

Az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis hazai epidemiológiája és költségei

A szelektív cyclooxygenase-2 (cox-2) inhibitorok; rofecoxibum;

a tudományos bizonyítékok szisztematikus áttekintése (hatásosság), valamint a hatékonyság és várható költségek Magyarországon

Gulácsi László (egyetemi docens) és Nagy Balázs (munkatárs)

2003. május
BKÁE-Cox-2/02 – 2003

**Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem
Közzolgálati Tanszék
Egészségügyi Gazdasági és Technológiaelemzési munkacsoport**

Budapest, 1125 Budapest, Fővám tér 8, Telefon: 36-1 2188 197, Fax: 36-1 2181-466

A tanulmány elkészítését az MSD Magyarország Kft. támogatta

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Szekeres Lászlónak (osztályvezető főorvos, Szent András Kórház, Héviz) és Dr. Péntek Mártának (Pest megyei Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály, Kistarcsa), a dolgozat jelenlegi formájának elkészítéséhez nyújtott értékes segítségükért.

Tartalomjegyzék

Rövid összefoglalás	7
Legfontosabb információk és megállapítások	10
Fogalmak, rövidítések	18
Bevezetés	21
1. A klinikai vizsgálatok azonosítása	24
1.1. A kiválasztás kritériumai	25
1.2. Adatkeresés	25
1.3. A tanulmányok metodológiai jellemzőinek értékelése	26
2. Az osteoarthritis (OA) és rheumatoid arthritis (RA) - a definíciótól a terápiáig	28
2.1. Osteoarthritis	28
2.2. Rheumatoid arthritis	34
2.3. Az American Pain Society ajánlása	36
3. NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)	38
4. Gasztrointesztinális szövődmények epidemiológiája	46
5. Coxibok használata: főbb klinikai vizsgálatok	48
6. VIOXX / Rofecoxib / ATC: M01A H02	62
6.1. Indikáció és terápiás javaslatok	62
6.2. Rofecoxib terápiás és gazdasági előnyei a hagyományos NSAID gyógyszerekhez viszonyítva	53

6.3. Rofecoxib, terápiás javaslatok, Cochrane Library	55
6.4. Rofecoxib és Celecoxib összehasonlítása	56
6.5. A rofecoxib használatának terjedése – az Egyesült Királyság példája	58

7. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis kórházi epidemiológiája

Magyarországon; 1999-2001	61
7.1 Az osteoarthritis megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája és járóbetegellátási epidemiológiája; 1999-2001	65
7.1.1 Az osteoarthritis megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001	65
7.1.2 Az osteoarthritis megbetegedésben szenvedő betegek járóbetegellátási epidemiológiája; 1999-2001	71
7.2. A rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi és járóbetegellátási epidemiológiája; 1999-2001	72
7.2.1. A rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001	72
7.2.2. A rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedésben szenvedő betegek járóbetegellátási epidemiológiája; 1999-2001	78
7.2.2.1. Az esetek száma (M05 és M06 BNO)	78
7.2.2.2. A betegek száma (M05 és M06 BNO)	78
7.3. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek együttes kórházi epidemiológiája; 1999-2001	80
7.4. A „Gyomorfekély (BNO K25)”, a „nyombélfekély (BNO K26)”, „peptikus fekély, nem jelzett helyen (BNO K27)” és „az emésztőrendszer egyéb betegségei (BNO K92)” szövődmények osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetén	86
7.4.1. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis esetén gyomorfekély (BNO K25) megbetegedésben is szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001	86
7.4.2. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedő és betegek kórházi	

epidemiológiája; 1999-2001	92
7.4.3. Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001	98
7.4.4. Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001	104

8. A hospitalizációk száma, költségei és fontosabb jellemzői az osteoarthritis és rheumatoid arthritis esetén, Magyarországon, 1999-2001

8.1. Az osteoarthritis megbetegedés miatti kórházi esetek epidemiológiája; 1999-2001	110
8.2. A rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek epidemiológiája; 1999-2001	118
8.3. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek epidemiológiája; 1999-2001	126
8.4. Szövődmények, kísérőbetegségek miatti kórházi felvételek	135
8.4.1. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001	135
8.4.2. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001	144
8.4.3. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K26 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001	144
8.4.4. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K27 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001	147
8.4.5. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K92 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001	148

9. Kórházi finanszírozás, 1999-2001

10. Megbeszélés, konklúzió	151
11. Javaslatok	159
11.1. Hol vagyunk most?	159
11.2. Teendők	160
12. Összefoglalás	167
Irodalom	169
1. sz. Melléklet - Randomizált kontrollált vizsgálatok és szisztematikus áttekintések / rofecoxib	180
2. sz. Melléklet - EüM irányelv az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséről	187

Rövid összefoglalás

A Johan Béla népegészségügyi program szerint: „Magyarországon a reprezentatív epidemiológiai tanulmányok alapján reumás ízületi gyulladás mintegy 100 ezer betegnél, az arthrosis pedig több mint 2 millió betegnél fordul elő.” (Jávor, Sonkodi, Maróth 2002)

A szakértői vélemények szerint hazánkban legalább 500 – 700 ezer beteg szed többkevesebb rendszerességgel megbetegedése miatt nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) gyógyszereket rheumatoid arthritis és osteoarthritis megbetegedése miatt.

A szakirodalom szerint az NSAID-t szedők 2-4%-ánál alakul ki évente súlyos gasztrointesztinális (GI) szövődmény: perforáció, fekély és vérzés. Ez azt jelenti, hogy a feltehetően 500 ezer NSAID-t szedő beteg esetén évente 5 –20 ezer súlyos mellékhatás kialakulására kell számítanunk. Hazánkban a GYÓGYINFOK adatai szerint 1999-2001 között 6754 GI szövődményt (perforációt, fekélyt és vérzést) kódoltak ápolási fődiagnózisként a kórházakban. A nemzetközi szakirodalom és a hazai adatok közötti jelentős eltérés oka jelenleg ismeretlen.

Az NSAID-k szedése következtében kialakult szövődmények miatti halálozás hazánkban néhány száz és néhány ezer körüli értékre tehető – a pontos számot nem ismerjük.

A hazai szakértői vélemények szerint igen sokszor fordul elő különböző NSAID gyógyszerek együttléadása, illetve a mellékhatások miatti félelem miatti aluldozírozás. A terápiás hatás ezen esetekben nem növekszik, illetve aluldozírozás esetén elégtelenné válik, miközben a mellékhatások felerősödnek, illetve megmaradnak. Ez a terápiás hatékonyság csökkenése, és a jelentős költség vonzat mellett nagyfokú költség-hatékonyság romlást is eredményez. NSAID-k szedése esetén a hospitalizáció odds ratioja is megnö: OR 6,6 (95% CI 5,5-7,7) míg az NSAID-t nem szedő csoportban 5,0 (95% CI 4,0-6,2) (Herings, Kungel, 2001)

A GI mellékhatások kialakulásának illetve súlyosbodásának a meggátlása érdekében széleskörűen használatos H₂ blokkolók a szokásosan használatos dózisban hatástalanok, a hatékony prosztaglandin analóg (misoprostol) szedését pedig a betegek jelentős része a gyakran fellépő gasztrointesztinális mellékhatások miatt nem tolerálja.

Emiatt a GI mellékhatások prevenciója az esetek igen jelentős részében megoldhatatlan.

Az elmondottak következtében az NSAID terápiának a hatékonysága alacsony, a szövődmények költségeivel megnövelt költsége (árnyék költség) pedig jelentősen magasabb, mint a gyógyszerek költsége alapján várható.

A rofecoxib esetén jól megtervezett és kivitelezett vizsgálatok metaanalízisének eredménye (összesen több mint 12 ezer beteg) azt mutatja, hogy a gasztrointesztinális szövődmények előfordulása rofecoxib szedése esetén 50%-al kisebb, emellett szignifikánsan kevesebb beteg hagyja abba mellékhatások miatt a terápiát, mint más NSAID gyógyszert szedők esetén.

A költség-hatékonysági szempontokat is figyelembe vevő terápiás ajánlások szerint a rofecoxib alkalmazása olyan magas rizikójú betegek esetén feltétlenül ajánlott, akiknél a fontos rizikó-tényezők közül egy vagy több jelenléte kimutatható. Ezek a rizikótényezők: 65 éven felüli életkor; gasztrointesztinális fekély, vérzés vagy perforáció az anamnézisben; *Helicobacter pylori* pozitivitás; szteroid terápia; véralvadás gátló terápia.

A költség-hatékony rofecoxib terápia hazai célcsoportja 300 – 400 ezer főre tehető a szakértői becslések alapján.

Elmondható, hogy az NSAID okozta megbetegedések és halálozások olyan szintűek, amelyek a problémának egyértelműen népegészségügyi jelentőséget adnak.

A nemzetközi szakirodalom és a hazai adatok alapján megalapozottan feltételezhető, hogy a GI mellékhatások kialakulása illetve az ezzel összefüggő halálozások megelőzése esetén, meghatározott célcsoportban, a rofecoxib költség-hatékony terápia, amelynek az inkrementális költség-hatékonysági viszonyai igen jónak mondhatók.

Legfontosabb információk és megállapítások

A rofecoxib (ATC: M01A H02) az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) alkalmazási előírása alapján az osteoarthritis (OA) és a rheumatoid arthritis (RA) betegségekben a tünetek enyhítésére, ezen kívül akut fájdalom csillapításra és primer dysmenorrhéás fájdalom csillapítására használatos.

Jelen tanulmányunkban az osteoarthritis (OA) és a rheumatoid arthritis (RA) kezelésére koncentrálnak. A rofecoxib indikációja hivatalos bővítésének - akut fájdalom csillapítása és primer dysmenorrhéás fájdalom csillapítása – az OGYI bejegyzése vizsgálatunk megkezdése után következett be. Emellett rofecoxibnak szerepe lehet az akut perioperatív fájdalom csillapításában, valamint colorektális rák terápiája esetén, a rosszindulatú tumorok okozta fájdalom illetve Alzheimer kór terápiája esetén is. (Katz, 2001; Lema, 2001) Ezeket a hatásait azonban kiterjedt vizsgálatok során jelenleg is vizsgálják, amelyek befejezése után lehet többet mondani.

A rheumatoid arthritis és az osteoarthritis hazánkban

Hazánkban a vizsgálatunk szerint 1,5-2 millió osteoarthritisben szenvedő és 50 ezer rheumatoid arthritisben szenvedő beteg megbetegedése dokumentált. A megbetegedések prevalenciája nagyjából megfelel a nemzetközi szakirodalomban publikált prevalencia alsó határának.

A terápia célja a rheumatoid arthritis és az osteoarthritis esetén

Az OA és az RA megbetegedések terápiájában a tüneti kezelés (a fájdalom és az ízületi merevség csökkentése) mellett a mozgásfunkció megőrzése, az ízületi destrukció progressziójának a lassítása, a rokkantság megelőzése és az életminőség javítása a cél.

Krónikus betegségről lévén szó, a terápiás mellékhatások elkerülésének kiemelt jelentősége van.

Terápiás lehetőségek

Az OA és RA terápiája komplex: gyógyszeres kezelés (fájdalomcsillapítók, gyulladáscsökkentők, bázisterápiás szerek, stb.), fizioterápia, ortopéd sebészeti kezelés, pszichoterápia, rehabilitációs kezelések. Tanulmányunkban kiemelten a gyógyszeres kezeléseket vizsgáljuk, különös tekintettel a nem szteroid gyulladáscsökkentőkre (Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) és azok gastrointestinalis mellékhatásaira

Egyszerű fájdalomcsillapítók

A betegek tüneti kezelésének fontos részét képezik az egyszerű fájdalomcsillapítók - például a paracetamol. Ezek a gyógyszerek a csípő és a térd fájdalma esetén valamelyest rövidtávon hatékonyak, de hatásuk limitált illetve folyamatos szedés esetén kérdéses – nem rendelkezünk ezen szerek klinikai hatásosságát alátámasztó megfelelő minőségű tudományos bizonyítékkal. (A csípő és a térd fájdalma esetén állnak rendelkezésre metodikai szempontól elfogadható vizsgálatokból származó tudományos bizonyítékok.) Összesen egy kis elemszámú RCT található szakirodalomban (44 beteg) amely a paracetamol hatásosságát mutatja placeboval szemben osteoarthritises térdfájdalom esetén, ez a hatás azonban csak rövid ideig állt fenn. (Towheed, Hochberg, 1997) A paracetamol esetén más jelentős mellékhatások is felléphetnek, például a hepatotoxicitás. Előfordulásuk olyan betegek esetén figyelhető meg, akik esetén a gyógyszert túladagolták, illetve akiknél a máj érintettsége állt fenn a terápia során, így ezekben az esetekben, a normál dózisban is májkárosító hatásúnak bizonyult a paracetamol terápia.

Nem steroid gyulladáscsökkentők – NSAID

Ezen megbetegedések terápiájában a legkiterjedtebben használatos gyógyszerek a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek, az NSAID-k. A gasztrointesztinális (GI) mellékhatások (perforáció, fekély és vérzés) valamint a szakirodalom szerint a halálozás mértéke azonban jelentős. Az NSAID-k randomizált kontrollált vizsgálatokból (RCT) származó tudományos tények alapján hatékonyabbak az egyszerű fájdalomcsillapítóknál és rövidtávon csökkentik a fájdalmat. Hosszú távú hatásuk, illetve a betegség kimenetét befolyásoló hatásuk azonban kérdéses vagy nincs (a legtöbb vizsgálat módszertanilag igen gyenge, ezért az eredmények igen nehezen értelmezhetők), emellett ezeknek a gyógyszereknek a szedése jelentősen emeli a gasztrointesztinális vérzés, perforáció és fekély rizikóját.

NSAID gyógyszerekkel kapcsolatos problémák

- súlyos szövődmények

A kóronctani vizsgálatok eredményei azt mutatták (Egyesült Királyság), hogy a gasztroduodenális fekély aránya az NSAID használók körében 21,7% volt, míg az NSAID-t nem használók körében ez az arány 12,3%. Perforáló és a vérző peptikus fekély miatti halálozás az NSAID használók körében 5,6%. Az NSAID okozta hozzáadott halálozás 3%-os mert az NSAID-t nem használók körében ezen halálozás 2,6%-os. Az átlagpopulációban az alsó GI szakasz perforációja és vérzése 17 eset / 100 000 lakos, az NSAID szedők esetén ez 2,5-szeres. (MacDonald, 2000) Hollandiában az NSAID használók körében a GI mellékhatások odd ratioja (OR) 6,6% míg az NSAID gyógyszereket nem használók körében az OR 5,0. (Herings, Kungel, 2001)

Hazánkban is azt tapasztaltuk, hogy például amennyiben OA illetve RA megbetegedésben szenvedő beteg, az „Az emésztőrendszer egyéb betegségei (BNO

K92)” diagnózis miatt kerül kórházi felvételre, akkor ennek a betegpopulációnak a kórházi halálozása 7,7%-os, mely magasabb, mint a nagy rizikójú szívbetegek halálozása

- nem minden beteg esetén hatékonyak

A tudományos tények azt mutatják, hogy ha egy bizonyos NSAID nem volt hatékony a betegnek, akkor a következő NSAID amivel esetleg a kezelés során próbálkoznak, nem fogja megoldani a problémát (Huskisson, Woolf, Balme et al. 1976; Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association, 1965; Gotzche 2002)

- a terápiás dózis nem növelhető

Elméletileg a gyógyszer nem kellő hatása esetén a dózis növelése lehet a megoldás, a tények azonban azt mutatják, hogy a dózis megduplázása nem okoz klinikailag értékelhető különbséget a beteg állapotában, viszont a toxikus hatást a dózis megduplázása jelentősen megnöveli.

- nem ritka a különböző NSAID-k együttszedése a gyakorlatban, ami a mellékhatások növekedéséhez vezet (orvos vagy betegcompliance, recept nélkül is kapható ibuprophen és diclofenac készítmények)
- egyéb GI rizikójú gyógyszerekkel való együttkalmazása sokszor elkerülhetetlen (pl. RA-ban szteroid gyulladáscsökkentők, methotrexat, antiporotikus gyógyszerek, stb.), ami ugyancsak a mellékhatások növekedéséhez vezet.
- Az NSAID okozta gastrointestinalis fekélyek tünetmentesek vagy tünetszegények lehetnek, un. „néma” fekélyek, ami fel nem ismert vagy későn észlelt vérzéses állapotokhoz vezethet. Különösen idős korban gyakori a tünetszegény NSAID okozta gastrointestinalis mellékhatás, ami késői felismeréshez vezet vagy váratlan halálozást okoz, ugyanakkor ebben a populációban gyakoribb az NSAID igény.

- a szövődmények csak részben előzhetők meg – kevés a jó minőségű tudományos bizonyíték

Az ezen a téren elvégzett legnagyobb meta-analízis szerint (35 RCT vizsgálatot tekintettek át) a prosztaglandin analóg misoprostol, proton pumpa gátlók (PPI) és a dupla dózisú H₂ gátlók hatékonyak a rizikó redukációjában, mind az endoszkópiás gyomor és duodenális fekély esetében. (Rostom, Wells és Tugwell, 2002) Standard dózisú H₂ gátlók nem hatékonyak – a rendelkezésre álló tudományos tények alapján. A misoprostol az egyetlen olyan profilaktikus szer, amely esetén valós klinikai szimptomákat okozó fekély volt a klinikai vizsgálat kimenete (outcom) - nem endoszkópiás vizsgálat - így mindössze ennek a valós klinikai hatása nyugszik jó minőségű tudományos tényeken. A toxikus GI mellékhatásokat a misoprostol és az omeprazole (hatás azonos dózis: 800 mikrogram/nap illetve 20-40 mg/nap) együttes adása kis mértékben csökkenti. A misoprostolnak azonban igen jelentős mellékhatásai vannak: hasmenés (22-39%), gyomorfájdalom illetve a méh kontraktilitásának a fokozódása. A H₂ receptor blokkoló szokványos dózisban kevésbé képes meggátolni az endoszkopikus fekély megjelenését, mint a misoprostol és az omeprazole, azonban dupla dózisban hatékonyabb és a hatékonysága ezen felül is dózisfüggő. Ezeket a megállapításokat jól tervezett és kivitelezett RCT vizsgálatok támasztják alá. (Rostom, Wells, Tugwell at al. 2001, Hawkey, Karrasch, Szepeanski et al. 1998; Yeomans, Tulassay, Juhasz et al. 1998; Raskin, White, Jaszewski et al. 1996)

- költség és árnyékköltség NSAID

Az NSAID gyógyszerek szedése nagyszámú és változó súlyosságú mellékhatással jár. Ezek a mellékhatások, szövődmények részben preventív gyógyszerrel megelőzhetők (addicionális gyógyszerköltség) részben prevenciók gyógyszereszedés ellenére is felmerülnek (addicionális gyógyszerköltség és terápiás költség valamint egyéb indirekt költség, pl. a beteg ill. családtag munkából való kiesése, nehezített társadalmi tevékenysége) Ha az NSAID szerek valós költségét meg akarjuk határozni, akkor nem elegendő az, ha csak az akvizíciós költségeket tekintjük, hanem az iatrogén (árnyék)

költségeket is figyelembe kell venni, hiszen a gyógyszer szedése során ezek is automatikusan felmerülnek. (Az árnyék-költség nem tartalmazza a sebészeti - protézis beültetés, vagy más reuma-, ortopéd sebészeti beavatkozás – költségeit.)

Az elmondottak miatt az NSAID gyógyszerköltségét 1,3 - 2,5 -el kell szorozni (gyógyszertől függően eltérő a szorzó) ha a valós költséget meg akarjuk tudni.

Rofecoxib / meta-analízis, VIGOR és ADVANTAGE vizsgálatok

Langman, Jensen, Watson et al. (1999) meta-analízise, amely 8 RCT 5435 betegére vonatkozott, és amely a rofecoxib-ot hasonlította össze más NSAID gyógyszerekkel azt mutatta, hogy 12 hónap alatt a klinikailag szignifikáns gasztrointesztinális mellékhatások előfordulása rofecoxib mellett szignifikánsan alacsonyabb volt (1% vs. 2% RR 0,51, 95% CI 0,26-1,00) (Langman, Jensen, Watson et al., 1999) Kevesebb beteg hagyta abba a gyógyszeres terápiát gasztrointesztinális mellékhatások miatt (118/3357 -4%- vs. 75/1564 - 5%-; ARR 1%, RR 0,73, 95% CI 0,55 - 0,97. Az NNT alakulása is kedvező: az NNT rofecoxib a többi NSAID-hez viszonyítva, hogy 1 további beteg abbahagyja a gyógyszereszedést gasztrointesztinális tünetek miatt 78, 98% CI 46 – 790)

A rofecoxib esetén jól megtervezett és kivitelezett vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre, amelyek a gyógyszer klinikai hatásosságát mutatják placebohoz illetve NSAID szerekhez képest. A VIGOR és az ADVANTAGE vizsgálatok eredményei részletesebb elemzésre is kerülnek a tanulmányban. A rofecoxibra vonatkozó RCT-k, technológia elemzési jelentések rövid összefoglalója és a vizsgálatok listája pedig az 1. Mellékletben található.

Új indikációs terület

A NSAID-k és a coxibok mindennemű értékelése a fájdalomcsillapításra vonatkozik, és ugyancsak erre a konvencionális NSAID szerekkel történő összehasonlításban is. Nem elfelejtendő, hogy a NSAID elsősorban gyulladáscsökkentő, és ezen mechanizmusán keresztül fájdalomcsillapító is (tehát a gyulladás okozta fájdalom kezelésére alkalmas). A coxibok hatásmechanizmusának megismerése érdemben új indikációs területet eredményezett a számukra – a centrális-központi idegrendszeri hatások eredményeként mind krónikus, mind akut fájdalom kezelésére alkalmasak, ilyen formában már versenyre kelve a klasszikus és „egyszerű” fájdalomcsillapítókkal, mint pl. a paracetammal is.

A rofecoxib terápia célpopulációja és a várható eredmények hazánkban

Feltételezhető, hogy hazánkban 100 000 NSAID-t szedő lakosra:

- 9400 NSAID miatt kialakuló gasztroduodenális fekélyvel és
- 3000 NSAID miatti halálozással kell számolnunk.

Ebből az alsó GI szakaszra 100 000 lakosonként 25,5 perforáció és vérzés esik, amelynek a mortalitása igen magas. Az átlagpopulációban az alsó GI szakasz perforációja és vérzése 17 eset / 100 000 lakos, az NSAID szedők esetén ez 2,5-szeres (MacDonald, 2000).” Ha nálunk is 2,5-szeres a szorzó, akkor az átlagpopulációban csak kb. 10/100 000 alsó GI perforáció és vérzés.

A VIGORvizsgálat szerint ezeknek a szövődményeknek igen jelentős része elkerülhető, ha a beteg a tradicionálisan használt NSAID szerek helyett rofecoxib terápiaiban részesül.

Az NSAID-t szedő betegek száma több százezerre tehető, így ebben a populációban jelentős mennyiségű gasztrointesztinális vérzés, perforáció, fekély fellépésével kell

számolnunk, amely jelentős életminőség romlást és jelentős költségeket okoz és az NSAID okozta halálozás is jelentős.

A jelenlegi tanulmány célja

A jelen tanulmány célja a rofecoxib és az NSAID-k területén publikált nemzetközi és a hazai szakirodalom áttekintése, valamint a rutinszerűen gyűjtött OA és RA megbetegedéssel és az NSAID terápiával kapcsolatos szövődeményekkel kapcsolatos hazai kórházi és járóbeteg adatok elemzése volt.

Mivel hazánkban OA és RA regiszter nem működik, illetve az NSAID szövődemények dokumentálása nem megoldott, ezért a morbiditási adatok és terápiás szövődemények becslése is a tanulmány céljai közé tartozott.

Önálló kutatás és adatgyűjtés nem szerepelt a célkitűzések között. A munka során az alábbi kérdésekre kerestünk választ, illetve ha erre a tanulmány keretei között nem volt mód, ezeknek a kérdéseknek a megválaszolása érdekében készítettük elő a kutatás következő lépését.

A legfontosabb kérdések a következők:

- Hatásos-e a gyógyszer?
- Mi a haszon?
- Hány beteget érint?
- Mekkora a gyógyszer alkalmazásából származó haszon?
- Költség-hatékony-e a gyógyszer?
- Fontos-e az adott gyógyszer, van-e szükség rá?
- Lehet-e az adott terápia biztosítása az egyén feladata?

Fogalmak, rövidítések

CI	<p>Konfidencia intervallum: A 95%-os konfidencia intervallum a 95%-át tartalmazná azoknak az eredményeknek, amelyeket az azonos módon megtervezett, azonos nagyságú, azonos populációval végrehajtott vizsgálatok eredményeképpen kapnánk. (Ez közel van ahhoz a megfogalmazáshoz – habár nem azonos vele – hogy az esetek 95%-a esik a konfidencia intervallumba.)</p> <p>Ha a 95%-os konfidencia intervallum az RR (relative risk) vagy az OR (odds ratio) esetén metszi az 1-et akkor az adott hatásra vonatkozóan nincs tudományos bizonyíték. A CI használatának előnye (szemben a P értékkel), hogy a lehetséges hatásoknak egy sávját (range) jeleníti meg.</p>
COX	cyclooxygenase (prostaglandin képzésben jelentős szerepet játszó enzim)
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs– Betegség lefolyását módosító gyógyszerek
GI	Gasztrointesztinális (gyomor- bélrendszeri)
Medián:	A számhalmaz közepén levő szám
Módusz:	A leggyakrabban előforduló vagy ismétlődő szám
NNT	<p>Number Needed to Treat: A kezelés hatékonyságának az egyik mérőszáma. Azoknak az embereknek a száma, akiket általában egy bizonyos módon kezelni kell egy bizonyos időperiódusban ahhoz, hogy 1 nemkívánatos outcome elkerülhető legyen vagy egy kívánatos outcome elérhető legyen. Az NNT az $1/ARR$ módon kalkulálható.</p>

NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs – Nem szteroid gyulladáscsökkentők
OA	Osteoarthritis (olyan ízületi kórfolyamat, mely előterében az ízületi porc pusztulása áll, de az egész ízületet érinti a betegség)
Percentilis	<p>Statisztikai vizsgálatok során megkereshetjük, pl. azt az értéket, amelynél az összes előforduló értékeknek fele kisebb (másik fele nagyobb), vagy azt, amelyiknél az összes értékek egyharmada, kétharmada (1,2,3 negyede stb.) kisebb (a fennmaradó rész nagyobb.) Tehát a rangsorba rendezett sokaságot (értékeket) 2,3,4,5, ... k egyenlő részre osztjuk, és az osztópontoknak megfelelő érvértéket megállapítjuk. Amennyiben a $k = 100$, percentilisről beszélünk.</p> <p>A percentilis értékek megkönnyítik a megbetegedés életkortól függő megoszlásának a megítélését és összehasonlítását. Abban az esetben például, ha a 25 percentilis értéke 53 év, ez például azt jelenti, hogy a betegek 25 százalékának az életkora 53 év alatt, 75 százalékának az életkora 53 év felett van. Ha az 50 percentilis értéke 65 év, akkor az azt jelenti, hogy a betegek fele 65 év alatti, másik fele 65 éven felüli. Ha a 75 percentilis értéke 74 év akkor elmondható, hogy a betegek 75 százaléka 74 éven aluli és 25%-a 74 éven felüli életkorú.</p>
OR	<p>Odds ratio: A terápia hatékonyságának egyik mérési módszere. Annak az esélye, hogy egy bizonyos esemény bekövetkezik az experimentális csoportban, a kontroll csoportban bekövetkező esemény esélyének százalékában kifejezve. Minél közelebb van az OR az 1-hez annál kisebb a hatás az experimentális és a kontroll csoportban történt beavatkozás között. Ha az OR nagyobb (vagy kisebb) mint 1, akkor a terápia hatása nagyobb (vagy kisebb) mint a kontroll csoportban észlelt hatás. A mért hatás lehet nemkívánatos (halál, rokkantság) vagy kívánatos hatás (túlélés) egyaránt. Ha a vizsgált esemény ritkán következik be, akkor az OR</p>

megegyezik a relatív rizikóval (RR), de ha az esemény bekövetkezési gyakorisága nő, akkor az OR és az RR közötti távolság nő.

- PUB Perforáció, Fekély (Ulcus) és Vérzés (Bleeding) (a gyomor-bélrendszerben)
- RA Rheumatoid arthritis (krónikus progresszív szisztémás betegség, gyulladásos ízületi tünetekkel az előtérben)
- RCT Randomised Controlled Trial – Randomizált, kontrollált vizsgálat
- RR Relatív rizikó: Annak az esélye, hogy egy esemény bekövetkezése 'valahányszorososa' (RR nagyobb, mint 1) vagy 'valahányad része' (RR kisebb, mint 1) egy csoportban egy másik csoporthoz hasonlítva. Ez az egyes csoportok AR-jének a hányadosa. Értéke megfelel az OR-nek ha a vizsgálat események bekövetkezése ritka.

Bevezetés

A rofecoxib (ATC: M01A H02) az Országos Gyógyszerészeti Intézet OGYI alkalmazási előírása alapján az osteoarthritis (OA) és a rheumatoid arthritis (RA) kezelésében a tünetek enyhítésére (akut fájdalomcsillapításra) használatos¹. Az indikáció köre emellett kiterjed az akut fájdalom csillapítására és a primer dysmenorrhéa fájdalom csillapítására is. (OGYI 2001)

A fájdalom prevenciójának és terápiájának népegészségügyi jelentősége az elmúlt évtizedben az egész világon jelentősen megnőtt, hiszen amellett, hogy a fájdalom jelentősen csökkenti a betegek életminőségét, egyben jelentős költségtényező is, amellyel kapcsolatos kiadások a fejlett országokban a GDP 1,7 %-át teszik ki. (van Tulder, Koes, Bouter 1995) A sokszor jelentős fájdalommal járó kórképek közé tartozik az osteoarthritis (OA) és a rheumatoid arthritis (RA) is, amely megbetegedések prevalenciája, más országokhoz hasonlóan, hazánkban is a lakosság jelentős részét érinti. Az RA prevalenciája a szakirodalom szerint 0,5-1,5 %. Az OA és az RA esetek nagy száma magyarázza a fájdalom terápiájának népegészségügyi jelentőségét.

A széles körben használt nem-szteroid gyulladáscsökkentők az RA és OA kezelésben fontos szerepet játszanak. Hátrányuk azonban, hogy jelentősen megnövelik a gastrointestinalis (perforációk, fekélyek, vérzés), vese, szív- és a vérképzőrendszert érintő mellékhatások bekövetkezésének esélyét. Nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazása hosszú távon korlátozott: 2 hónapnál tovább használatukkal minden 5. betegnél észlelhető endoscoppal kimutatható fekély, minden 70-iknél tüneteket okozó és minden 150-ediknek vérző fekélye alakul ki és minden 1200-adik beteg hal meg vérző fekély következtében.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők elsődlegesen a prosztaglandin képződésben katalizátor szerepet játszó cyclooxygenase enzim gátlása révén fejtik ki hatásukat. Több cyclooxygenase izoenzim ismert, ezek szerepe jelentősen eltér. A Cox-1 izoenzim a gyomornyálkahártya védelmében, a véralvadásban és a vesefunkcióban jelentős. A fájdalomban, gyulladásban és lázkeltésben a Cox-2 izoenzim játszik szerepet. Az NSAID

-k legnagyobb része mindkét izoenzimet gátolják különböző mértékben, ami mellékhatások (pl. gyomor nyálkahártya károsodás, fekély, vérzés, stb.) kialakulásához vezet. Azokat az NSAID hatóanyagokat, melyek nagyobb dózisok esetén is a kizárólagosan csak a Cox-2 enzimet gátolják, szelektív Cox-2 gátlóknak nevezzük. Ezek közül ismertebb gyógyszercsoport a coxibok (rofecoxib, celecoxib).

A szelektív cox-2 gátló szerek, ezen belül a rofecoxib hatásosságát jól kivitelezett randomizált kontrollált vizsgálatok támasztják alá. A MEDLINE és a Cochrane (2002 Issue IV.) keresés eredményeként elmondható, hogy a 2003 február végéig tartó irodalom keresés eredménye azt mutatta, hogy 39 RCT-t vizsgálatot tartalmaz a szakirodalom. A meta-analízisek száma 3, a technológiaelemzések száma pedig 5. (1. sz. Melléklet)

A fájdalomcsillapító hatás az egyéb nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel összemérhető, azonban a rofecoxib (50 mg) esetén a 4-6 óra alatt mért 50%-os fájdalomcsillapító hatás NNT-je kedvező értéke 2 körül van, amely alacsonyabb, mint a többi nem-szteroid gyulladáscsökkentő illetve a 200 mg dózisban adott celecoxib-é. A remediáció ideje a rofecoxib esetén meghaladja a 16 órát, míg ez a szám az ibuprofen (400 mg) esetén alig több mint 6 óra. (A különbség oka a felezési idők különbözősége.)

A gyógyszer adása az RCT vizsgálatok szerint biztonságos, a gasztrointesztinális események száma azonban a rofecoxibot szedők között szignifikánsan alacsonyabb volt (RR=0,46 1,4% illetve 3%-os előfordulás mellett) mint az egyéb nem-szteroid gyulladáscsökkentőket kapott betegek körében. Rostom és munkatársai szisztematikus irodalmi áttekintése is azt mutatja, hogy a coxibok használata a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel szemben a gasztrointesztinális események számában szignifikáns csökkenést jelentett (az éves incidencia 1,68%-ról 0,20%-ra csökkent). Az osteoarthritis betegek között előforduló GI fekélyek száma is szignifikáns csökkenést mutat a többi nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel szemben (RR=0,51). Elmondható tehát, hogy gyakorlatilag költségeket és a várható kockázat nagyságát kell mérlegre tenni.

Hazánkban, mivel sem az osteoarthritis (OA) sem a rheumatoid arthritis (RA) esetén nem rendelkezünk regiszterrel, ezért a hazai prevalenciát a Gyógyító Ellátás, Információs Központja (GYÓGYINFOK) adatai alapján becsülhetjük.

Magyarországon 1999-2001 (3 év) alatt 163 460 olyan beteg került kórházi felvételre, akiknél az osteoarthritis diagnózisa felvételi diagnózisként, ápolási fődiagnózisként, kísérőbetegséggként vagy szövődményként szerepelt. A járóbetegellátás keretében 2001-ben 1 784 308 osteoarthritisben szenvedő beteg kereste fel orvosát. Azaz a dokumentáció alapján 1,5-2,0 millió biztosítottól feltételezhető, hogy osteoarthritis megbetegedésben szenved.

A rheumatoid arthritis (RA) megbetegedés esetén sem rendelkezünk regiszterrel, ebben az esetben a GYÓGYINFOK adatai alapján elmondható, hogy a fekvő és járóbeteg ellátásban 50 000 beteg fordult orvoshoz, akiknek RA diagnózisa (is) volt.

A szakirodalom (Egyesült Államok) szerint évente általában az RA és OA betegek 10%-a kerül kórházi felvételre, így feltételezhető hogy hazánkban kb. 1,5 – 2,0 millió az osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben megbetegedettek száma. Ez természetesen egy első durva becslés, a validitás vizsgálata további kutatásokat igényel.

¹ A 'szelektív cyclooxygenase-2 (cox-2) inhibitorok' és a 'coxibok' meghatározását a szövegben egyaránt használjuk. A cox2 izoenzim gátlásának mértéke, azaz a cox1/cox2 inhibíció gátlásának aránya, de a klinikai, elsősorban mellékhatásokra jellemző profilja miatt indokolt a rofecoxib és celecoxib hatóanyagok (és bizony elmondható, hogy rövid időn belül egyre több más és új specifikus cox2 gátló ehhez csatlakozva) együttes és különálló gyógyszer csoportban (nevezve ezt coxibnak) történő megnevezése és értelmezése elkerülhetetlen.

1. A klinikai vizsgálatok azonosítása

A rheumatoid arthritis (RA) és az osteoarthritis (OA) terápiája során használt szelektív cyclooxygenase-2 (cox-2) inhibitorok – ezen belül a rofecoxibum – valamint az NSAID kezelés szakirodalmát, az ezekre vonatkozó klinikai vizsgálatokról megjelent publikációkat a következő elektronikus adatbázisokban kerestük: MEDLINE (1966–2003 január), EMBASE (1966–2003. január), valamint a Cochrane Clinical Trials Registry (2002 december – Issue 4). Az egyes adatbázisoknál használt keresési kulcsszavakat az 1. Táblázat tartalmazza.

Természetesen a legfontosabb folyóiratok és szócikkek bibliográfiáját is megvizsgáltuk.

1. Táblázat: Az egyes elektronikus adatbázisoknál használt kulcsszavak

Adatbázis	Keresési stratégia
Cochrane Clinical Trial Register	“Arthritis, Rheumatoid” “ Osteoarthritis” ”Cox-2”, ”rofecoxib”
Embase	“Rheumatoid Arthritis”, ”Osteoarthritis” ill. az egyes gyógyszerek nevei, “Therapy” és “Rheumatoid Arthritis”, és ”Osteoarthritis” ill./és az egyes gyógyszerek neve nevei; “RCT” és “Clinical trials” és a megbetegedések és a gyógyszer neve “costs” és “cost- effectiveness” és a megbetegedések és a gyógyszer neve
Medline	“Rheumatoid Arthritis”, ”Osteoarthritis” ill. a gyógyszer neve, “Therapy” és “Rheumatoid Arthritis”, és ”Osteoarthritis” ill./és a gyógyszer neve nevei; “RCT” és “Clinical trials” és a megbetegedések és a gyógyszer neve “costs” és “cost-effectiveness” és a megbetegedések és a gyógyszer neve

1.1. A kiválasztás kritériumai

Az irodalomkeresés során négy stratégiát követtünk:

Stratégia „A”: Randomizált klinikai vizsgálatokról – rofecoxib – szóló tanulmányok figyelembe vétele. 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 (Medline és az Embase adatbázis 1999-2003) a nem randomizált, angol nyelvű, költség, költség-hatékonysági adatokat tartalmazó publikációkra irányult.

Stratégia „C”: Az 1994-2003-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 cikkeken.

1.2. Adatkeresés

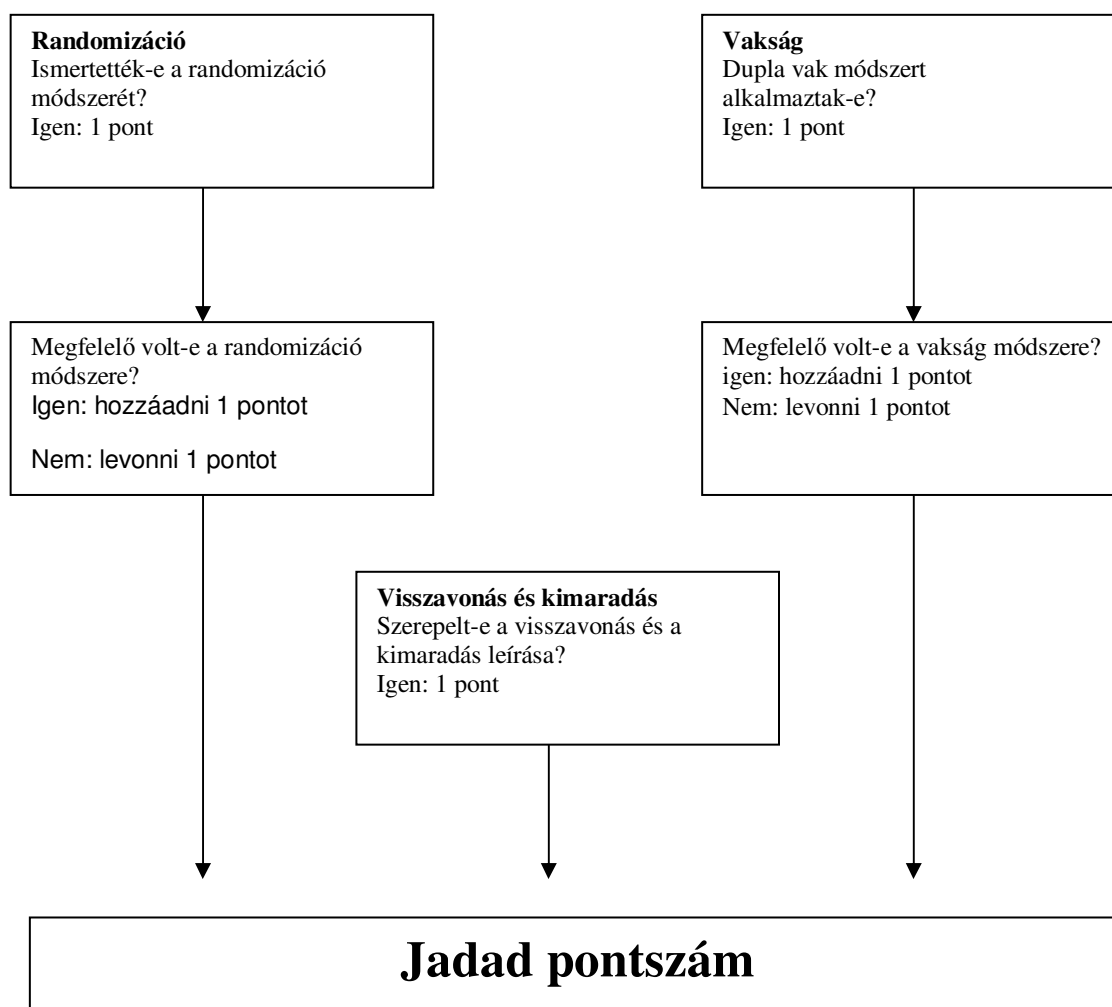
Az RA és OA magyarországi morbiditási, kórházi morbiditási, járóbeteg szakellátási morbiditási és egészségügyi szolgálat igénybevételére, költségére vonatkozó adatokat a Központi Statisztikai Hivatal és a Gyógyinfok adatbázisai áttekintésének eredménye során kaptuk.

Külön vizsgáltuk a „gyomorfekély (BNO K25)”, a „nyombélfekély (BNO K26)”, „peptikus fekély, nem jelzett helyen (BNO K27)” és „az emésztőrendszer egyéb betegségei (BNO K92)” szövődményeket osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetén

1.3. A tanulmányok metodológiai jellemzőinek értékelése

A **Stratégia „A”** 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, vagy egy mérceként, egyfajta indikátorként került értékelésre a metodológiai minőség kapcsán. Mindenegyik tanulmány esetében megállapítottunk egy általános minőségi értéket, amely a Jadad által kifejlesztett módszeren alapul. Ez a módszer pontokkal értékeli, melyeket specifikus metodológiai paraméterek leírása alapján ítél meg (1. Döntési Diagram). 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 kaptak. Ezek a tanulmányok rendszeresen eltérő kezelési eredményeket ismertettek az alacsonyabb pontszámot elért tanulmányokhoz képest.

1. Döntési Diagram: A Jadad pontszám értékelése



A vizgált populáció jellemzőinek értékelése

Mivel a vizsgálatok alanyainak alapvető jellemzői jelentősen befolyásolhatják a terápiák végeredményeit, összefoglaltuk a korra, funkcionális státuszra, a betegség idejére és a coxibok – ezen belül a rofecoxib terápia - elsődleges használatára vonatkozó adatokat. Ezeket a szempontokat a kutatások eredményeinek összevetésénél is figyelembe vettük.

2. Az osteoarthritis (OA) és rheumatoid arthritis (RA) - a definíciótól a terápiáig

2.1. Osteoarthritis

Definíció:

Az osteoarthritis (arthrosis, azaz az ízületek degeneratív jellegű megbetegedése) multifaktoriális kórkép, ahol a tünetek együttese, a prevalencia, a rizikó faktorok, klinikai manifesztációk és a prognózis különböznek attól függően, hogy mely ízületek érintettek. A megbetegedés a leggyakrabban a kéz kisízületeit, a térdet, csípőt és a gerincet (intervertebrális ízületek érintettsége = spondylarthrosis) érinti. A diagnózist klinikai tünetek és radiológiai eltérések alapján állítják fel. (Radiológiai eltérés önmagában nem elégséges a diagnózishoz. Klinikai tünetek, ha megfelelő számban vannak jelen, radiológiai eltérés nélkül is teljesíthetik a diagnosztikus kritériumokat.) Radiológiai tünet a porc állomány megfogyatkozása, ennek eredményeként az ízületi rés beszűkülése, illetve a subchondralis csont elváltozásai (subchondralis sclerosis, sclerosis, arthrophyta-osteophyta, degeneratív cysta stb.). Súlyos esetben az ízületi rés teljes eltűnése és az ízület kifejezett destrukciója is kialakulhat. Jellemző klinikai tüneteket a mechanikus fájdalom (különösen az indítási, majd hosszabb terhelésre ismét fokozódó fájdalom), az ízület felett tapintható ropogás, az ízületi deformitás, esetleg az ízület mozgástartományának beszűkülése, az ízület környéki izomzat gyengülése, az ízületi tok, inak, szalagok érintettsége, és ízületi instabilitás is kísér(het)i) A betegség kezdetén a fájdalom szab korlátot a funkciónak, később az anatómiai elváltozások lesznek a funkció beszűkülésének okai. A betegség folyamán különböző szakaszok váltják egymást: tünetmentes szak, gyulladásos akut szak, krónikus klinikai tünetek szakasza. Időszakos gyulladásos epizódok során a fájdalom gyulladásos jellegű, ízületi duzzanat, folyadékgyülem észlelhető. Jellemző még, hogy a radiológiai elváltozás mértéke, súlyossága és a beteg panaszai, klinikai tünetei között nincs lineáris összefüggés.

Prevalencia:

Az osteoarthritis gyakori és fontos oka a felnőttkorban jelentkező fájdalomnak és rokkantságnak. Hatvan éves kor felett az osteoarthritis radiológiai tünetei, legalább egy ízület esetén gyakorlatilag mindenkinél esetén kimutathatók (bár a radiológiai tünet önmagában nem jelent osteoarthritis diagnózist). A fejlett ipari országokban a lakosság 10-20%-át érinti a szignifikáns tünetekkel járó osteoarthritis megbetegedés. A 60 éven felüliek esetén a térdízület megbetegedései kétszer olyan gyakoriak, mint a csípő megbetegedései (10% vs. 5%). (Scott D, Smith C, Lohmander S, 2002)

Etiológia:

A primer osteoarthritis oka nem ismert. A szekunder OA főbb okai: alaki eltérések, trauma, endokrin betegségek, tárolási betegségek, gyógyszer mellékhatások, stb.

Prognózis:

A betegség lefolyása megjósolhatatlan és kevésbé ismert. Egyénenként változó intenzitású és gyorsaságú folyamat, funkció szempontjából a betegek életkilátásai nagyon különbözőek lehetnek. A klinikai tünetekkel rendelkező betegek kis része kerül térd, illetve csípő protézis műtétre.

Költségek:

Kevés számú az OA direkt és indirekt költségeit országos szinten vizsgáló felmérés, hiszen például a betegség fennállása miatt megváltozott társadalmi beilleszkedési, aktivitási téren megmutatkozó csökkenésnek az egyénre és a társadalomra nehezedő terheinek a felmérése igen nehéz. Francia szerzők, 1998-as \$ árfolyamon számolva arra a következtetésre jutottak, hogy az OA direkt költsége \$983 millió US dollár és az indirekt költség \$540 millió US dollár évente. (Hunsche, Chancellor, Bruce, 2001)

Terápiás célok:

Tüneti kezelés (a fájdalom és az ízületi merevség csökkentése), a rokkantság megelőzése, az ízületi destrukció progressziójának a lassítása, a mozgásfunkció megőrzése, az életminőség javítása. Krónikus betegségről lévén szó, a terápiás mellékhatások elkerülése kiemelt jelentőségű.

Gyógyszeres terápia:

1. az egyszerű fájdalomcsillapítók hatása: az egyszerű fájdalomcsillapítók, például a paracetamol, a csípő és a térd fájdalma esetén valamelyest rövidtávon hatékonyak, de hatásuk limitált illetve folyamatos szedés esetén kérdéses – ezen a területen egy kis mintaszámú (44 beteg) RCT és egy szisztematikus áttekintés (systematic review) áll rendelkezésre. (Moynihan, 2002)

az egyszerű fájdalomcsillapítók főbb mellékhatásai: a paracetamol májkárosító hatása túldozírozás esetén illetve a májkárosodásban szenvedők esetén számottevő. (Towheed, Shea, Wells et al. 1994; Towheed, Hochberg 1997; Scott D, Smith C, Lohmander S, 2002) Az Egyesült Államokban évente 26 000 beteg kerül kórházba és 450 hal meg paracetamol-túladagolás miatt. (Moynihan, 2002)

2. a nem-szteroid gyulladáscsökkentők hatása: a nem-szteroid gyulladáscsökkentők RCT-ekből származó tények alapján hatékonyabbak az egyszerű fájdalomcsillapítóknál (Scott D, Smith C, Lohmander S, 2002) és rövidtávon csökkentik a fájdalmat osteoarthritis esetén (tüneti terápia, rövid ideig hatnak) hosszú távú hatásuk azonban nincs, emellett ezeknek a gyógyszereknek a szedése jelentősen emeli a gasztrointesztinális vérzés rizikóját. Az ezen a területen (NSAID vs. másik NSAID, illetve NSAID vs. placebo) található több száz RCT vizsgálat közül mindössze 3 RCT szolgáltat megfelelő minőségű tudományos tényeket az NSAID szerek rövidtávú fájdalomcsökkentő hatására osteoarthritis esetén. (Towheed, Shea, Wells, 2002; Towheed, Hochberg, 1997; Watson, Brookes, Kirwan et al., 2002) A többi RCT metodikája gyenge, a követési idő rövid és az RCT-k általánosíthatósága igen

nehéz, a legtöbb RCT-ből az idős és/vagy más megbetegedésben szenvedők illetve a gasztrointesztinális rizikóval rendelkező és más komplikációkkal potenciálisan terhelt (más gyógyszerek szedése) betegek kizárásra kerültek. A vizsgálatok outcome-ja nem megfelelően illetve nem definiált az esetek jelentős részében. (Brandt, 1995; Wollheim, 1996) Ennek alapján elmondható, hogy annak ellenére, hogy sok RCT vizsgálatot végeztek az NSAID gyógyszerekkel osteoarthritis esetén – a rendelkezésre álló tudományos tények gyengék és nehezen általánosíthatók. Az NSAID csoportba tartozó gyógyszerek emellett igen elterjedten szedett gyógyszerek. Hollandiában például a lakosság 10%-a szed NSAID szert, ennek megfelelően a mellékhatások is jelentős számban léphetnek fel.

a nem-steroid gyulladáscsökkentők mellékhatásai: Egy RCT (36) – 812 beteg térdfájdalommal – eredménye azt mutatta, hogy az indometacin esetleg fokozza az ízületek porc károsodását osteoarthritisben adva. (Az RCT során a vizsgálatból sok beteg kiesett és emiatt az eredmény nehezen értelmezhető.) Ugyanez az RCT szignifikáns gasztrointesztinális és vesekárosodás rizikóemelkedést mutatott idősebb betegek esetén. Több ezer beteg case control vizsgálata azt mutatta, hogy az NSAID-k szedése a gasztrointesztinális vérzés bekövetkezési valószínűségét a 4-5-szörösére emeli – a hatás általában valamennyi NSAID szer esetén jelentkezik és erősen dózisfüggő. A Best Clinical evidence osteoarthritis fejezetének szerzői Scott, Smith, Lohmander (2002) nem találtak megfelelő tudományos tényeket, amelyek alapján kalkulálni tudták volna a Cox –2 inhibitorok és az újabban piacra került NSAID-k által okozott gasztrointesztinális rizikó közötti különbséget.

3. glucosamin hatása: a szakirodalomban rendelkezésre álló két szisztematikus áttekintés és 3 RCT eredménye azt mutatja, hogy nagyon csekélyek és gyengék azok a tudományos tények, amelyek azt mutatják, hogy a glucosamin-nak hatása lenne a placebóhoz képest. A vizsgálatok minősége gyenge, amely az interpretációt is nehezíti. (McAlindon, LaValley, Gulin et al., 2000; Towsheed, Anastassiades, Shea, et al., 2001; Rindone, Hiller, Collacott et al. 2000; Thie, Prasad, Major, 2001; Reginster, Deroisy, Rovati et al. 2001)

4. chondroitin sulfat hatása: az egy szisztematikus áttekintés és a 2 RCT amit ezen a területen végeztek eredménye alapján elmondható, hogy nem rendelkezünk olyan tudományos ténnyel, amely azt mutatná, hogy a chondroitin sulfat hatása eltérne a placebo hatásától. (McAlindon, LaValley, Gulin et al., 2000; Mazieres, Combe, Phan et al., 2001; Morreale, Monopulo, Galati et al., 1996)
5. chondroitin sulfat és glucosamin együttes hatása: nem rendelkezünk ezen a területen RCT vizsgálattal. Egy RCT vizsgálata a chondroitin sulfat és glucosamin együttes hatását (34 beteg), az eredmény azt mutatta, hogy a terápiás csoport és a placebo csoport nem tért el szignifikánsan egymástól. (Leffer, Philippi, Leffler et al. 1999; Das, Hammad 2000)
6. lokális NSAID készítmények: egy szisztematikus áttekintés és egy RCT vizsgálat eredménye azt mutatja, hogy a külsőleg alkalmazott NSAID a placebohoz képest valamely fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, jó toxicitási profil mellett (mellékhatások nem tértek el a placebótól). Különböző lokális készítmények összehasonlítására nem végeztek RCT vizsgálatot. (Moore, Tramer, Carroll et al. 1998)
7. intra-articularis szteroid injekció: egy szisztematikus áttekintés és egy RCT vizsgálat eredménye azt mutatja, hogy gyenge tudományos ténnyel rendelkezünk arra nézve, hogy az intraarticularis glucocortikoidok (placebóval összehasonlítva) 1-4 hetes időtávban csökkentik a fájdalmat, az ennél hosszabb időtávú fájdalomcsökkentő hatásra nincs tudományos bizonyíték. (Ravaud, Moulinier, Giraudeau et al. 1999) Gyulladásos epizódokban azonban alkalmazásuknak létjogosultsága van.

Fizioterápia:

Szisztematikus áttekintések és RCT-k arra utalnak, hogy a testmozgás, tréning és a fizioterápia csökkenti a fájdalmat és a rokkantág kialakulását és mértékét. Azonban a vizsgálatok metodológiai szempontból gyengék, esetszámuk kicsi – ennek megfelelően az ezekből származó tudományos tények gyengék. (van Baar, Assendelft, Dekker et al. 1999; Puett, Griffin, 1995; Mantia, Marks, 1995)

Arra nézve vannak jó minőségű tudományos tények, hogy a 'transcutan elektromos idegi stimuláció és a terápiás tréning jó hatású térd arthrosis esetén. (Scott, Smith, Lohmander, 2002)

Oktatás és életmódváltozás:

Nem ismeretesek olyan tudományos tények amelyek az oktatás és az életmódváltozás szerepét alátámasztanák.

Gyógyászati segédeszközök:

Négy RCT vizsgálat folyt ezen a területen (szisztematikus áttekintés nem áll rendelkezésre) (Kirkkley, Websterboagert, Litchfield, 1999; Cushnaghan, McCarty, Dieppe, 1994; Toda, Segal, Kato et al., 2001, Mailefert, Hurdy, Baron et al., 2001) Nagyon csekély tudományos tények állnak rendelkezésre, arra nézve, hogy a segédeszközök javítanák a betegség-specifikus életminőséget. A különböző eszközök között sem sikerült különbséget kimutatni ebben a tekintetben (cipők, járást segítő eszközök, ízületi pólyák, merevítők).

2.2. 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. (Arnett, Edworthy, Bloch et al. 1987) Másik definíció szerint: „A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, szimmetrikus, erozív, progresszív sokízületi gyulladás, amely az ízületek destrukcióját okozza, és gyakran súlyos extraartikuláris elváltozások is kísérik. A betegséget szerológiailag a rheumatoid faktor pozitivitása jellemzi.” (Bálint, Gergely 2000).

Prevalencia:

A fejlett ipari országok lakosságának 0,5-1,5%-át érinti, a legtöbb beteg 40 év körüli. A nő:férfi arány =3:1-4:1, családi halmozódást mutat. (Symmons, Barret, Bankhead et al., 1994; Lawrence, Helmick, Arnett et al., 1998; Emery, Foster, Suarez-Amazor, 2002) Az egyes vizsgálatok eltérő évszáma és az alkalmazott eltérő RA definíciók miatt a különböző tanulmányok az RA epidemiológiáját 0,5-5,2% közé teszik. (Hunsche, Chancellor, Bruce, 2001)

Etiológia:

Ismeretlen (Winchester, Dwyer, Rose et al. 1992; Emrey, Foster, Suarez-Almazor, 2002)

Prognózis:

A betegség lefolyása változó és megjósolhatatlan. A statisztikák szerint a betegek fele a diagnózist követő tíz éven belül munkaképtelenné válik. Az RA megrövidíti a várható élettartamot. (Mutru, Laakso, Koota, 1985; Herold, 2001)

Költségek:

Az RA direkt és indirekt költségeit országos szinten vizsgáló felmérést kevesen publikáltak. Az Egyesült Királyságban 1998-as \$ árfolyamon számolva arra a következtetésre jutottak, hogy az RA direkt költsége £1316 millió ebből a kórházi költség £614 millió évente, az alapellátásra £120 millió és a gyógyszerekre 582millió angol Font jut. (Hunsche, Chancellor, Bruce, 2001)

Terápiás célok:

A betegség tüneti kezelése (fájdalomcsillapítás, ízületi merevség csökkentése) mellett elsődleges a gyulladás csökkentése, az ízületek destrukciójának lassítása, a mozgásfunkciók megőrzése, a szisztémás tünetek kezelése, a rokkantság megelőzése, az életminőség megőrzése, javítása. A terápiás mellékhatások elkerülése, krónikus betegségről lévén szó, kiemelt jelentőségű.

Terápia:

A diagnózis felállítását követő első két évben adott hatásos terápia gyakran döntő a betegség későbbi lefolyását illetően. A gyulladás folyamatát ebben az időszakban nagy hatásfokkal kell elnyomni, különben az érintett ízület destrukciójának veszélye fenyeget.

Gyógyszeres terápia:

1. nem-szteroid gyulladáscsökkentők (tüneti terápia, rövid ideig hatnak, hosszú távú hatásuk nincs)

2. kortikoszteroidok: lokális formában (intraarticularis injekció) vagy szisztémásan, különösen a betegség akut fellángolásában, súlyos szisztémás tünetek esetén ill. a bázisterápiás szerek hatásának megjelenéséig. Bizonyos esetekben, kis dózisban hosszú távú adagolás elkerülhetetlen.
3. bázisterápiás (DMARD - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) szerek (pontos hatásmechanizmusuk ismeretlen, de az esetek 50-70%-ában a betegség kimenetét hatásosan befolyásolják, rendszeres klinikai és laboratóriumi ellenőrzés kötelező a mellékhatások monitorozására, a bázisszerek adását korán el kell kezdeni az ízületi károsodások megelőzése érdekében)
4. biológiai készítmények (géntechnológia segítségével előállított legújabb készítmények, melyek alapelve a gyulladáshoz vezető citokinek gátlása)

Eredménymérés:

A fájdalmas és duzzadt ízületek száma, fájdalom, vörösvértest süllyedés, 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, akut fázis fehérje – hasonlóképpen alkalmazandó az ACR50 és ACR70) (Felson, Anderson, Boers, et al, 1995)

2.3. Az American Pain Society ajánlása

A megbetegedésekkel járó akut és krónikus fájdalom kezelésére az APS (American Pain Society) Ízületi Fájdalom Kezelési Irányelvének (Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Juvenile Chronic Arthritis) főbb ajánlásai a következők:

- Az enyhe ízületi fájdalom kezelésére választandó szer a paracetamol, mivel mellékhatásai enyhék, vénynélkül beszerezhető és olcsó.
- A közepes vagy súlyosabb fájdalom esetén arthrosisban és rheumatoid arthritisben a coxib-ok választandók, mint a Vioxx (rofecoxib) vagy a Celebrex (celecoxib),

mivel erős fájdalomcsillapító hatásuk és igen kedvező gastrointestinalis (GI) mellékhatásprofiljuk van.

- A nem coxib NSAID-ek csak akkor jönnek szóba, ha a beteg fájdalmai nem enyhülnek paracetamol és coxibok adására, és nem áll fenn NSAID-okozta gastrointestinalis mellékhatás kockázata. Súlyos ízületi fájdalom esetén, melyben coxibokkal vagy nem szelektív NSAID-ekkel jelentős javulás nem érhető el, opiátok (pl. oxycodon vagy morphin) javasoltak.

Az ajánlás nem a betegség (pl. RA, vagy OA) kezelésére, hanem egy tünet, azaz az ízületi fájdalom terápiás algoritmusát tartalmazza – megkülönböztetve tehát azt a tényt, hogy az igen fontos adjuváns terápia sem az RA, sem az OA tekintetében nem fogalmazódott meg.

Az Amerikai Reumatológiai Társaság új ajánlása is tartalmazza az OA és RA okozta fájdalom kezelésére coxibok alkalmazását. (Schnitzer, Hochberg, 2001)

3. NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)

A 'The American College of Rheumatology' irányelve szerint NSAID szedése javasolt OA beteg esetén, ha 4g/nap paracetamol (acetaminophen) nem bizonyul hatásosnak a fájdalom csillapításában. (Hochberg, Altman, Brandt et al. 1995) Amint azt azonban előzőekben láttuk a paracetamol hosszabb távú és ténylegesen hasznos hatása tudományos tényekkel nem bizonyított. (Moynihan, 2002)

NSAID gyógyszerek a leggyakrabban szedett gyógyszerek között vannak a világon.

Hazánkban a leggyakrabban használt NSAID-k jelenleg a következők diclofenac (MS 44,6%/2000 és MS 40,8%/2001), nimesulide (MS 11,7%/2000 és MS 10,0%/2001), meloxicam (MS 7,4%/2000 és MS 9,2%/2001), naproxen (MS 7,1%/2000 és MS 7,5%/2001). (MS – piaci részesedés)

Hazánkban az összes forgalom ezekből 24 898,6 ezer \$US / 2000 illetve 30 281 ezer \$ US / 2001 volt. Ez utóbbinak a placebohoz viszonyított hatásossága megfelelő vizsgálatokkal gyakorlatilag nem bizonyított, a rendelkezésre álló tudományos tények gyengék. (Gotzsche, 2002) Az egyes gyógyszerek igen sok kiszerelesben is hozzáférhetőek. Diclofenac például 18 különböző kiszerelesben kapható, (ATC kód: M01AB05), naproxenből (10 féle készítmény (ATC: M01AE02)

Mellékhatások:

A NSAID gyógyszerek használatát limitáló legfőbb tény az, hogy az NSAID szereket szedők 15-30%-a között alakul ki gyomor illetve nyombélfekély az endoszkópiás vizsgálatok eredményei szerint.

Azonban a legkomolyabb mellékhatás a GI vérzés. Az Egyesült Államokban évente 100 ezer beteg kerül kórházba és 16 500 beteg hal meg NSAID szedése miatt évente. (Bombardier, Laine, Reicin et al. 2000; Reicin, 2001; Laine, Bombardier, Ramey et al., 2001)

NSAID hatása emelkedő dózisban:

Szisztematikus áttekintések azt mutatják, hogy az NSAID-k dózisének emelésével a klinikai hatás növekszik, és a javasolt dózis maximumok közel vannak az elérhető terápiás maximumhoz. Ezzel szemben három szisztematikus áttekintés azt mutatja, hogy mellékhatások jelentkezésének nincs plafonja, azaz a mellékhatások gyakorlatilag a dózis emelkedésével lineárisan emelkednek.

Választás a különböző NSAID-k között:

Szisztematikus áttekintések azt mutatják, hogy az NSAID-k hatása között nincs lényeges különbség, de az emelkedő dózistól függő károsító hatásukban jelentős különbség van közöttük. (Gotzche, 2002)

Az NSAID- gasztrointesztinális mellékhatásának a prevenciója:

H₂ blokkolók magas rizikójú betegek esetén, akik nem tudják elkerülni az NSAID-k szedését

Egy szisztematikus áttekintés található ezen a téren, amely azt mutatja, hogy azok a betegek, akik 3 hónapig szedték a H₂ blokkolót, a placebohoz képest szignifikánsan csökkent a duodenális- és a gyomor-fekélyek kialakulása. (Moynihan, 2002)

Misoprostol magas rizikójú betegek esetén, akik nem tudják elkerülni az NSAID-k szedését:

Egy szisztematikus áttekintés található ezen a téren, amely azt mutatja, hogy azok a betegek akik legalább 3 hónapig szedték a misoprostolt, a placebohoz képest szignifikánsan csökkent a duodenális- és a gyomor-fekélyek kialakulása. Egy RCT található ezen a téren, amely azt mutatta, hogy azok a rheumatoid arthritises betegek, akik legalább 6 hónapig szedték a misoprostolt, a placebohoz képest szignifikánsan csökkent a súlyos gasztrointesztinális komplikációk (perforáció,

obstrukció, vérzés) száma (NNT=265) (CI 133 és 6965 között). Azonban RCT eredmények szerint a misoprostol a placebohoz képest szignifikánsan növeli a gasztrointesztinális mellékhatásokat: hasmenés és gyomorfájdalom. Emiatt a betegek nagy része ezt a terápiát néhány héten belül abba is hagyja.

Omeprazole magas rizikójú betegek esetén, akik nem tudják elkerülni az NSAID-k szedését:

Egy szisztematikus áttekintés található ezen a téren, amely azt mutatja, hogy azok a betegek, akik legalább 3 hónapig szedték az omeprazolet, a placebohoz képest szignifikánsan csökkent az endoszkóppal diagnosztizálható duodenális- és a gyomor-fekélyek incidenciája.

Különbségek NSAID-k között

Rheumatoid arthritis:

Gotzche (2002) elemzése, amely 2 szisztematikus áttekintésre (37 RCT, 1416 beteg indometacint hasonlította össze 10 újabb NSAID-val és 88 RCT 6440 beteg) valamint egy RCT-re támaszkodik arra a következtetésre jutott, hogy nincs lényeges eltérés az NSAID-k hatása és dózisaik között, de lényeges különbségek vannak köztük a toxicitás (amely a növekvő dózisok mellett növekszik) területén. (Gotzche, 1989; Gotzche 1993) Emellett nem talált jó minőségű tudományos tény, ami alátámasztotta volna azt, hogy az NSAID-k a fájdalom csillapítása terén hatékonyabbak, mint az egyszerű fájdalomcsillapítók. Egy RCT (1149 beteg) a szelektív cox-2 inhibitor celecoxibot hasonlította össze naproxennel (1g/nap). A két gyógyszer, hasonló klinikai hatást mutatott, szignifikánsan kevesebb endoszkóposan detektálható fekélyel a celecoxib oldalán (5% vs. 26%; ARR 21%, 95% CI 13% - 29%) (Simon, Weaver, Graham, 1999)

Osteoarthritis:

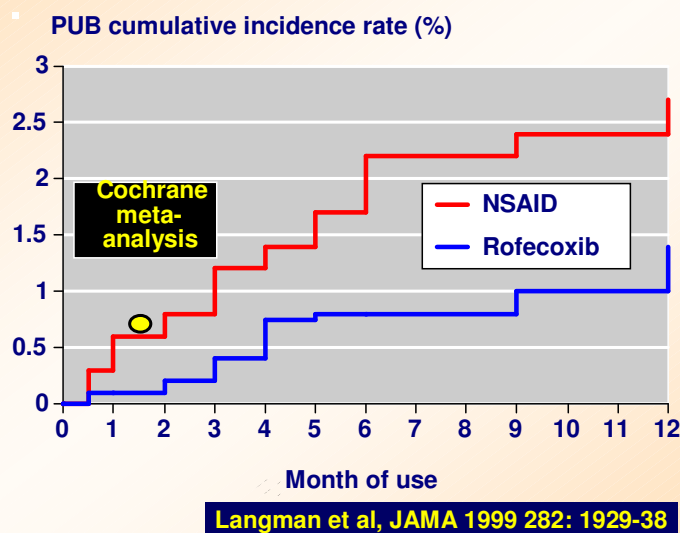
Két szisztematikus áttekintés található az NSAID osteoarthritis terápiájában, amely áttekintések 39 RCT csípő (Towheed, Shea, Wells, 2002), és 16 RCT térd osteoarthritis (Watson, Brookes, Kirwan, 2002) vizsgálatokra támaszkodtak. Arra a következtetésre jutottak, hogy nincs lényeges eltérés az NSAID-k hatása és dózisaik között, de lényeges különbségek vannak köztük a toxicitás (amely a növekvő dózisok mellett növekszik) területén. Egy meta-analízis (Langman, Jensen, Watson et al., 1999 - 1. Fólia), amely 8 RCT 5435 betegére vonatkozott, és amely a rofecoxib-ot hasonlított össze más NSAID gyógyszerekkel azt mutatta, hogy 12 hónap alatt a klinikailag szignifikáns gasztrointesztinális mellékhatások előfordulása rofecoxib mellett szignifikánsan alacsonyabb volt (1% vs. 2% RR 0,51, 95% CI 0,26-1,00) (Langman, Jensen, Watson et al., 1999) Kevesebb beteg hagyta abba a gyógyszeres terápiát gasztrointesztinális mellékhatások miatt (118/3357 -4%- vs. 75/1564 - 5%-; ARR 1%, RR 0,73, 95% CI 0,55 - 0,97; az NNT alakulása is kedvező, az NNT rofecoxib a többi NSAID-hez viszonyítva, hogy 1 további beteg abbahagyja a gyógyszereszedést gasztrointesztinális tünetek miatt 78, 98% CI 46 – 790)

1. Fólia

Súlyos mellékhatások: rofecoxib vs. egyéb NSAID

A GI perforáció, fekély és vérzés kumulatív incidenciája a nem szteroid gyulladáscsökkentők esetében hosszabb használat során lényegesen gyorsabban növekszik,

Severe adverse effects of NSAIDs



mint a rofecoxib használatával.

A rofecoxib jelentős mértékben csökkenti a GI komplikációk rizikóját és bekövetkezési arányát a többi NSAID-hez viszonyítva.

Megjegyzés:

Fontos megállapítása emellett az, hogy a tudományos tények azt mutatják, hogy ha egy bizonyos NSAID nem volt hatékony a betegnek, akkor a következő NSAID amivel esetleg próbálkoznak nem fogja megoldani a problémát (Huskisson, Woolf, Balme et al. 1976; Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association, 1965; Gotzche 2002) A másik út a gyógyszer nem kellő hatása esetén a dózis növelése. A tények azt mutatják, hogy a dózis megduplázása nem okoz klinikailag értékelhető különbséget a beteg állapotában, viszont a toxikus hatást a dózis megduplázása jelentősen növeli. A toxikus mellékhatásokat a misoprostol és az omeprazole (hatás azonos dózis 800 mikrogram/nap illetve 20-40 mg/nap) együttes adása kis mértékben csökkenti. A misoprostolnak azonban igen jelentős mellékhatásai vannak (hasmenés és gyomorfájdalom). A H₂ receptor blokkoló normál dózisban kevésbé képes meggátolni az endoszkopikus fekély megjelenését, mint a misoprostol és az omeprazole, azonban dupla dózisban hatékonyabb és a hatékonysága ezen felül is dóziszfüggő. Ezeket a megállapításokat jól tervezett és kivitelezett RCT vizsgálatok támasztják alá. (Rostom, Wells, Tugwell et al. 2001, Hawkey, Karrasch, Szecepanski et al. 1998; Yeomans, Tulassay, Juhasz et al. 1998; Raskin, White, Jaszewski et al. 1996)

Ezeknek a vizsgálatoknak (NSAID szedés általi toxikus hatások H₂ receptor blokkoló, misoprostol és omeprazole szedésével történő prevenciója) a klinikai relevanciája kérdéses. Az ezen a téren található egyetlen RCT (Silverstein, Graham, Senior, 1995) amely klinikailag releváns outcome-ot (eredmény – végpont) használt igen kis különbséget talált aktív gyógyszer és placebo között, a magas rizikójú betegek csoportjának kivételével. A vizsgálatok különbözőképpen definiálták (vagy nem definiálták) a mellékhatásokat, a

fekélyeket reguláris vagy nem reguláris endoszkópiával nézték, a nagyságát az estek egy részében legalább 3 mm-ben állapították meg, máskor a nagyság nem volt definiálva.

Valószínűségek / hospitalizáció:

NSAID-k szedése esetén a hospitalizáció OR 6,6 (95% CI 5,5-7,7) míg az NSAID-t nem szedő csoportban 5,0 (95% CI 4,0-6,2) (Herings, Kungel, 2001)

Árnyék-költség / iatrogén költség:

Az NSAID gyógyszerek szedése nagyszámú és változó súlyosságú mellékhatással jár. Ezek a mellékhatások, szövődmények részben preventív gyógyszerrel megelőzhetők (addicionális gyógyszerköltség) részben preventív gyógyszeres kezelés ellenére is felmerülnek (addicionális gyógyszerköltség és terápiás költség valamint egyéb indirekt költség, pl. a beteg ill. családtag munkából való kiesése, nehezített társadalmi tevékenysége).

Ha az NSAID szerek valós költségét meg akarjuk határozni, akkor nem elegendő az, ha csak az akvizíciós költségeket tekintjük, hanem az iatrogén (árnyék) költségeket is figyelembe kell venni, hiszen a gyógyszer szedése során ezek is automatikusan felmerülnek.

A 2. táblázaton azok az „árnyékköltség” vagy más néven „iatrogén” költség-szorozók kerültek feltüntetésre, amellyel a francia és brit tapasztalatok szerint az NSAID gyógyszerek árát (akvizíciós költség) meg kell szorozni ahhoz, hogy a gyógyszer tényleges költségét megkapjuk.

2. Táblázat

NSAID „árnyék költség” szorzók

NSAID	„árnyék-költség” szorzó	„árnyék-költség” szorzó
	francia	brit
Diclofenac	1,71	1,47
Naproxen	1,36	1,44
Sulindac	1,48	1,63
Piroxicam	1,67	1,93
Etodolac	2,12	1,93
Ketoprofen	2,00	1,79
Ibuprofen	nem vizsgálták	2,53
Indometacin	nem vizsgálták	1,88
Diclofenac és Misoprostol	nem vizsgálták	1,09

Forrás: Hunsche, Chancellor, Bruce, 2001

A napi gyakorlatban tehát, az NSAID gyógyszerek árait a 2. Táblázatban feltüntetett szorzókkal kell megszorozni annak érdekében, hogy a gyógyszerek valós költségeit megkaphassuk.

Ebben a táblázatban látható, hogy az ibuprofen, ami Magyarországon recept nélkül is kapható, brit adatok szerint nagyobb árnyékköltséggel jár, mint az indometacin. Az indometacin erős NSAID, OGYI adagolási előirata a legszigorúbb az NSAID-k közül. Csak gyulladássos, akut mozgásszervi betegségben javallt, ha egyéb NSAID hatástalan volt vagy nem adható.

Gazdasági hatás:

Az Egyesült Államokban az NSAID gyógyszerek mellékhatásainak éves költségei elérik a 30 milliárd dollárt. Ezen addicionális költségek egyes esetben jelentős mértékben megelőzhetők. Ezek közé tartoznak az NSAID-k által okozott gasztrointesztinális események (vérzés, fekély, obstrukció, perforáció). A szerzők véleménye megegyezik abban, hogy a gasztrointesztinális események költségeinek a 20-40% egyértelműen az NSAID terápia következményének tekintendő. (Champion, Feng, Azuma et al. 1997; Singh, Ramely, Morfeld, et al. 1996) Az NSAID-k az átlagos kórházi kezelési költségeket 166-357 Fontsterling összeggel növelik meg. (Moore, Philips, 1999) Az Egyesült Államokban évente 2 milliárd dollárra becsülik az NSAID miatti hospitalizáció költségeit. (MacDonald, 2000)

Németországban, az NSAID szedése évente 2200 halálesetet okoz és közel 11 000 hospitalizáció következik be az NSAID szedése miatt, amelynek a költsége 60 millió Euro. Az NSAID okozta mellékhatások prevenciója céljából felírásra kerülő H₂ antagonisták, és proton pumpa gátlók az NSAID-k költségeit további 50 millió Euro-val növelik meg. (Bolten, Lang, Wagner et al. 1999)

Hollandiában az NSAID-k gasztrointesztinális mellékhatásai által okozott éves költségek összege 59 millió Euro, amely költségek több mint 60%-a jelentkezik a 60 évnél idősebb betegek esetén. (Herings, Kungel, 2001)

Chevat, Pena, Al et al. (2001) 11 ország (fejlett európai EU tagországok és Ausztrália) kutatóinak együttműködése során vizsgálta az NSAID költségeit. Eredményeik szerint a társadalom szempontjából vizsgálva a költségeket a GI diszkomfort költsége \$551 – 772 US, az anaemia \$108-1100 US, a fekély \$145-1200 US és az olyan súlyos gasztrointesztinális szövődménynek a költsége, amely kórházi felvételt is igényel \$1923 és 5473 US dollár között ingadozott. A finanszírozó szempontjából a költségek a következőképpen alakultak. A GI diszkomfort költsége \$47-680US, \$144-762 US az anaemia, \$2229-795US a fekély és \$1787-6729 US dollár a kórházi kezelést igénylő súlyos gasztrointesztinális szövődmények esetén.

4. Gasztrointesztinális szövődmények epidemiológiája

Az NSAID-t szedők 2-4%-ánál alakul ki évente súlyos gasztrointesztinális PUB - perforáció, fekély (ulcus) és vérzés (bleeding) - szövődmény. (Marshall, Pellissier, Attard, 1995) A kórbonctani vizsgálatok eredményei azt mutatták (Egyesült Királyság), hogy az NSAID használók esetén a nyálkahártya károsodások aránya 8,4%, míg ez az arány a szert nem használók körében 0,6% volt.

Gasztrointesztinális mellékhatások:

A kórbonctani vizsgálatok eredményei azt mutatták (Egyesült Királyság), hogy a gasztroduodenális fekély aránya az NSAID használók körében 21,7% volt, míg az NSAID-t nem használók körében ez az arány 12,3%. Perforáló és a vérző peptikus fekély miatti halálozás az NSAID használók körében 5,6%. Az NSAID okozta hozzáadott halálozás 3%-os mert az NSAD-t nem használók körében, ezen halálozás 2,6%-os. Az átlagpopulációban az alsó GI szakasz perforációja és vérzése 17 eset / 100 000 lakos, az NSAID szedők esetén ez 2,5-szeres (MacDonald, 2000)

Hollandiában az NSAID használók körében a GI mellékhatások OR-je 6,6% míg az NSAID gyógyszereket nem használók körében az OR 5,0. (Herings, Kungel, 2001)

Az NSAID-okozta gasztrointesztinális fekély prevenciója:

Az NSAID okozta GI mellékhatások megelőzésének két lehetséges módja:

- I. GI nyálkahártya védelme, protektív mechanizmusok alkalmazása
- II. Biztonságosabb NSAID-k használata

I. GI nyálkahártya védelme:

Az antacidák és a bevonószeres nem képesek megelőzni az NSAID gastrointestinalis mellékhatásait.

H2 receptor blokkolók, protonpumpa gátlók, prosztaglandin analógok:

Az eddigi legátfogóbb és legnaprakészebb áttekintést ezen a téren Rostom, Wells és Tugwell (2002) készítette. 35 RCT vizsgálatot tekintettek át. A meta-analízis szerint a misoprostol, PPI és dupla dózisú H₂ gátlók hatékonyak a rizikó redukációjában mind az endoszkópiás gyomor és duodenális fekély esetében. Standard dózisú H₂ gátlók nem hatékonyak – a rendelkezésre álló tudományos tények alapján. A misoprostol az egyetlen olyan profilaktikus szer, amely esetén valós klinikai szimptomákat okozó fekély volt a klinikai vizsgálat outcomeja (nem endoszkópiás vizsgálat) így mindössze ennek a valós klinikai hatása nyugszik jó minőségű tudományos tényeken. Adagja 800 mikrogram/nap, ebben a dózisban azonban nagyon sok a toxikus mellékhatás és a betegek gyakran abbahagyják a szedését.

II. Biztonságosabb NSAID-k használata

Köztes illetve kemény végpont

Korrekt adatokkal rendelkezünk a coxibok gastrointestinalis mellékhatások preventív hatásával kapcsolatban. A klinikusok, kutató orvosok egy része azokat az RCT vizsgálatokat tekintik mérvadónak, amelyek gastroscopos metodikát alkalmaztak. Ismertek ugyanis azon adatok, hogy a tünetmentes (sem panaszt, sem indirekt más vizsgálati eltéréseket nem okozó) nyálkahártya lézió előfordulása több mint 20%-os az átlag populációba, de ez az arány RA-ban akár 70% felett is lehet (Amstrong, Blower, 1987; Singh, Ramely, Morfeld at al. 1996).

Az egészségügyi közgazdaságtani megközelítés szempontjából azonban el kell különíteni az ún. köztes és a kemény végpontokat. Kemény végpontnak mindkét vizsgálati módszer tekinthető, ez a vizsgálat során alkalmazott metodikától függ, Azonban igazi jelentősége a panaszokat, tüneteket okozó nyálkahártya lézióknak van, igazi kemény végpontnak ez tekinthető. Abban az esetben, ha a nyálkahártya lézió fennáll, de panaszokat soha nem okoz, úgy terápia/prevenció teendő sincs.

5. Coxibok használata: főbb klinikai vizsgálatok

A szakirodalomban teljes az egyetértés abban a tekintetben, hogy a coxibok adása szükséges az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis terápiájában, különösen abban az esetben, ha betegek a gasztrointesztinális szövődmények szempontjából magas rizikóval rendelkeznek. (Shnitzer, Hochberg, 2001)

Az eddigiekben publikált mind a 4 nagy outcome vizsgálat (gasztointesztinális hatások) azt mutatta, hogy a cox-2 gátlók hatása hosszú távon is biztonságos, ezek a vizsgálatok a következők:

- Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research, VIGOR
- Assessment of Difference Between Vioxx and Naproxen to Ascertain Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness trial, ADVANTAGE
- Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study, CLASS
- Successive Celecoxib Efficacy and Safety Studies, SUCCESS

A vizsgálatok összesen 39 000 osteoarthritis és rheumatoid arthritises betegre terjedtek ki.

A vizsgálatok szerint azok a betegek tekinthetők – ebből a szempontból – magas rizikójú betegeknek, akik esetén az alábbi rizikó tényezők közül egy vagy több jelenléte kimutatható:

- 65 éven felüli életkor
- fekély és más PUB az anamnézisben
- *Helicobacter pylori* pozitív
- Szteroidot kap
- véralvadás gátló gyógyszert kap

VIGOR vizsgálat:

Rofecoxib (50 mg) került összehasonlításra 8076 rheumatoid arthritis beteg esetén 1000g/nap naproxen-nel, 13 hónapig (medián follow up: 9 hónap) tartó (RCT, kettős-vak) vizsgálat 301 centrumban, 22 országban. A betegek 56%-a szedett steroidot – ez is mutatja, hogy a vizsgálatban valóban a magas rizikójú betegek vettek részt.

Elsődleges végpont: tünetekkel járó gasztrointesztinális fekély, perforáció, obstrukció és vérzés volt. Az RA betegeket azért választották, mert az RA betegek NSAID gyógyszereket krónikusan szednek, ezért ezek a betegek lényegesen magasabb rizikóval rendelkeznek (gasztrointesztinális mellékhatások kifejlődése terén) mint az osteoarthritisben szenvedő betegek. (Természetesen az OA-ban is gyakori a tartós NSAID szedés.) A magasabb rizikó oka lehet RA-ban a gyakoribb együttszedés más gyógyszerekkel, ill. szisztémás betegségről lévén szó, a megváltozott gyomor- bélnyálkahártya, a vasculitisek okozta GI eltérések. A fenti felsorolás a rizikófaktorokról ugyanakkor nem tartalmazza a krónikus szedést.)

A rofecoxib szignifikánsan csökkentette valamennyi gasztrointesztinális végpont (perforáció, fekély, gyomorvérzés) előfordulását. A gasztrointesztinális szövődményes esetek bekövetkezési aránya naproxenhez viszonyítva 2,1 és 4,5 / 100 beteg-év volt, az RR 0,46 (95% CI 0,33-0,64). A rofecoxib csoportban a prevencióként használatos H₂ inhibitor, prosztaglandin analóg és proton pumpa inhibitor használat szignifikánsan kisebb volt, mint a naproxen csoportban (11,2% vs. 14,5%, RR 0,77 CI 0,68-0,87) (Bombardier, Laine, Reicin et al. 2000; Reicin, 2001; Laine, Bombardier, Ramey et al., 2001)

A hatástalanság illetve mellékhatások miatt a rofecoxib csoportban és az NSAID csoportban a betegek egyaránt 29%-a hagyta abba a terápiát. Azonban a gasztrointesztinális mellékhatások miatt a rofecoxib csoportban a betegek 7,8%-a míg az NSAID csoportban a betegek 10,6%-a hagyta abba a terápiát. (Bombardier, 2002)

ADVANTAGE vizsgálat:

A vizsgálat során 5597 osteoarthritisben szenvedő beteg kapott 25 mg rofecoxibot 12 héten keresztül (RCT, kettős-vak) az Egyesült Államokban és Svédországban és hasonlították össze naproxennel (1000mg/nap). Vizsgált GI mellékhatások csökkentése volt a vizsgált végpont ('kemény' – valós végpont). A rofecoxib a placebohoz viszonyítva kisebb mellékhatás aránnyal járt (5,9% vs. 8,1% a rofecoxib vs. placebo) (Geba, Lisse, Polis, 2001)

CLASS vizsgálat:

A vizsgálat a celecoxibot (400 mg/nap) diclofenac-al (75 mg/nap) és ibuprofen-el (800 mg/nap) hasonlította össze, 7968 osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken A celecoxib mellett a GI fekély aránya 0,76% volt míg a placebo arány 1,45%-ot mutatott, de az elsődleges végpont esetén a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. (Silverstein, Faich, Goldstein et al., 2000) A végpontok tekintetében jelentős különbség volt a VIGOR és a CLASS vizsgálat között, a CLASS vizsgálatban sokkal több volt az endoszkópos vizsgálat annak érdekében, hogy a fekélyek nagyobb részét fel lehessen deríteni. A VIGOR vizsgált esetén a komplikált gasztrointesztinális fekély definíciója szélesebb volt és a vérzések is nagyobb súlyt kaptak. A CLASS vizsgálat esetén a celecoxib csoportban a betegek 40%-a, az NSAID csoportban pedig 45% hagyta abba a gyógyszer szedését mellékhatások miatt. Ennek a szokatlanul magas aránynak az oka ismeretlen, ez önmagában is elég ahhoz, hogy a vizsgálattal szemben jelentős kételyek fogalmazhatók meg.

A szerzők a vizsgálat számos tervezési és kivitelezési gyengeségeire hívták fel a figyelmet. (Scheiman, 2001) A 12 hónapra tervezett vizsgálatnak csak az első 6 hónapi eredményeit publikálták.

SUCCESS vizsgálat:

A vizsgálat 12 hétig tartó kettős-vak placebo kontrollált RCT volt 13274 osteoarthritisben szenvedő beteg bevonásával, amely a felső gasztrointesztinális komplikációk miatti hospitalizációk incidenciáját vizsgálta. Celecoxib (200 vagy 400 mg/nap vs. diclofenac (100 mg/nap) vagy naproxen (1000 mg/nap). A celecoxib csoportban szignifikánsan kisebb volt a hospitalizációs arány 1,17 vs 2,34 / 100 beteg-év. (Goldstein, Eisen, Bensen et al. 2001)

Elsődleges prevenció

A coxibok a gastrointestinalis (GI) mellékhatások oki (primer) prevencióját jelentik, ellentétben a jelenleg napirenden lévő, a már rizikós betegek terápiájával szemben.

6. VIOXX / Rofecoxib / ATC: M01A H02

VIOXX / rofecoxib / ATC: M01A H02 (12,5 mg, 25 mg és 50 mg rofecoxibum tablettánként)

Kiszerezés:

VIOXX 12,5 mg 7 x (ár: 2 230 Ft.) tabletta

VIOXX 12,5 mg 14x (ár: 4 363 Ft.) tabletta

VIOXX 12,5 mg 28x (ár: 8 094 Ft.) tabletta

VIOXX 25 mg 7x (ár: 2 230 Ft.) tabletta

VIOXX 25 mg 14x (ár: 4 363 Ft.) tabletta

VIOXX 25 mg 28x (ár: 8 094 Ft.) tabletta

VIOXX Acute 50 mg tabletta

6.1. Indikáció és terápiás javaslatok

Osteoarthritis és rheumatoid arthritis kezelésében a tünetek enyhítése, felnőtteknek.

Osteoarthritis:

Javasolt kezdő adagja felnőtteknek napi egyszeri 12,5 mg. Néhány betegen további kedvező hatás érhető el az adag napi egyszeri 25 mg-ra növelésével. A legnagyobb megengedhető napi adag 25 mg.

Rheumatoid arthritis:

A javasolt adag napi egyszeri 25 mg. Rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő betegekben a 25 mg-hoz viszonyítva nem volt megfigyelhető további kedvező hatás az 50 mg-os adag adásakor. A legnagyobb megengedhető adag 25 mg.

További indikációk:

Akut fájdalom csillapítására.

Primer dysmenorrhéás fájdalom csillapítására.

6.2. Rofecoxib terápia és gazdasági előnyei az NSAID gyógyszerekhez viszonyítva

Tudományos tények:

A rheumatoid arthritises betegek esetén a két legnagyobb RCT, a VIGOR, az osteoarthritis betegek esetén az ADVANTAGE vizsgálat (nagy, randomizált, placebo kontrollált, kettős vak vizsgálatok) szolgáltatott igen jó minőségű tudományos tényeket arra nézve, hogy a rofecoxib esetén a gasztrointesztinális mellékhatások (fekély, perforáció, vérzés) jelentősen kisebb arányban fordulnak elő, mint az NSAID esetén, míg a rofecoxib hatása az NSAID szerekkel megegyező.

A VIGOR és az ADVANTAGE vizsgálat részletes leírása az előző fejezetben található.

A rofecoxib esetén összesen 16 randomizált kontrollált klinikai vizsgálat (RCT) került publikálásra 2003 február végéig, ezeknek a rövid táblázatos összefoglalóját és az ezzel kapcsolatos irodalomjegyzéket az 1. sz. Mellékletben tüntettük fel.

Compliance / gyógykezelés-megszakítási arány:

Watson, Sean, Harper (2000) hasonlították össze a gasztrointesztinális mellékhatások miatti gyógykezelés megszakítási arányt NSAID gyógyszerekkel, egy 12 hónapig tartó vizsgálat keretében. A rofecoxib miatt 8,2 míg az NSAID miatt 12,0 per 100-év év volt a gyógyszert abbahagyók aránya.

Egy (6, 12, 24 hét hosszúságú) RCT vizsgálat során, amely 775 osteoarthritises betegre terjedt ki, rofecoxib 25mg, 50 mg és ibuprofen (800mg 3x) és placebo

került összehasonlításra – a gyógyszerek által kiváltott gasztrointesztinális fekélyek incidenciája került összehasonlításra. A 12 hetes eredmények 5,3% (25 mg rofecoxib), 88,% (50 mg rofecoxib) és 29,2% (ibuprofen) és a 24 hetes értékek (9,9%, 12,4% illetve 46,8%) voltak. A 12 hetes 25 mg –os rofecoxib által kiváltott gasztrointesztinális fekély incidenciája equivalens volt a placebóéval. (Hawkey, Laine, Simon et al. 2000)

GI események bekövetkezése rofecoxib vs. nem szelektív NSAID:

A GI események bekövetkezési gyakorisága a nem szelektív NSAID szedők körében jelentősen nagyobb. (3. Táblázat)

3. Táblázat

GI események gyakorisága

GI esemény	rofecoxib	nem szelektív NSAID
PUB, GI klinikai tünetek	0,050	0,091
Felderített PUB GI miatt	0,028	0,072
Terápia GI tünetek miatt	0,241	0,370
Kumulatív PUB incidencia	0,0149	0,0268

Forrás: Hawkey, Laine, Simon et al. 2000

Ha a bekövetkezési valószínűségeket a PUB / betegév alapján számoljuk akkor a PUB per beteg / év egyéb NSAID esetén 0,0258, rofecoxib esetén 0,0149.

6.3. Rofecoxib, terápiás javaslatok, Cochrane Library:

Rheumatoid arthritis:

Az eddigi legátfogóbb legfrissebb összefoglalót Garner, Fidan, Frankish (2002) készítette a rofecoxib terápiás javaslatairól RA megbetegedés esetén. Áttekintve az összes releváns szakirodalmat a következő konklúzióra jutottak:

- azoknak a betegeknek az esetén, akinél rizikó fennáll (életkor, korábbi PUB anamnézis, más gyógyszer egyidejű szedése) a rofecoxib szedése szükséges. A gyakorlatban elterjedt NSAID + gastroprotektív terápia (misoprostol). Abban az esetben ha megfelelő adatok hiányoznak, akkor a betegek preferenciáját kell figyelembe venni.
- ha a beteg a rofecoxib terápia mellett szalicilátot is szed, akkor a rofecoxib szedéséből eredő kedvező mellékhatás profil elmarad (aszpirint szedőknek nem ajánlott)
- magas rizikójú kardiovaszkuláris betegek esetén (aszpirin szedése mellett illetve hiányában) a rofecoxib szedése nem ajánlott
- a rofecoxib vesehatása más NSAID-hoz hasonló – az ott leírtak a mérvadók, hasonló mondható el a májkárosodás esetéről is

Rofecoxib használata, a betegek és az orvosok elégedettsége:

Zacher és Schattenkircher (2002) alapellátás területén végzett, 80 371 osteoarthritis betegre kiterjedő, post-marketing surveillance vizsgálata azt mutatta, hogy a betegek 85%-ának javult az életminősége a rofecoxib terápia eredményeképpen. A fájdalom, ízületi merevség és funkció méréséhez a Western Ontario and McMaster kérdőívet (WOMAC) használták. (Bellamy, Buchanan, Goldsmith, et al. 1988) Mellékhatások az esetek 1,5%-ában jelentkeztek – ez megfelelt az irodalmi

adatoknak. Az elégedettség (hatás és mellékhatás tekintetében) különösen azon betegek esetén volt magas, akik korábban szedett más gyógyszerről (más NSAID-ről) váltottak rofecoxib-ra.

Költségek / rofecoxib:

Pellissier (2001) számításai szerint (Egyesült Királyság) az egy gasztrointesztinális szövődmény elkerülésére eső költség 10 759 Font, míg az 1 életév megnyerésére eső költség 15 647 Font volt. Mind a két esetben a készítmény ebben az indikációban igen költség-hatékony (treshold: 30 000 Font).

Inkrementális költség / rofecoxib:

A rofecoxib terápiával az egy PUB (perforáció, fekély, vérzés) elkerülésére eső inkrementális költség 2247 kanadai dollár. A rofecoxib adása a domináns stratégia abban az esetben, ha a betegek legalább 27,5%-a kap gasztroprotektív szert NSAID szedése mellett. (Kanadában az NSAID-t szedő betegek 18-28%-a szed gasztroprotektív gyógyszert. Rofecoxib mellett nem kapnak ilyen gyógyszert, mert ennek nincs értelme.) A 65 éven felüli olyan betegek estén, akinél a paracetamol terápia nem bizonyult hatásosnak a rofecoxib terápia költség-hatékony alternatívát jelent. (Marshall, Pellissier, Attard, 2001) A nem-szelektív NSAID esetén az éves direkt költség 584,91 kanadai dollár volt, a rofecoxib terápiával 609,36 kanadai dollár volt. Az NSAID rofecoxibbal való helyettesítésének költsége 24,45 kanadai dollár/beteg/év, azaz 0,07 dollárcent naponta, ennek eredményeként a súlyos PUB komplikációk bekövetkezési valószínűsége 2,6%-ról 1,5%-ra csökkent. (Marshall, Pellissier, 2001)

6.4. Rofecoxib és Celecoxib összehasonlítása

Osteoarthritis terápiaja esetén a rofecoxib és a celecoxib direkt összehasonlítása esetén a rofecoxib 25 mg-os napi egyszeri (reggeli) adagja szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult,

mint a celecoxib 200 mg-os napi egyszeri adagja a 'WOMAC pain and stiffness' skála alapján. (Geba, Weaver, Polis, et al. 2002) Egy másik nagy (1082 beteg) vizsgálat, amely során a rofecoxib 25 mg-os napi egyszeri adagját hasonlították össze a celecoxib 200 mg-os napi egyszeri (reggeli) adagjával, azt mutatta, hogy a rofecoxib hatékonysága meghaladja a celecoxib hatékonyságát. (Snitzer, Kivitz, Greenwald, 2001) Egy másik vizsgálat során, amely esetén a rofecoxib (25mg) és celecoxib (200mg) egyszeri (esti) dózisát hasonlították össze, nem mutatott a két gyógyszer között különbséget, de mind két szer hatékonyabb volt a placebónál. (McKenna, Weaver, Fiechtner, et al. 2001)

A rofecoxib a javasolt dózisban szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint a celecoxib osteoarthritis kezelésében, ez összefüggésben lehet azzal, hogy a rofecoxib hatásának a felezési ideje hosszabb a celecoxibénál (Matheson, Figgitt, 2001) ezért a fájdalom és a merevség jobban csökkenthető rofecoxibbal mint celecoxibbal a napi aktivitás folyamán. Rheumatoid arthritis terápiája esetén a rofecoxib és a celecoxib direkt összehasonlítása megfelelő vizsgálattal nem történt.

A CCOHTA (ISSUE 23, February 2002) által közölt HTA jelentés szerint a rofecoxib és a celecoxib egyaránt költség-hatékony a magas gasztrointesztinális rizikóval rendelkező betegek (perforáció, obstrukció és jelentősebb vérzés az anamnézisben) esetén illetve a rofecoxib esetén a 76 éves kor felett, illetve celecoxib esetén a 81 éven felüliek esetén. A CCOHTA tanulmány a CLASS study-t kritika nélkül hivatkozta, annak ellenére, hogy a CLASS vizsgálat többszörösen is sikertelenül végződött. (Maetzel, Krahn, Naglie, 2002)

Szelektív COX-2 inhibitorok mellékhatása:

Az 1998-2001 február között megjelent publikációk alapján (4 publikáció felelt meg a beválogatási kritériumnak: megállapítások nagyrészt a VIGOR és CLASS alapján történtek) Mukkherjee, Dissen, Topol (2001) arra a következtetésre jutott, hogy más NSAID-hoz hasonlítva a szelektív COX-2 gátló szerek esetleg emelik a kardiovaszkuláris thrombotikus történések rizikóját. (Belknap, 2002) Más szerzők is felvetik ennek lehetőségét, de azt is kifejtik, hogy ezzel kapcsolatosan értékelhető minőségű tudományos tények nem állnak rendelkezésre. Többen felvetik, hogy az egyes vizsgálatok során, más gyógyszerek szedése illetve annak hiánya (pl.

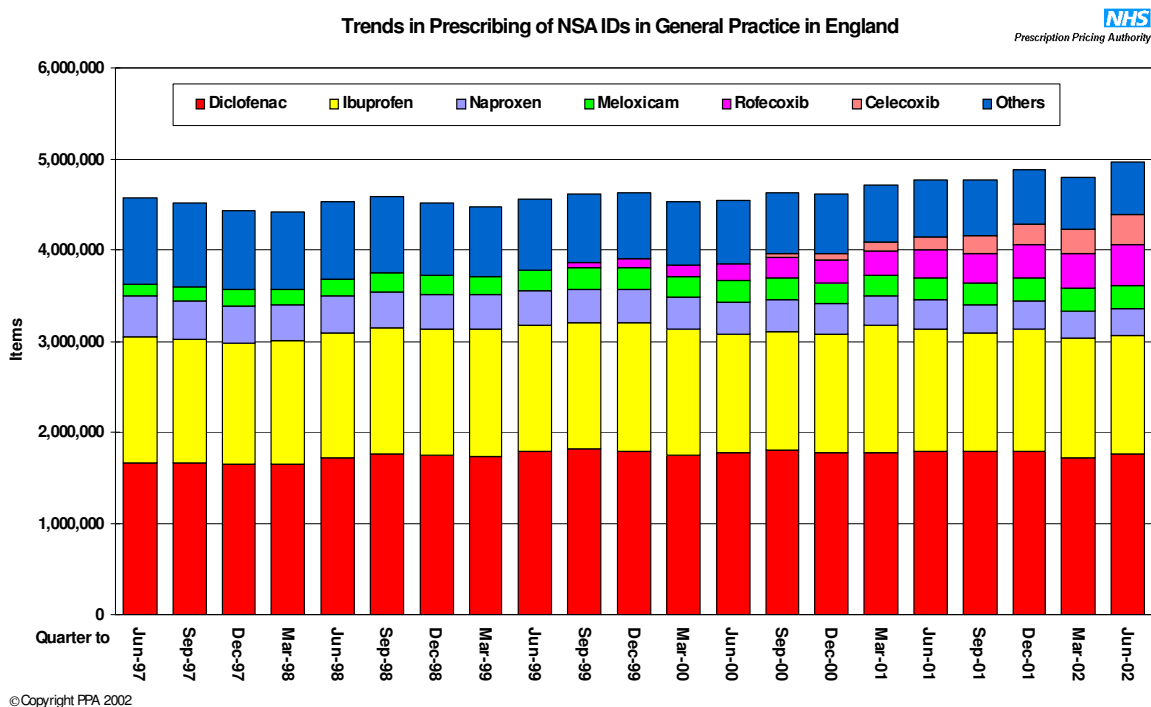
aszpirin) okoztak eltéréseket a kardiovaszkuláris halálozás terén. (Konstam, Weir, Reicin 2001; Marcus, Broekman, Pinsky, 2002)

6.5. A rofecoxib használatának terjedése – az Egyesült Királyság példája

A rofecoxib az Egyesült Királyságban történt törzskönyvezése óta egyre jelentősebb mértékben kerül felhasználásra a napi terápiában. A 2. Fólia és a 3. Fólia az egyesült Királyságban 1997 június 2002 június között felírt NSAID gyógyszerek és coxibok tendenciáját és költségét mutatja.

2. Fólia

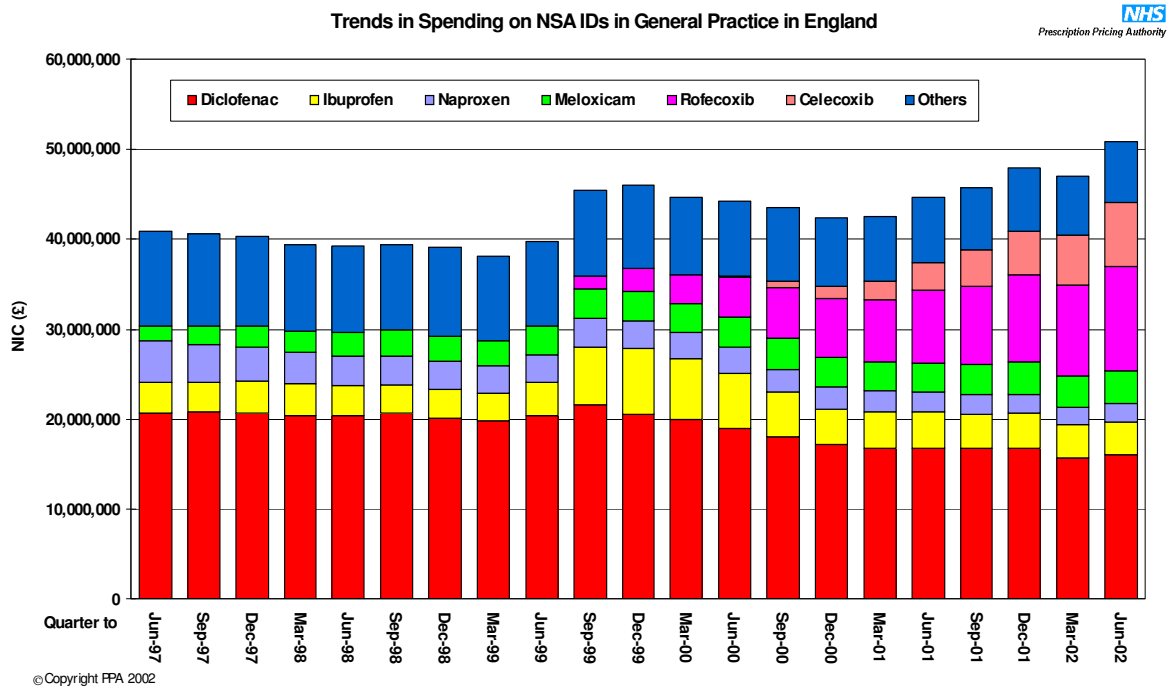
Az NSAID és coxibok felírási szokásainak a változása az Egyesült Királyságban



Forrás: Walley, 2003

3. Fólia

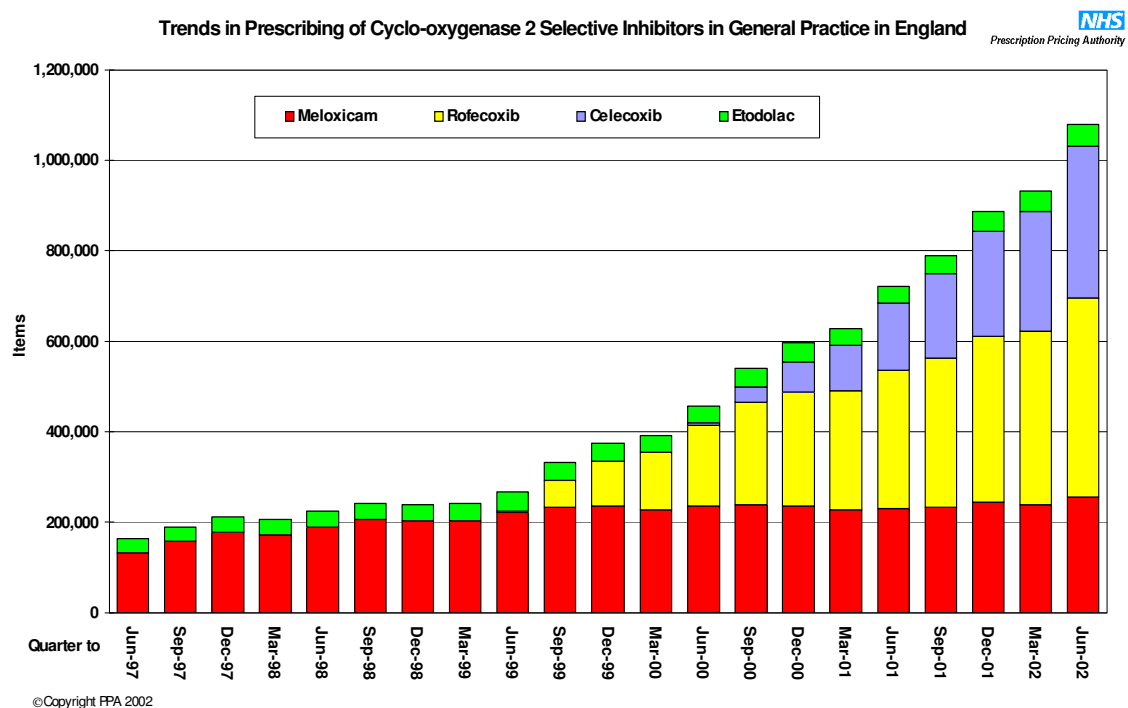
A NSAID és a coxibok költségstruktúrájának a megoszlása az Egyesült Királyságban 1997 június és 2002 június között



Forrás: Walley, 2003

4. Fólia

Az NSAID gyógyszerekre költött összegek változása az alapellátásban az Egyesült Királyságban – 1997 június – 2002 június



Forrás: Walley, 2003

7. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis kórházi epidemiológiája Magyarországon; 1999-2001

A probléma kiterjedése; nemzetközi kitekintés

Az „Egészség évtizedének Johan Béla Nemzeti Programja” kiemelten foglalkozik a mozgásszervi betegségek csökkentésével, a krónikus mozgásszervi betegek életminőségének javításával Magyarországon. Hazánkban, mivel sem az osteoarthritis (OA) sem a rheumatoid arthritis (RA) esetén nem rendelkezünk regiszterrel, ezért a hazai prevalenciát nem ismerjük, annak értékére a nemzetközi szakirodalom alapján szoktak becsléseket adni.

Egyik ilyen becslés például a népegészségügyi program anyagában olvasható mely szerint: „Magyarországon a reprezentatív epidemiológiai tanulmányok alapján reumás ízületi gyulladás mintegy 100 ezer betegnél, az arthrosis pedig több mint 2 millió betegnél fordul elő.” (Jávor., Sonkodi., Maróth 2002) Természetesen a „reumás ízületi gyulladás” gyűjtőfogalom, melybe a rheumatoid arthritis-en kívül egyéb gyulladásos ízületi betegségek is beletartoznak (pl. Juvenilis Idiopathias Arthritis, Arthritis Psoriatica, Systemas Lupus Erythematosus, stb.).

A Gyógyinfok adatai alapján becsülhetjük a hazai OA és RA prevalenciát, ezek az adatok azonban az egészségügy igénybevételét tükrözik (health care utilisation). Azokról a betegekről nem rendelkezünk adatokkal, akik az adott időszakban nem kerültek hospitalizációra, illetve a járóbeteg-ellátással sem kerültek kapcsolatba. Ennek megfelelően az igénybevételi adatokból a tényleges prevalenciára csak nagy óvatossággal lehet következtetni.

A leggyakoribb mozgásszervi megbetegedés az arthrosis (osteoarthritis, OA), amelynek előfordulása az életkor előrehaladtával növekszik, és a 75 év feletti 80%-át érinti. Az OA elsősorban az ízületi porcot támadja meg, és a teherviselő ízületek funkcióját károsítja. Az ízület túlzott mértékű vagy ismétlődő megterhelése okozhatja, melynek hátterében munkavégzés, trauma, gyulladás, vagy elhízás okozta tartós ízületi nyomásfokozódás állhat.

A mozgásszervi megbetegedések második leggyakoribb formája a rheumatoid arthritis (RA). Ez egy ismeretlen etiológiájú, autoimmun, krónikus, progresszív, szisztémás betegség, mely az ízületek gyulladással járó destrukciója révén és jelentős mozgáskorlátozottságot okoz, de egyéb szervek is érintettek lehetnek.

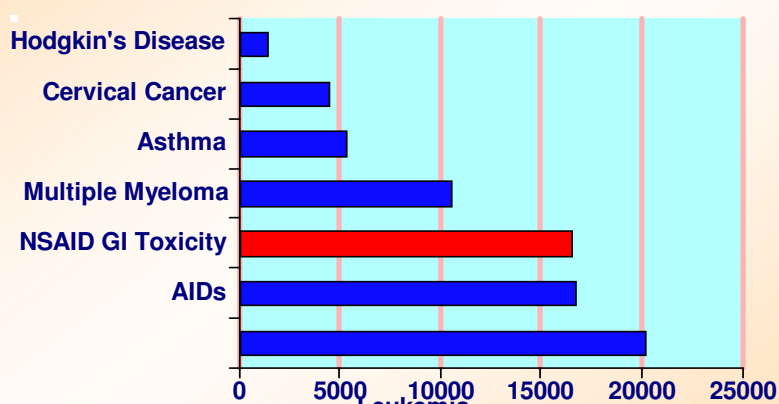
Az Egyesült Államokban 43 millió osteoarthritises beteget regisztráltak és a becslések szerint 2020-ra az amerikai felnőttek több mint 18 %-a fog szenvedni az arthritis valamilyen formájában. Az RA világszerte a népesség 0,5-1 %-át érinti, egyes becslések szerint a nyugaton élő népességben az éves 1000 főre jutó incidenciához képest a prevalencia pedig a betegség hosszú lefolyása miatt 8 körüli. (Garner, Fidan, Frankish 2002)

Az RA gyakrabban érinti a nőket, mint a férfiakat, elsősorban 20 és 50 éves kor között fordul elő, a felnőtt lakosság 1-2 %-ában alakul ki. Általában a 20 és 45 év között jelenik meg a betegség és a betegek 75 százaléka nő.

Az Egyesült Királyságban elvégzett vizsgálatok szerint a nem szteroid gyulladáscsökkentőket használók 1,9-2,0 %-a kerül kórházba GI panaszokkal. A nem szteroid gyulladáscsökkentők szedése miatt bekövetkezett GI halálozás az USA-ban közvetlenül az AIDS után következik és megelőzi többek között az asthmát. (Moore 2002)

4. Fólia

US mortality data 1997



Wolfe et al. N Engl J Med 1999;340:1888-1899

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők okozta mellékhatásokban érintett rizikó populációt négy kategóriába lehet besorolni: 75 éves vagy idősebb, peptikus fekély az anamnézisükben, korábban GI vérzésük volt illetve az anamnézisben valamilyen szívbetegség szerepel. (Különböző szerzők kissé eltérő rizikóbesorolást alkalmaznak.)

Ebben a fejezetben az osteoarthritis (7.1. fejezet), a rheumatoid arthritis (7.2. fejezet) és mindkét megbetegedés együttes (7.3. fejezet) kórházi epidemiológiáját vizsgáljuk. A vizsgálat egysége tehát a 'beteg'. A vizsgálat célja annak megállapítása, hogy a hazai kórházakban, a vizsgálat három éve során, hány beteg került felvételre, akiknek osteoarthritis-e vagy / és rheumatoid arthritis-e van.

Mivel hazánkban egyik betegség esetén sincs morbiditási regiszter, ezért a betegpopuláció nagyságának illetve demográfiai ismérveinek a megállapítása céljából először a kórházi morbiditást tekintjük át. A kapott adatok nem tükrözik a populációra jellemző valós értéket, tehát ez az érték nem felel meg az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis valós populáció szintű morbiditásának, erre az értékre azonban a vizsgálatunk során kapott adatok alapján becsléseket tehetünk.

A fejezet további részeiben (7.4. fejezet) a „gyomorfekély (BNO K25)”, a „nyombélfekély (BNO K26)”, „peptikus fekély, nem jelzett helyen (BNO K27)” és „az emésztőrendszer egyéb betegségei (BNO K92)” szövődmények számát tekintjük át osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetén.

A gyógyszeres terápia megválasztása esetén a betegek neme és életkora mellett igen fontos annak az ismerete is, hogy anamnézisükben ezek a fentebb említett szövődmények előfordultak-e korábban illetve aktuálisan fennállnak-e. A vizsgálható három éves időtartam (hosszabb időtartam technikai okok miatt nem vizsgálható – az ezt lehetővé tevő azonosítók nem voltak használatban.)

7.1 Az osteoarthritis megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája és járóbetegellátási epidemiológiája; 1999-2001

Mivel hazánkban ezen a téren morbiditási regiszter nem működik, a megbetegedés prevalenciáját a fekvőbeteg és a járóbeteg szolgáltatások igénybevételi mutatói segítségével becsüljük.

7.1.1. Az osteoarthritis megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során, 165 061 osteoarthritis (BNO M15-M19) megbetegedésben szenvedő beteg került felvételre magyarországi kórházakba. Az egyes éveket tekintve: 1999-ben 66 826 beteg, 2000-ben 77 019 beteg, 2001-ben 72 928 beteg került felvételre. Az éves felvételek számának összege nagyobb, mint a 3 év során felvett betegek száma, hiszen egy beteg csak egyszer került figyelembevételre, függetlenül attól, hogy hányszor került kórházba.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként, ápolási fődiagnózisként, szövődményként és kísérő megbetegedésként egyaránt előfordulhattak – a cél a betegek számának (kórházi epidemiológia) megismerése volt függetlenül attól, hogy az adott kórházi felvétel esetén a BNO M15-M19 megbetegedéssel kapcsolatosan kerültek-e kórházba vagy egyéb okokból.

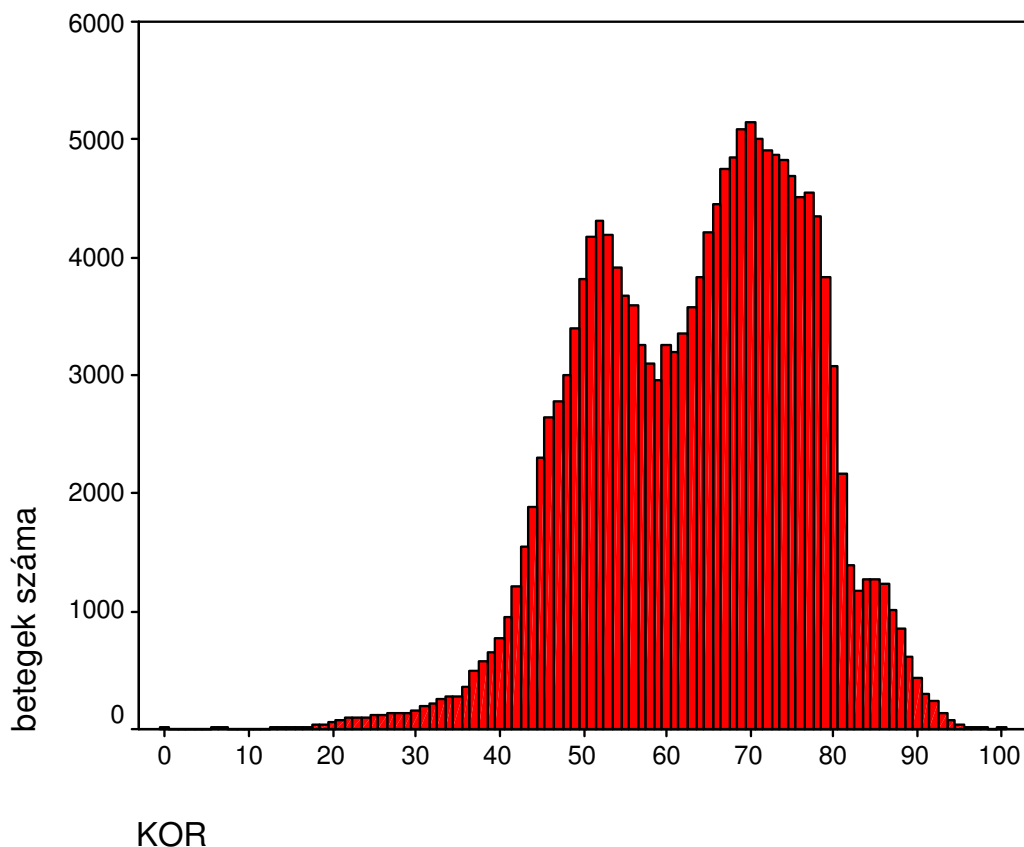
A betegek 84%-a nő volt.

A betegek átlagos életkora 63 év, a medián 65 év, a módusz 70 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 53 év; az 50 percentilis értéke: 65 év; a 75 percentilis értéke: 74 év volt.

A betegek életkor szerinti megoszlása az 1. ábrán látható.

1. ábra

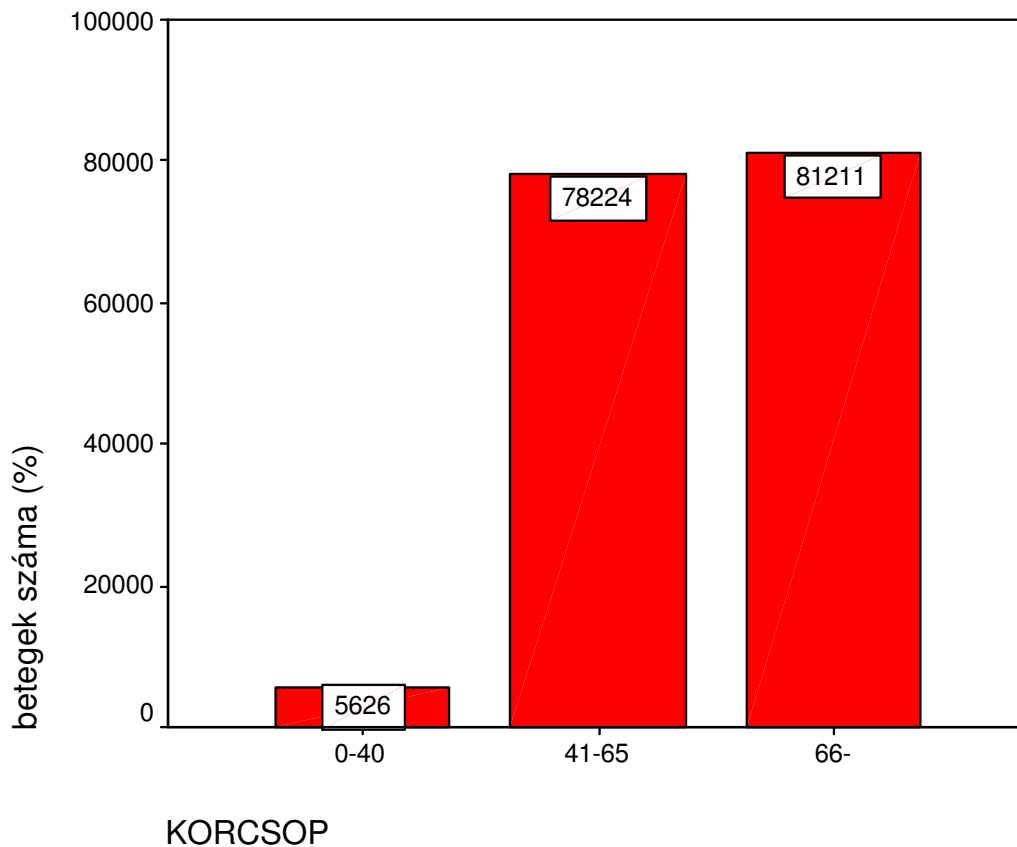
Az osteoarthritis (BNO M15-M17) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001



Az osteoarthritisben szenvedő, kórházba került betegeket kormegoszlás szerint három korcsoportba célszerű sorolni: ezek a korcsoportok 0-40 év; 41-65; illetve 66 felettiek száma. A korcsoportok megoszlása a 2. ábrán látható.

2. ábra

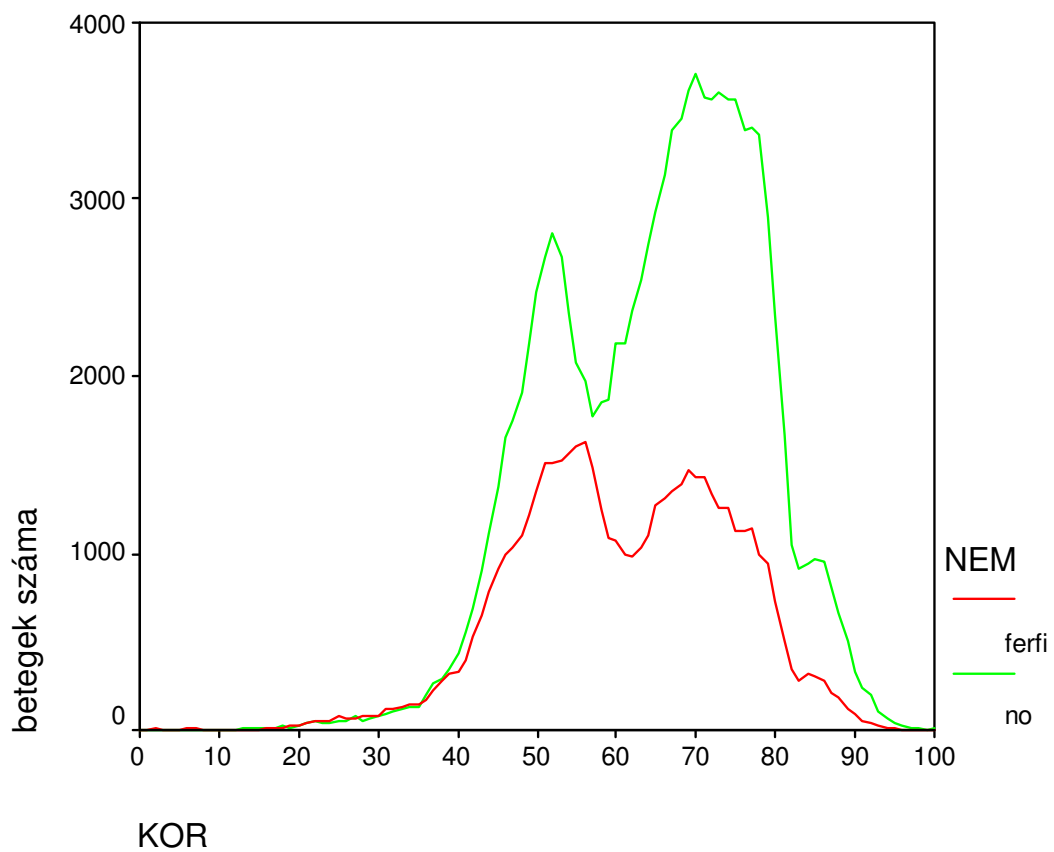
Az osteoarthritis megbetegedésben szenvedő 1999-2001 során kórházba került betegek korcsoportos megoszlása és a betegek száma



Az osteoarthritisben megbetegedett betegek nemek szerinti megoszlása azt mutatja, hogy a nőket a megbetegedés a férfiaknál sokkal jelentősebben érinti. A 3. ábra és a 4. ábra az osteoarthritis nemek szerinti megoszlását tünteti fel, abszolút értékben és százalékos megoszlásban. Tankönyvi adatok alapján OA megbetegedés nemek szerinti megoszlása (nő:férfi): Csípőízületi arthrosis 1:1, Térdízületi arthrosis 4:1, Kéz kisízületi arthrosis 3-4:1. (Egyéb ízületekre nincsenek adatok).

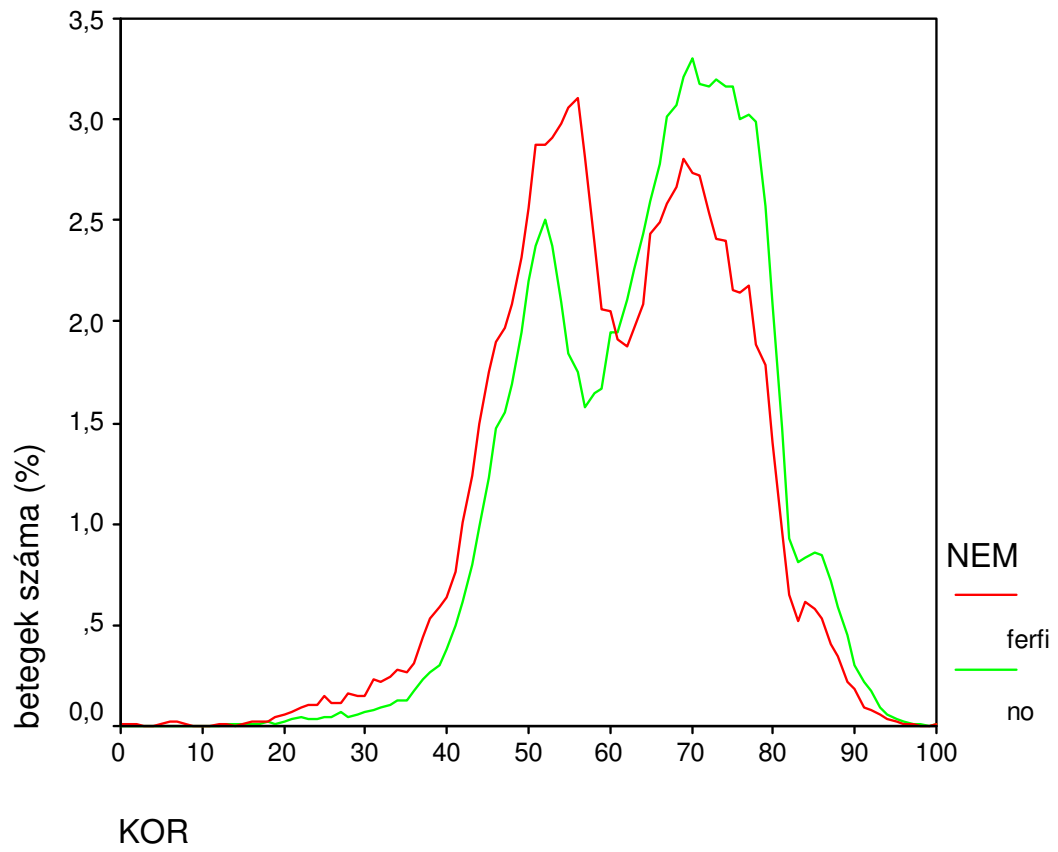
3. ábra

Az osteoarthritis nemek szerinti megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



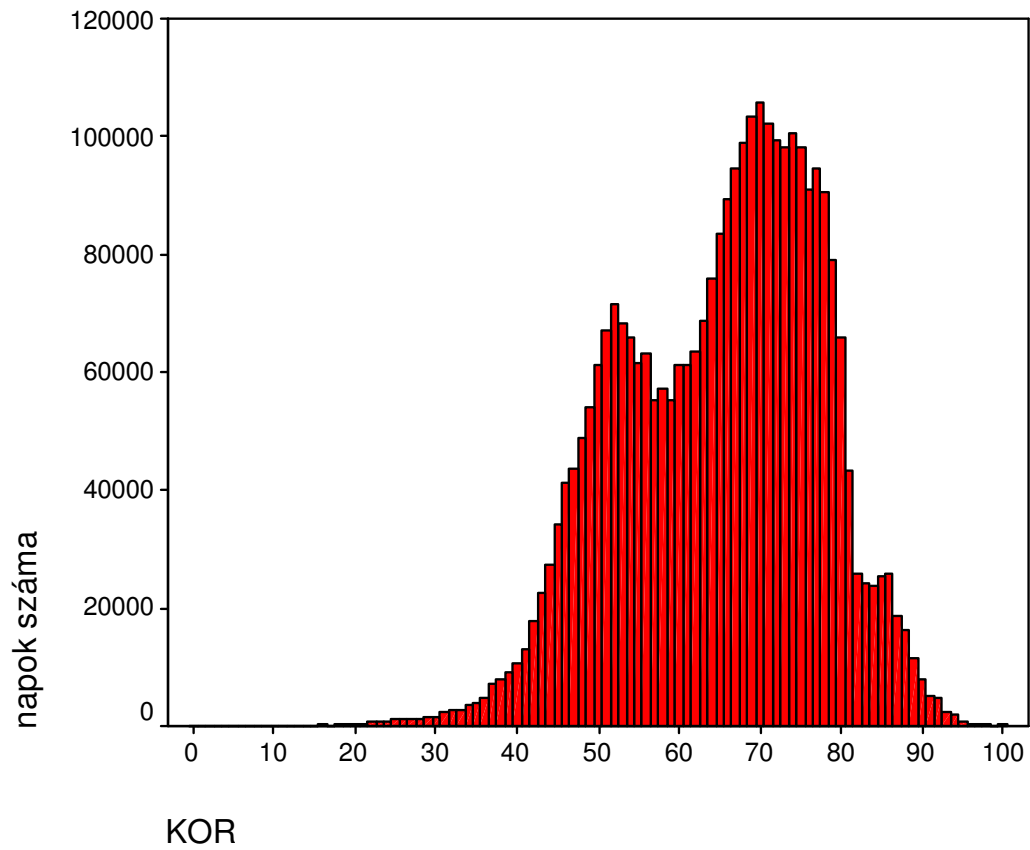
4. ábra

Az osteoarthritis nemek szerinti százalékos megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



5. ábra

Az osteoarthritisben szenvedő betegek kórházi tartózkodásának időbeli megoszlása



Az 5. ábra a korcsoportra vonatkozó kórházi benttartózkodási értékek (bentfekvési napok száma) tünteti fel.

7.1.2 Az osteoarthritis megbetegedésben szenvedő betegek járóbetegellátási epidemiológiája; 1999-2001

A járóbeteg szakellátás keretében 2001-ben 1 784 308 beteg kereste fel orvosát M15-M19 BNO kóddal jelölt megbetegedéssel (osteoarthritis). Feltételezzük, hogy hazánkban 1,5 - 2 millió beteg szenved osteoarthritis megbetegedésben.

A 2001-es járóbeteg adat, amely alapján ezt a becslést tettük két irányban is torzított. Egyrészt azokról a betegekről, akik ebben az évben nem keresték fel orvosukat, nem tudunk. Másrészt, ebben a számban a beteg többmint egyszer szerepel, ha egynél több diagnózisa is van az M15-M19 diagnózis-csomagon belül, azaz ha egynél több osteoarthritis diagnózisa is van. Az adatot kisebb mintán viszonylag könnyen lehet validálni, hiszen meg kell vizsgálni, hogy egy átlagos osteoarthritis betegnek hány különböző osteoarthritis diagnózisa van hazánkban. (A validálás során azt is célszerű vizsgálni, hogy ezen diagnózissal számontartott betegek mekkora része felel meg az osteoarthritis diagnosztikus kritériumainak.)

A legtöbben a következő megbetegedés miatt keresték fel orvosukat:

- M1790 Térdízületi arthrosis k.m.n. – 314 554 beteg
- M1690 Coxarthrosis k.m.n. – 283 820 beteg
- M1700 Elsődleges térdizületi arthrosis, kétoldali – 263 883
- M1600 Elsődleges coxarthrosis, kétoldali – 202 668 beteg
- M1990 Arthrosis k.m.n. – 188 028 beteg
- M1590 Polyarthrosis k.m.n. – 124 228
- M1710 Egyéb elsődleges térdizületi arthrosis - 94 486 beteg
- M1500 Egyéb elsődleges általánosult (osteo-) arthrosis – 93 045

A többi diagnózisokra kevesebb beteg esett, van, ahol több tízezer másutt ez a szám néhány tucat.

7.2. A rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi és járóbetegellátási epidemiológiája; 1999-2001

Mivel hazánkban ezen a téren morbiditási regiszter nem működik, a megbetegedés prevalenciáját a fekvőbeteg és a járóbeteg szolgáltatások igénybevételi mutatói segítségével becsüljük.

7.2.1. A rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 17 345 rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedésben szenvedő beteg került felvételre magyarországi kórházakba. Az évenkénti értékeket nézve elmondható, hogy 1999-ben 7905 beteg, 2000-ben 7621 beteg, 2001-ben 7941 beteg került kórházi felvételre. Az éves felvételek számának összege nagyobb, mint a 3 év során felvett betegek száma, hiszen egy beteget csak egyszer veszünk figyelembe, függetlenül attól, hogy hányszor került kórházba.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként, ápolási fődiagnózisként, szövődmenyként és kísérő megbetegedésként egyaránt előfordulhattak – a cél a betegek számának (kórházi epidemiológia) megismerése volt függetlenül attól, hogy az adott kórházi felvétel esetén a BNO M05-M06 megbetegedéssel kapcsolatosan kerültek-e kórházba vagy egyéb okokból.

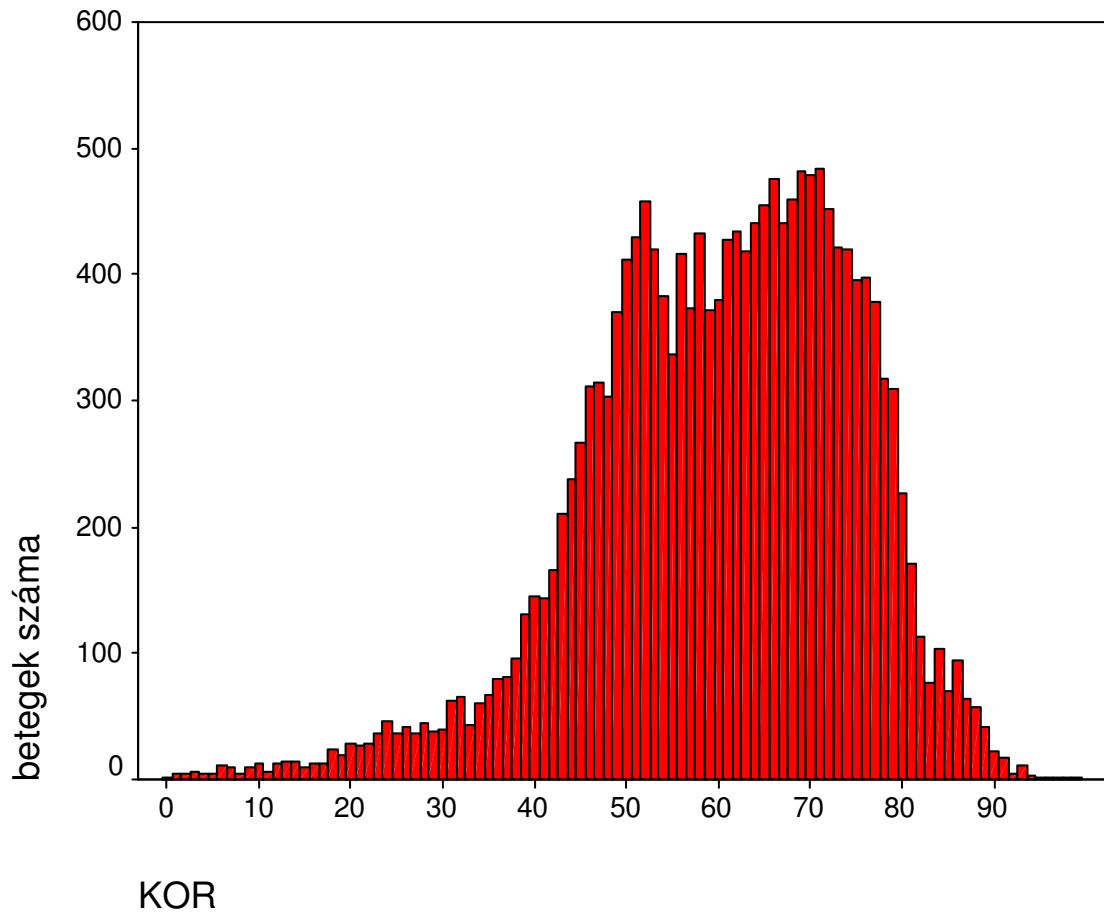
A betegek 90%-a nő volt.

A betegek átlagos életkora 60 év a medián 62 év, a módusz 71 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 51 év; az 50 percentilis értéke: 62 év; a 75 percentilis értéke: 71 év volt.

A betegek életkor szerinti megoszlása a 6. ábrán látható.

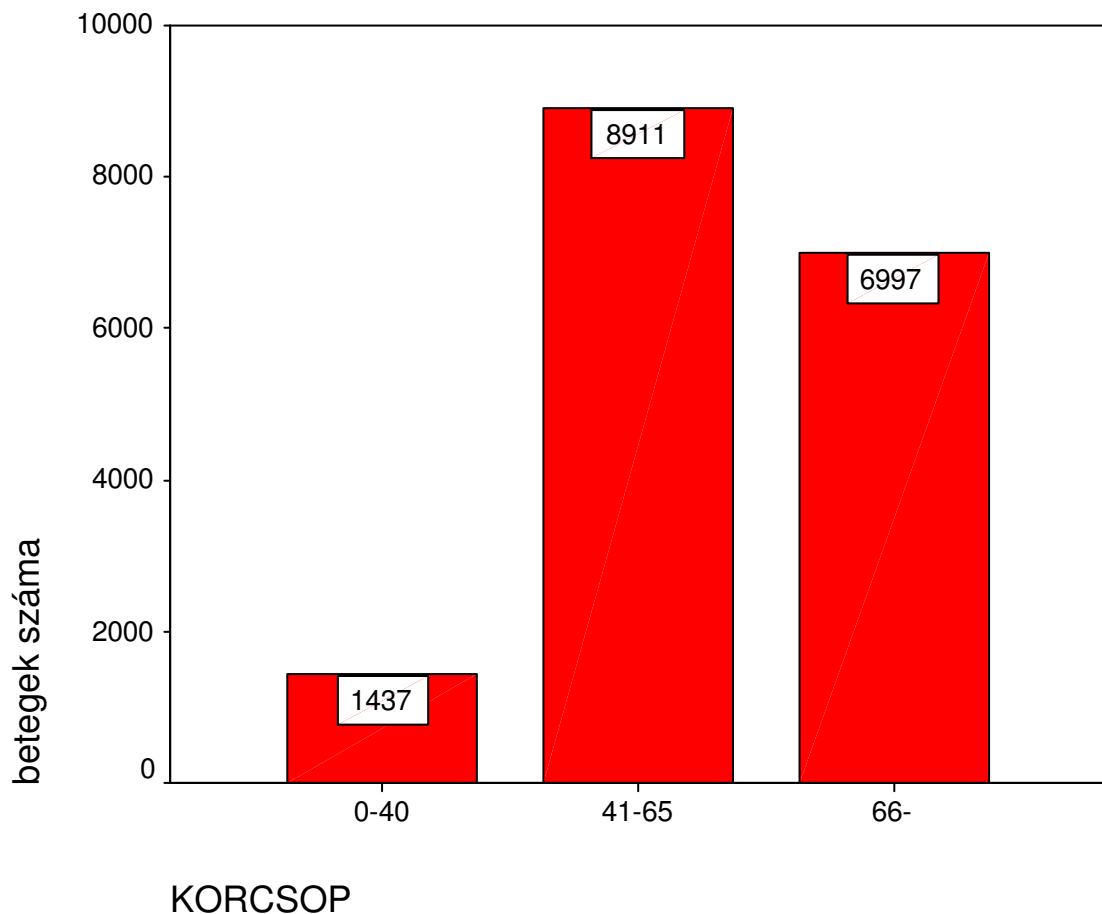
6. ábra

A rheumatoid arthritis (BNO M06-M05) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001



7. ábra

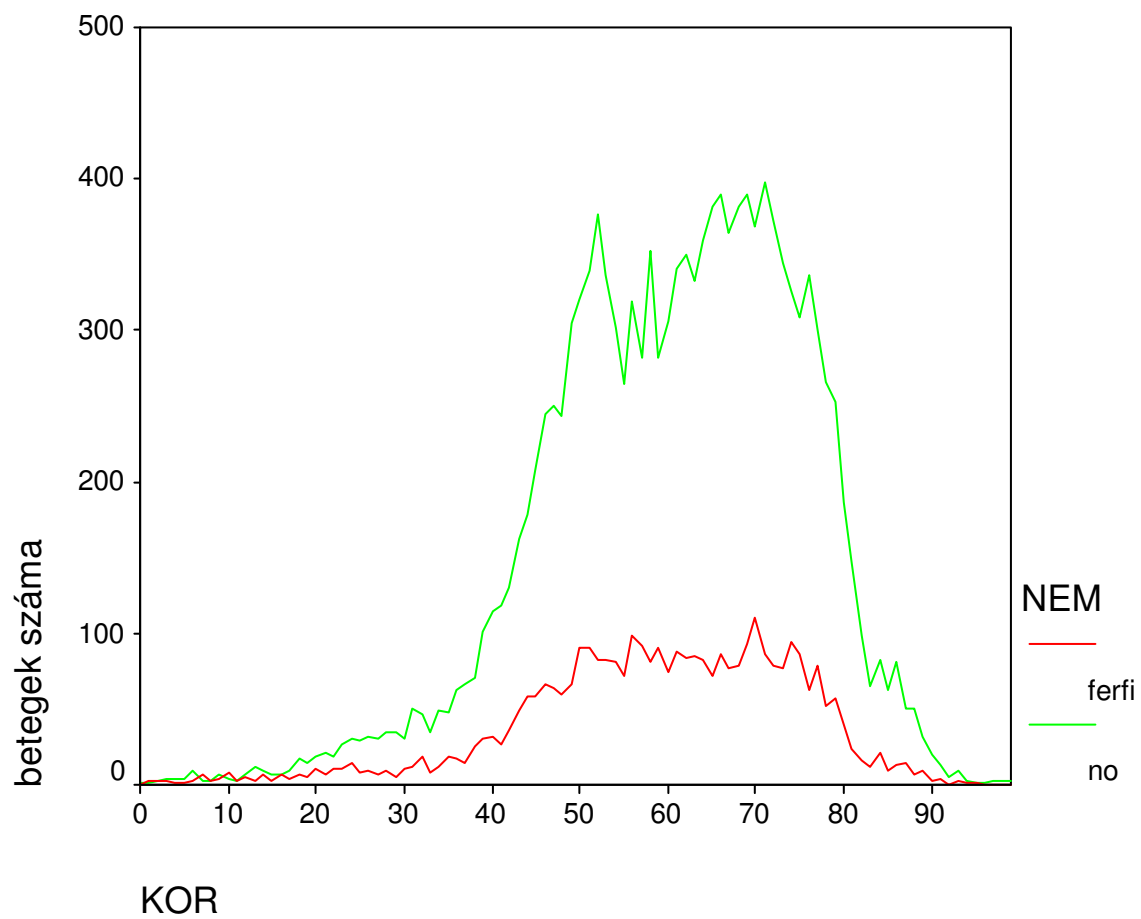
A rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő 1999-2001 során kórházba került betegek korcsoportos megoszlása és a betegek száma



A rheumatoid arthritises betegek nemek szerinti megoszlása is alátámasztja azt az irodalmi adatot, hogy a nőket a megbetegedés a férfiaknál sokkal jelentősebben érinti. (nő:férfi arány 3:1, 4:1), ha feltételezzük, hogy a két nem hajlandósága ill. szüksége a kórházi igénybevételre azonos. (Az RA betegség nagyon heterogén lefolyású, aktivitását, prognózisát illetően – a nagyon enyhe, gyógyszerekre jól reagáló, csendes formától az agresszív, súlyos belszervi tünetekkel járó, gyógyszerekre kevésbé reagáló formáig, ami kihat a hospitalizációs szükségletre.) A 8. ábra és a 9. ábra a rheumatoid arthritisis nemek szerinti megoszlását tünteti fel, abszolút értékben és százalékos megoszlásban.

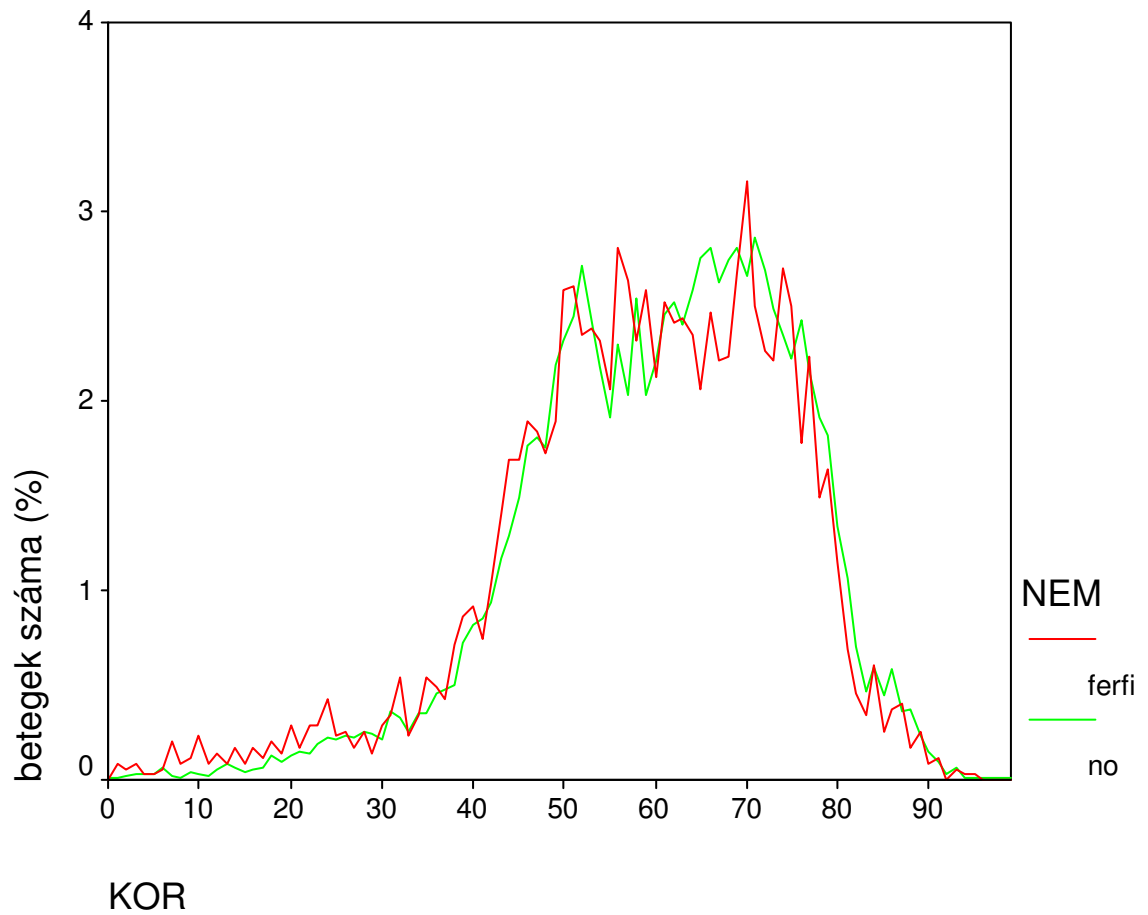
8. ábra

A rheumatoid arthritis nemek szerinti megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



9. ábra

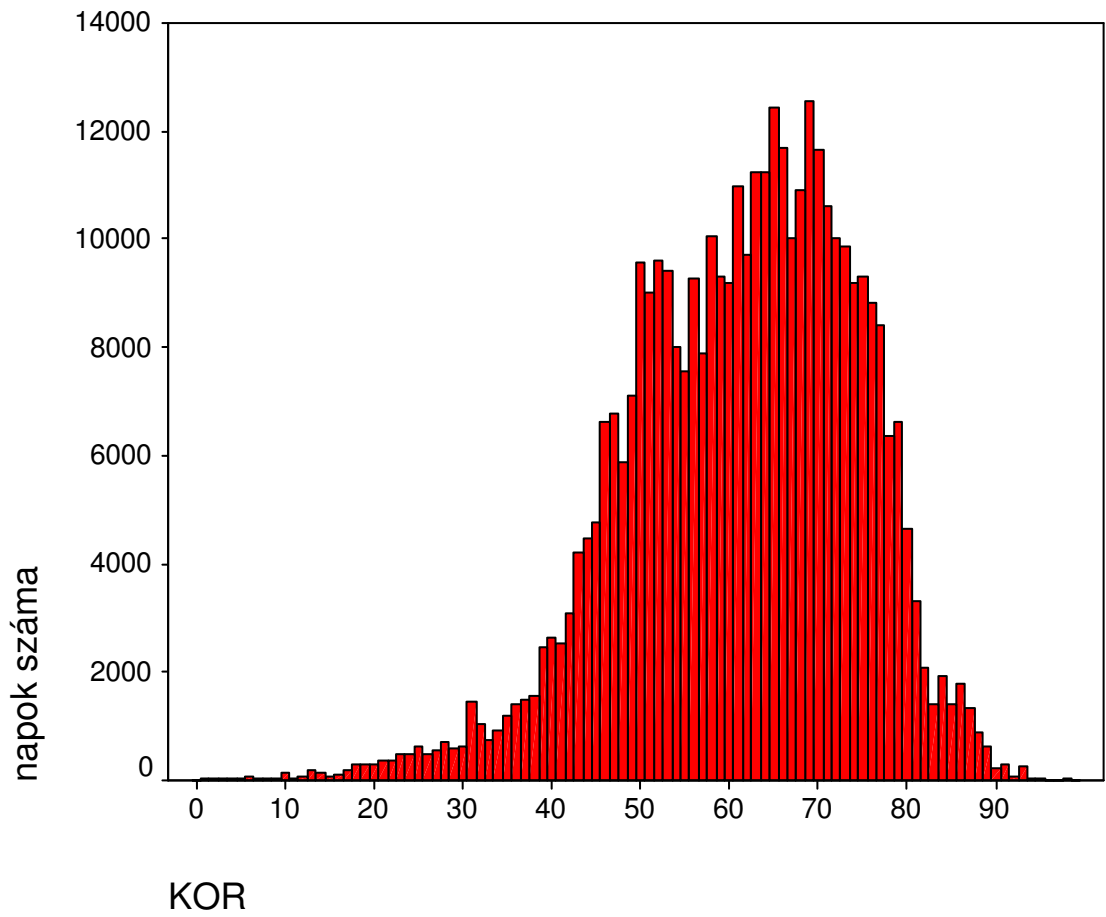
A rheumatoid arthritis nemek szerinti százalékos megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



A 10. ábrán a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek kórházi tartózkodásának a korcsoportonként kumulált összege került feltüntetésre.

10. ábra

A reumatoid arthritisben szenvedő betegek kórházi tartózkodásának korcsoport szerinti megoszlása



7.2.2. A rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedésben szenvedő betegek járóbetegellátási epidemiológiája; 1999-2001

A járóbeteg-ellátásra vonatkozó adatok a Gyógyinfokban 1998. július 1-től állnak rendelkezésre. Az 1998. július 1. és december 31. közötti adatokat, az adatgyűjtés „pilot” fázisának tekintettük a Gyógyinfokban, ezért ezt nem vettük figyelembe.

A vizsgálat során az 1999. és 2000. év adatