógyinfok adatai alapján**

A RA (M05-M06) diagnózissal (összes beteg, akiknél a keresett BNO ápolási fődiagnózisként, szövődmenyként vagy kísérőbetegséggként akárhol előfordult) kórházban ápolott betegek száma 1999-ben 7810 fő, míg 2000-ben 7993 fő volt (az 1. táblázatban csak a 2000 év adatai kerültek feltüntetésre). Az általunk vizsgált 24 hónap (1999 és 2000) alatt 12 784 beteg került felvételre (különböző személy, nem pedig kórházi eset) akiknél a 'rheumatoid arthritis (M05-M06)' ápolási fődiagnózisként, szövődmenyként vagy kísérőbetegséggként előfordult. A 24 hónap alatt a RA betegségben (BNO M05-M06) szenvedők ismeretlen százaléka került kórházba (bármilyen ok miatt), ezért ez az adat csak azt mutatja meg, hogy a 24 hónap alatta a RA-s betegek közül 12 784 beteg kórházba került.



#### 4. Táblázat: Kórházi morbiditás, RA (M05-M06) 2000.

Rheumatoid Arthritis	19-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-x	Összesen
Összesen <u>beteg</u> száma (&) (#)	61	187	625	1688	1949	2165	1261	7993
Összesen <u>eset</u> száma (@) (##)	50	144	490	1195	1318	1304	529	5089

*Forrás: Gyógyinfok*

(&) azon beteg száma akik kórházba kerültek és a RA akár ápolási fődiagnóziként, akár kísérőbetegségként akár szövődményként meg volt említve (betegek száma, nem pedig esetek száma)

(@) azon eset száma ahol az ápolási fődiagnózisban szerepelt a RA betegségek ((M05-M06)

(#) Az 1-18 évesek közül RA (M05-M06) fődiagnózis miatt 57 beteg került kórházi gyógykezelésre, halálozás nem történt.

(##)Az 1-18 évesek közül RA betegségek (M05-M06) fődiagnózis miatt 59 esetben került sor kórházi gyógykezelésre

A 4. Táblázat adatai alapján feltételezhető, hogy az 55-64 éves populációban az RA miatt rokkanttá váltak száma 2 000 fő (szakirodalom alapján történt becslés).

#### **A RA betegségek: kórházi esetek száma és költségek; 2000**

A 2. táblázat azokat a kórházi eseteket mutatja, amikor a beteg felvételére a RA betegségek (M05-M06) miatt került sor. Ebben az esetben – szemben az előzőekben feltüntetésre került betegek számával – kórházi esetek szerepelnek, azaz egy beteg többször is felvételre kerülhetett 1999-2000-ben (M05-M06) fődiagnózissal. Itt az volt a cél, hogy megtudjuk, hogy a Gyógyinfok egy átlagos BNO (M05-M06) fődiagnózis miatti kórházi kezelésért mennyit számol el a kórházak felé. Ez az összeg 65 916 Ft. Az hogy a Gyógyinfok által kalkulált összegnek mi a viszonya a tényleges költséghez ismeretlen.

Mivel azonban a finanszírozási döntések esetén, annak ellenére, hogy a társadalmi költségek kerülnek egyre inkább előtérbe a fejlett országokban (a folyamat határozott habár nem túlságosan gyors) a finanszírozó költségeit veszik figyelembe, ez az adat feltétlenül mérvadó. Bármely jelentős beavatkozás a valós költségekbe, legyen az a munkaerő árának mesterségesen alacsony szinten tartása, az amortizáció hiánya, vagy akár – akármilyen módon és céllal – ingyenes források (pl. nagyobb adag gyógyszer) juttatása a kórházaknak – jelentősen ronthatja a vizsgált

terület költség-hatékonysági számításának a validitását. Ezen torzító tényező súlya jelenleg ismeretlen, mint ahogyan a valós költségeket sem ismerjük – azonban további kutatással ezek meghatározhatók.

Erre azért van nagy szükség, mert ennek hiányában sem az egészségügy és a finanszírozó nem képes a valós hatékonyság és költség-hatékonyság felismerésére. Ebben a helyzetben pedig a jobb, innovatívabb, hatékonyabb és költség-hatékonyabb gyógyszer automatikusan versenyhátrányba kerül, a kevésbé hatékony és költség-hatékony ámde olcsóbb vagy más okból preferált szerekkel szemben.

### 5. Táblázat: Hospitalizáció RA -betegségek (M05-M06) miatt, 2000

Azon kórházi esetek száma, ahol a BNO (M05-M06) kód fődiagnóziként szerepelt

Esetek száma	Aktív kórházi napok száma	Súlyszám	Súlyszám és Ft. / fődiagnózis eset	Aktív kórházi napok száma / fődiagnózis eset
5089	63528	6253,501	0,813784 <b>65916,52Ft</b>	12,4834

Forrás: Gyógyinfok

Az 5. Táblázat alapján elmondható, hogy a 2000. folyamán az olyan betegek hospitalizációja után kifizetett OEP költség, akik esetén az RA diagnózis megtalálható volt több mint 335 millió Forint volt.

### A RA betegségek: járóbetegellátás esetek száma; 2000

Hazánkban 2000-ben a járóbeteg ellátás keretében 117 338 esetben került sor RA-s (M05-M06) beteg ellátására (esetszám). Ezzel kapcsolatosan költség adatokkal nem rendelkezünk.

### RA-s betegek (M05-M06) halálozása hazánkban a KSH adatai alapján

A Központi Statisztikai Hivatal a RA halálozást elkülönítve nem tartja nyilván, a halálozás száma hazánkban ismeretlen.

## A Rheumatoid Arthritis költségei

A különböző betegségekkel kapcsolatos költségeket rendszerint három csoportba sorolhatjuk: direkt költségek, indirekt költségek illetve megfoghatatlan költségek. A **direkt költségek** akkor jelentkeznek, amikor a beteg egészségügyi ellátásban részesül. Ide tartoznak a hospitalizáció, a gyógyszerek és a diagnosztika költségei. Az **indirekt költségek** a munkaképesség megszűnésével vagy csökkenésével járó munkabér kiesést jelzik<sup>72</sup>. A *megfoghatatlan költségek* a betegség nyomán bekövetkező pszichoszociális változások és az életminőség romlása kapcsán felmerülő veszteségekhez köthetők. Utóbbi költségek igen nehezen kvantifikálhatóak és csak nagyon ritkán jelennek meg a különböző költségelemzésekben.

Nagybritanniában, 1992-ben, a RA teljes gazdasági terhe megközelítette az 1,26 milliárd fontot, amelyből a direkt költségek 604,5 millió fontot jelentettek. A direkt költségek legnagyobb hányadát (28%) a hospitalizáció jelentette. A gyógyszeres kezelések teljes költsége a direkt költségeknek is csupán 15,5%-át tette ki<sup>73</sup>.

Egy amerikai vizsgálat szerint, a RA-s betegek inkrementális költségének (beleértve a direkt, indirekt és nem egészségügyi költségeket) mediánja 89 000 és 122 000 USD között mozog a nők esetében, ugyanez a férfiaknál 60 000 – 103 000 USD. Becsléseik szerint egy 25 éves időtartam alatt az RA akár 300 000 USD-t meghaladó költséget okozhat<sup>74</sup>.

Egy másik kutatás során 1 156 RA-s beteg direkt költségeit vizsgálták 15 esztendőre visszamenőleg. Azt találták, hogy az igénybe vett egészségügyi szolgáltatások 70%-a köthető közvetlenül a RA-hoz. A vizsgálat szerint a RA direkt költségeinek 25%-át teszik ki a gyógyszerek, melyből 75% a DMARDok költsége<sup>75</sup>.

Prashker és Meenan<sup>76</sup> kifejezetten a gyógyszeres terápia költségét elemezte egy 6 hónapos időszakon át, hat hatóanyagot vizsgálva (penicillamin, metotrexat, oral gold, hydroxychloroquin, azathioprin és inj. gold). A **gyógyszeres terápia teljes költségét** három elemre bontották: a gyógyszer *aktuális költsége*, a betegek *megfigyelésének költsége*, és az adott gyógyszer *mellékhatásainak*, illetve azok kezelésének *költségei*. Azt figyelték meg, hogy egyetlen kivétellel, a megfigyelés és a mellékhatások okozta költségek a teljes költségek több mint 60%-át jelentik, ezért nem elegendő

csupán a gyógyszer aktuális beszerzési költségét figyelembe venni, hiszen ez igen félrevezethető lehet.

### **Gazdasági értékelések**

Az egyes terápiák gazdasági értékelése során két megközelítést szokás alkalmazni: költség-haszon elemzést illetve költség-hatékonyság elemzést<sup>77,78</sup>.

A **költség-haszon elemzés**ben mind a költségeket, mind pedig a következményeket ugyanabban az egységben, mindig pénzben mérjük, így ez a technika lehetővé teszi, hogy nemcsak különböző egészségi következményekkel járó egészségügyi programok, hanem egészségügyi és azon kívüli programok összehasonlítását is lehetővé teszi. Mivel az emberi élet és az azzal kapcsolatos értékek sokszor igen nehezen fejezhető ki pénzben, a költség-haszon elemzések az egyes terápiák esetében igen ritkák.

Az egészségügyi terápiák gazdasági elemzésével foglalkozó tanulmányok többsége **költség-hatékonysági elemzést** ismertet. A költség-hatékonyság elemzésben a pénzben kifejezett költségeket a terápiához kapcsolódó természetes hatásosság-egységekben kifejezett következményekkel vetjük egybe. A költség-hatékonyság a következményeket természetes (fizikai) egységekben méri, ezért csak olyan alternatívák egybevetésére használható, melyek ugyanolyan típusú következményeket eredményeznek<sup>78</sup>.

Az RA gyógyszeres terápiáinak vizsgálatakor számos tényező játszhat fontos szerepet a költség-hatékonyság becslése során. Egyrészt, a RA költségeiről szóló tanulmányok szerint a *rokkantság* a legfőbb meghatározója a RA-ban szenvedő betegek kiadásainak<sup>79-81</sup>, ezért bármely gyógyszer, amely lassítja az ízületi destrukciót és így késlelteti a rokkantság kezdetét, rendelkezik a költség-hatékonyság lehetőségével. Másrészt, ahogyan az korábban említésre került, a *mellékhatásokhoz köthető kiadások* jelentős részét képezik az egyes gyógyszerek teljes költségeinek. Egy biztonságosabb készítmény valószínűleg költség-hatékonyabb lesz egy hasonlóan hatásos készítményhez képest, amely viszont több mellékhatással rendelkezik. Végül, nem szabad elfelejtenünk, hogy a RA egy krónikus megbetegedés, amely akár 30-40 éven át elkíséri betegünk életét, ezzel szemben a jelenleg használatos készítmények többsége kevesebb mint 5 évig marad

hatásos és/vagy tolerálható<sup>1</sup>. Egy gyógyszer *minél tovább* marad *hatásos és tolerálható*, annál inkább válik költség-hatékonnyá<sup>82</sup>.

Az elmúlt néhány esztendő során, a reumatológia területén számos újszerű, magas hatékonyságú, de igen drága készítmény került bevezetésre a RA kezelése érdekében. Annak ellenére, hogy ezek a készítmények jelentős költségeket okoznak, összességében lényegesen nagyobb megtakarításokhoz vezethetnek a hosszú távú morbiditás és/vagy rokkantság késleltetésével vagy megelőzésével. Sajnos ezen új ágensek formális gazdasági értékelése még várat magára. Emellett, a valós költség-hatékonyság meghatározásához hosszú távú adatokra lenne szükség a RA élethosszig tartó inkrementális költségeivel kapcsolatban<sup>74</sup>.

---

\*Griffiths et al. Vizsgálatai szerint a kezdeti DMARD terápiák ideje átlagosan 10 hónap.

Az eddig publikálásra került DMARD-okra vonatkozó gazdasági értékelések:

### 5. Táblázat

Tanulmány	Ország	Módszertan	Komparátorok	Legfőbb eredmények
Auls et al. 1996 <sup>74</sup>	Kanada	Költség-hatékonyság	Cyclosporin, penicillamin, azathioprin, placebo	A cyclosporin költségérzékenyebbé teszi a betegeket. Nem tisztázott a költség-hatékonysága.
Borg et al. 1990 <sup>74</sup>	Svédország	Költségelemzés	Gold, chloroquin, penicillamin	A chloroquinnal való kezelés bizonyult a legolcsóbbnak.
Kavanaugh et al. 1996 <sup>74</sup>	USA	Költségelemzés	Methotrexat, inj. gold	A methotrexattal való kezelés kevésbé költséges.
Prashker et al. 1995 <sup>74</sup>	USA	Költségelemzés	Or. és inj. Gold, hydroxychloroquine, penicillamin, methotrexat, azathioprin	Az or. Gold a legolcsóbb, az inj. Gold a legdrágább.
Thompson et al. 1998 <sup>74</sup>	USA	Költség-haszon	Auranofin, placebo	Költség-hatékonysága nem bizonyított, de növeli a hasznosságot.
Verhoeven et al. 1998 <sup>74</sup>	Hollandia	Költség-haszon	Kombinált terápia (prednisolon, methotrexat, sulphasalazin vs. sulphasalazin egyedül)	A kombinált terápia kevésbé költséges és hatékonyabb.
Yazdani et al. 2001 <sup>83</sup>	USA	Költség-haszon	Leflunomid vs. etanercept	A leflunomid terápia költsége szignifikánsan alacsonyabb, de ez alapvetően a gyógyszerek áraiból következik.
Boers, Verhoeven, 1997 <sup>85</sup>		Költség-hatékonyság	Prednisolon, methotrexat, sulphasalazin vs. sulphasalazin	A kombinált terápia költség-hatékonynak bizonyult, a nagyobb hatékonyság és az alacsonyabb, vagy közel azonos költségek miatt. (indirekt költségeket nem mértek)
Choi et al 2000 <sup>84</sup>		Költség-hatékonyság	Cyclosporin vs hydroxychloroquine, sulphasalazin, methotrexat	A cyclosporin kevésbé volt költség-hatékony a hármasterápiához képest (drágább és kevésbé hatásos)

## Leflunomid

Valószínűleg az idő rövidege folytán, igen kevés publikáció jelent meg a leflunomid költségeivel kapcsolatban, s ezeknek a konklúziója is többnyire további, hosszú távra vonatkozó vizsgálatok elvégzésére (és hiányára) hívja fel a figyelmet. Tény, hogy az eddig használt DMARD szerek mindegyikénél a leflunomid lényegesen drágább, de hogy költség-hatékonysági szempontból ez mit jelent még nem tudjuk.

A következő adatok az Aventis Pharma Kft. tulajdonában lévő kéziratból származnak. A nyert adatokat a franciaországi árak és költségek alapján számolták ki, egy 1000 és egy 500 fős beteg csoportra, 1 ill. 5 éves időtartamra. Mivel az eredmények igen hasonlóak ezért, most csak az 1000 főre és egy évre vonatkozó adatokat közöljük.

### 6. Táblázat: Költségek az első év végén Európában (1000 fő)

	Jelenlegi gyakorlat	Leflunomiddal	Különbség (abszolút)	Különbség %
A DMARD költség	358 827	1 035 977	677 150	188,7
B Egyéb RA-hoz köthető kezelés	184 439 1 828 147	184 439 1 859 744	0 31 598	0,0 1,7
C Toxicitás+nyomonkövetés	1 860 447	1 629 201	-231 246	-12,4
D Hospitalizáció	390 788	385 553	-5 235	-1,3
E Ambuláns látogatás	8 169 475	6 905 090	-1 264 385	-15,5
F Indirekt költségek				
Összes gyógyszerköltség (A,B)	543 266	1 220 416	677 150	124,6
Összes direkt költség (A,B,C,D,E)	4 622 648	5 094 914	472 267	10,2
<b>Teljes költség</b>	<b>12 792 123</b>	<b>12 000 004</b>	<b>792 119</b>	<b>-6,2</b>

7. Táblázat: Költség-hatékonyság az első év végén, Euroban (1000 fő)

	Jelenlegi gyakorlat	Leflunomiddal	Különbség (abszolút)	Különbség %
Teljes ktg, 1000 fő	12 792 123	12 000 004	-792 119	-6,2
<b>ACR20</b>				
Teljes ACR 20 response years	390,96	480,95	90,00	23,0
Ktg/ACR20/fő	320 720	24 950	-7 769	-23,7
<b>ACR20 + progresszió kontrol</b>				
Teljes ACR20 response years	142,75	467,43	324,69	227,5
Ktg/ACR20/fő	89 615	25 672	-63 943	-71,4
<b>Hasznosság</b>				
Teljes QALY 1000 főre	547,27	572,13	24,86	4,5
Ktg/QALY/fő	23 374	20 974	-2 400	-10,3



**A. Függelék:**

**Az eredményekre vonatkozó átlagos, súlyozott különbségek a DMARDok és a placebo között (95%-os konfidencia intervallumon), RA betegek esetén**

<b>Eredmény Hatóanyag</b>	Fájdalmas ízületek száma	Duzzadt ízületek száma	Fájdalom**	Az orvos globális értékelése	A beteg globális értékelése	Funkcionális értékelés*	ESR
Penicillamin (<500 mg/d)	-6.00 (-11.36, - 0.64)	-2.00 (-5.96, 1.96)	-11.00 (-23.19, - 1.19)	-0.42 (-0.72, - 0.12)	-0.36 (-0.65, - 0.07)	.	-8.00 (-22.01, 6.01)
Penicillamin (500 - 1000mg/d)	-6.61 (-11.37, - 1.85)	-5.00 (-9.11, -0.89)	-0.63 (-1.00, - 0.26)	-0.77 (-0.98, - 0.56)	-0.56 (-0.86, - 0.26)	.	-10.65 (-20.89, -0.41)
Penicillamin (>1000 mg/d)	-8.90 (-16.63, - 1.16)	.	-0.61 (-0.91, - 0.31)	-1.07 (-1.36, - 0.78)	0.00 (0.00, 0.00)	13.90 (-37.03, 9.23)	-14.39 (-23.21, -5.58)
Sulphasalazin	-2.448 (-4.15, - 0.74)	-2.379 (-3.73, -1.03)	-8.71 (-14.80, - 2.62)	-0.16 (-0.38, 0.01)	-0.23 (-0.46, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-17.58 (-21.93, - 13.23)
Methotrexat	-17.85 (-23.97, - 11.73)	-7.31 (-10.44, - 4.18)	-3.00 (-4.07, - 1.93)	-1.05 (-1.31, - 0.80)	-0.91 (-1.20, - 0.63)	-0.48 (-0.58, - 0.38)	-8.95 (-18.17, 0.27)
Cyclosporin	-8.20 (-12.64, - 3.76)	-3.19 (-4.29, -2.10)	-1.45 (-2.32, - 0.57)	0.34 (-0.02, 0.69)	0.08 (-0.25, 0.41)	.	.
Cyclophosphamid	-9.62 (-17.72, - 1.53)	-6.88 (-12.04, - 1.71)	.	.	.	.	-11.61 (-25.72, 2.51)

<b>Eredmény</b>	Fájdalmas ízületek száma	Duzzadt ízületek száma	Fájdalom**	Az orvos véleménye	A beteg véleménye	Funkcionális értékelés*	ESR
<b>Hatóanyag</b>							
Azathioprin	-3.08 (-5.24, -0.93)	-18.00 (-24.76, -11.24)	-25.09 (-42.11, -8.07)	.	.	-0.24 (-0.79, 0.31)	-12.94 (-33.94, 8.05)
Antimalaria sz.	-2.57 (-3.78, -1.36)	-3.71 (-4.86, -2.57)	-0.45 (-0.72, -0.18)	-0.39 (-0.57, -0.21)	-0.34 (-0.53, -0.15)	-0.06 (-0.29, 0.17)	-6.38 (-8.51, -4.24)
Injectabilis gold	.	-4.58 (-6.50, -2.65)	.	-0.34 (-0.48, -0.20)	-0.48 (-0.77, -0.19)	.	-13.16 (-18.14, -8.18)
<b>Leflunomid</b>	<b>-9,7 (-17,5, -1,9)</b>	<b>-7,2 (-13,8, -0,6)</b>	<b>-27,3 (-57,3, 2,4)</b>	<b>-1,1 (-2,1, -0,1)</b>	<b>-1,1 (-2,2, 0,0)</b>	.	.

\*Funkcionális értékelés = Steinbrocker

\*\*Fájdalom = VAS, mm

B. Függelék: A DMARDok mellékhatásai

Hatóanyag neve	Mellékhatások	%	Hivatkozás
Hydroxychloroquin	Szemfenék károsodása		
Sulphasalazine	Erythema	1-5	37
	Csontvelődepresszió	1-5	37
	Gyomorbántalmak, hasi fájdalom	33	38
Gold (Auranofin)	Erythema	18-26	38
	Stomatitis	60-80	39
	Csontvelődepresszió	<1	40-42
	Thrombocytopenia	1-3	39
	Proteinuria	<1	43
	Diarrhea	>10	44
Methotrexate	Gyomorbántalmak, hasi fájdalom	2.5	45
	Erythema	1-2	46
	Stomatitis	6-10	46,47
	Hajhullás	<1	47
	Csontvelődepresszió	<5	45
	Májkárosodás	<1	48
	Pneumonitis	3-5	45
Azathioprine	Leukopenia	2.5-4.5	49
	Hepatotoxicity	3-10	38
	Influenzaszerű tünetek	8	49
	Vérszegénység	0-1.5	49
	Nausea	9.6-15.2	49
	Thrombocytopenia	0-2.0	49
	Pancytopenia	0-0.5	49
	Hajhullás	1.5-2.0	49
Cyclosporine	Vese toxicitás	25-80	38
	Vérszegénység	<2	38
	Thrombocytopenia	<2	38
	Magasvérnyomás	11	38

B. Függelék (folytatás): A DMARDok mellékhatásai

Hatóanyag neve	Mellékhatások	%	Hivatkozás
Leflunomid	Májfunkció romlás	6	38
	Gyomorbántalmak, hasi fájdalom	15	38
	Teratogén hatás		
	Erythema	8	38
	Hajhullás	1-7	38
Etanercept	Elméleti fertőzésveszély		
	Helyi elváltozások (injekció)	37	38
	Felsőlégtuti tünetek	Up to 45	38
D-penicillamin	Erythema	Up to 50	38
	Stomatitis	>10	50
	Ízérzékelés- és szaglás zavar	>10	50
	Proteinuria	<1	50
	Csontvelődepresszió	<1	50
	Autoimmunjellgű tünetegyüttes	<1	50
	Thrombocytopenia	5	51
Cyclophosphamid	Csontvelődepresszió		
	Csontvelő rendellenességek		
	Fertőzés		
	Hajhullás	40-60	38
	Hepatotoxicity		
Infliximab	Anaphylaxia		
	Fertőzés		

## Irodalom

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of RA. *Arthritis Rheum* 1987;31:315-324
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC et al. Estimates of prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in US, *Arthritis Rheum* 1998;41:778-781
3. Symmons DP, Barret EM, Bankhead CR et al. The incidence of RA in the UK: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33:735-739
4. Winchester R, Dwyer E, Rose S. The genetic basis of RA: the shared epitope hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:761-783
5. Yelin E, Henke C, Epstein W. The work dynamics of the person with RA. *Arthritis Rheum* 1987;30:507-512
6. Mutru O, Laakso M, Koota K. ten year mortality and causes of death in patients with RA. *BMJ* 1985;290:1811-1813
7. Herold G. *Belgyógyászat (a magyar kiad. főszerk.: Dr. Romsics László) B+V (medical and technical) Lap- és Könyvkiadó Kft. , 2001; p:552-558*
8. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in RA. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-735.
9. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in treatment of patients with active RA. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1595-1603.
10. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active RA: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259-266
11. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active RA with leflunomide compared with placebo or methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-2550.
12. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, et al. Function and health related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active RA. *Arthritis Rheum* 1999;42:1870-1878.
13. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of RA. *Rheumatology* 2000;39:655-665.
14. Moher D, Pham B, Jones A et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet.* 1998;352:609-613.

15. Schulz K, Chalmers I, Hayes R et al. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273:408-412.
16. Gibson T, Emery P, Armstrong A, Crisp A, and Panayi G. Combined d-penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis - a comparative study. *Br J Rheum*. 1987;26:279-284.
17. Jadad A, Moore A, Carrol D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
18. Willkens R, Urowitz M, Stablein D et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis: A controlled clinical trial. *A&R*. 1992;35:849-856.
19. Kahn K, Daya S, and Jadad A. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med*. 1996;156:661-666.
20. Scott D, Dawes P, Tunn E et al. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Rheum*. 1989;28:128-133.
21. Neumann V, Hopkins R, Dixon J et al. Combination therapy with pulsed methylprednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1985;44:747-751.
22. O'Dell J, Haire C, Erikson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *NEJM*. 1996;334:1287-1291.
23. Haagsma C, Van Riel C, De Rooij D et al. Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br J Rheum*. 1994;33:1049-1055.
24. Haagsma C, Van Riel P, De Jong A, and Van de Putte L. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheum*. 1997;36:1082-1088.
25. Willkens R, Sharp J, Stablein D, Marks C, and Wortmann R. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis: a forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. *A&R*. 1995;38:1799-1806.
26. Willkens R, and Stablein D. Combination treatment of rheumatoid arthritis using azathioprine and methotrexate: a 48 week controlled clinical trial. *J Rheum*. 1996;23:64-68.
27. Williams H, Ward J, Reading J et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *A&R*. 1992;35:259-269.
28. Lopez-Mendez A, Daniel W, Reading J, Ward J, and Alarcon G. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies

- of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *A&R*. 1993;36:1364-1369.
29. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *NEJM*. 1995;333:138-141.
  30. Ferraz M, Pinheiro GHM, Albuquerque E et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis: A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:231-236.
  31. Maini R, Breedveld F, Kalden J et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *A&R*. 1998;41:1552-1563.
  32. Trnavsky K, Gatterova J, Linduskova M , and Peliskova Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Zeit fur Rheum*. 1993;52:292-296.
  33. Haar D, Solvkjaer M, Unger B et al. A double-blind comparative study of hydroxychloroquine and dapsone, alone and in combination, in rheumatoid arthritis. 1993;22:113-118.
  34. Van Gestel A, Laan R, Haagsma C, Van De Putte L , and Van Riel P. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheum*. 1995;34:347-351.
  35. Porter D, Capell H , and Hunter J. Combination therapy in rheumatoid arthritis - no benefit of addition of hydroxychloroquine to patients with a suboptimal response to intramuscular gold therapy. *J Rheum*. 1993;20:645-9.
  36. Bendix G and Bjelle A. Adding low-dose cyclosporin a to parenteral gold therapy in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheum*. 1996;35:1142-1149.
  37. Day R. Sulfasalazine . *Textbook of Rheumatology*. 1993;4th Ed.:Philadelphia, WB Saunders.
  38. Micromedex Inc. *Micromedex Healthcare Series*. 2000.
  39. Gordon D. Gold compounds in the rheumatic diseases. in *textbook of rheumatology 4th ed*. 1993;Philadelphia, WB Saunders.
  40. Lockie L and Smith D. Forty-seven years experience with gold therapy in 1019 RA patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1985;14:238-246.
  41. Davis P and Hughes G. Significance of eosinophilia during gold therapy. *Arthritis & Rheumatism*. 1974;17:964-968.
  42. Gerber R and Paulus H. Gold therapy . *Rheum Dis Clin North Am*. 1975;1:307-318.
  43. Kelley, W, Harris, E, Ruddy, S, and Sledge, C. Volume 1. *Textbook of Rheumatology*. 5th edition Philadelphia, PA; W.B. Saunders Company. 97 (Ch. 48).
  44. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39:723-731.

45. Weinblatt M. Methotrexate, in textbook of rheumatology. 4th ed. 1993; Kelley WN, Harris ED Jr., Ruddy S, Sledge CB eds.
46. Klippel, J and Dieppe, P. Rheumatology. London; Times Mirror International Publishers Limited. 94 (8.13.3).
47. Weinblatt M. Toxicity of low dose methotrexate in RA. *J Rheum.* 1985;12:35-39.
48. Kelley, W, Harris, E, Ruddy, S, and Sledge, C. Volume 1. Textbook of Rheumatology. 5th edition Philadelphia, PA; W.B. Saunders Company. 97 (Ch. 49).
49. Singh G, Fries J, Spitz P, and Williams C. Toxic effects of azathioprine in RA: a national post-marketing perspective. *Arthritis & Rheumatism.* 1989;32:837-843.
50. Jaffe I. Penicillamine . in textbook of rheumatology 4th ed. 1993.
51. Cash J and Klippel J. Second line drug therapy for RA. *New England J of Med.* 1994;330:1368-1375.
52. Van den Borne, B.E.E.M., R.B.M. Landewé, et al. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *J Rheumatol* 1998; 25:1493-8.
53. Faarvang K.L, Egsmose C. et al. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:711-715.
54. Ciconelli R.M., Ferraz M.B, Visionsi R.A., Oliveira L.M. and E. Atra. A randomized double-blind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br.J. of Rheum.* 1996; 35: 150-154.
55. Möttönen T, Hannonen P. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1568-1572.
56. O'Dell J, Lelf R, et al. Methotrexate (M)- Hydroxychloroquine (H)- Sulfasalazine (S) versus M-H of M-S for rheumatoid arthritis (RA): results of a double blind study. 2000. Abstract submitted for ACR conference November 14, 1999.
57. Dougados M, Combe B et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-225.
58. Moreland L.W, Pratt, P.W, et.al. Double-blind, placebo-controlled multicenter trial using chimeric monoclonal anti-CD4 antibody, cM-T412, in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38 vol 11: 1581-1588.
59. Bunch Th.W, O'Duffy J.D., Tompkins R.B, and W.M. O'Fallon. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatism* 1984; 27: 267-276.



60. Corkill M.M, B.W. Kirkham, I.C. Chikanza, T. Gibson and G.S. Panayi. Intramuscular depot methylprednisolone induction of chrysotherapy in rheumatoid arthritis: a 24-week randomized controlled trial. *Br.J. of Rheum* 1990; 29: 274-279.
61. Rojkovich B, Paksy A, Poor Gy A korai rheumatoid arthritis aktivitását és kimenetelét jelző prognosztikai tényezők vizsgálata, *Magyar Reumatológia*, 2000, 41, 85-92
62. Rozman B, Clinical experience with leflunomide in rheumatoid arthritis: Leflunomide Investigators Group, *J Rheumatol (Suppl)* 1998; 53:27-32
63. Tugwell P, Bombardier C, Strand V és mtsai. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide improves functional activities and health related quality of life (HRQOL), Leflunomide Investigators Group (abstr) *Arthritis Rheum* 1998;41 (Suppl) 154S
64. Fye KH Újabb lehetőségek a rheumatoid arthritis kezelésében, *Orvostovábbképző Szemle*, 2000, 7;3:114-120
65. Szekanez Z és Gömör B, A gyulladós reumatológiai kórképek kezelésének újabb lehetőségei a XXI. Században, *Motesz Magazin* 2001, 1-2-, 23-31
66. Géher P A Rheumatoid arthritis gyógyszeres kezelése, *Medicus Universalis* 2000, 23;4:245-250
67. Rojkovich B A rheumatoid arthritis gazdasági és szociális terhei, *Népegészségügy* 1999, 80;5:53-57
68. Rojkovich B, Bálint G Korai kezelés rheumatoid arthritisben, *Kórház* 1997, e;4:15-19
69. Varjú T Kommentár, *Orvostovábbképző Szemle* 2001, 7;6:146-150
70. Bély M, Apáthy Á halálokok, szövődmények rheumatoid arthritisben, *orvosi hetilap*, 1994, 135;37:2029-2034
71. Suarez-Almazor M, Foster W (2001) Rheumatoid arthritis (in: *Clinical evidence*, issue 5.) BMJ Publishing Group Oxford
72. Callahan LF. The burden of RA: facts and figures. *J Rheumatol* 1998;25(suppl.53):8-12
73. McIntosh E. The cost of RA. *Br. J Rheumatol* 1996;35:781-90
74. Gabriel S.E.: A clinical and economic review of DMARDs *Pharmacoeconomics*. 2001;19(7):715-28
75. Yelin E: An assessment of the annual and long-term direct costs of RA. The impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999;42:1209-18
76. Prashker M., Meenan RF. The total cost of drug therapy for RA: a model based on costs of drug, monitoring, and toxicity. *Arthritis Rheum* 1995;38:318-25
77. Lambert CM, Hurst NP. Health economics as an aspect of health outcome: basic principles and application in RA. *Br. J Rheumatol* 1995;34:774-80
78. Ruchlin HS, Elkin EB, Paget SA. Assessing cost effectiveness analyses in RA and osteoarthritis. *Arthritis Care Res* 1997;10:413-21

79. Kobelt G, Eberhardt K, Jönsson L. Economic consequences of the progression of RA in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999;42:347-56.
80. Clarke AE, Zowall H, Levinton C et al. Direct and indirect medical costs incurred by Canadian patients with RA: a 12 year study. *J Rheumatol* 1997;24:1051-60
81. Van Jaarsveld CHM, Jacobs et al. Direct cost of RA during the first six years: a cost-of-illness study. *Br J Rheumatol* 1998;37:837-47
82. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for RA in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992;19:609-16
83. Yazdani C. et al. Comparison of RA care costs in patients starting therapy with leflunomide vs etanercept. *Am J Manag Care*.2001.sep;7(13suppl):S419-26
84. Choi et al. A cost effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant RA. *Arthritis Rheum* 2000;43:2316-27.
85. Boers M, Verhoeven A, Markusse H et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-318.
86. Suarez-Almazor M, Foster W. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care, Issue 5, 2001. June, p: 832-848.

A szerzők a tanulmány elészítéséhez nyújtott értékes segítségükért köszönetet mondanak:

Beusekom I. van, C. MacLean, C:F: Allart és F. C. Breedveld  
RAND Europe, Leiden,Hollandia

Dr. Nagy Júlia és Horvát Éva  
Gyógyinfok, Szekszárd

Dr. Szekanecz Zoltán  
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,  
III. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen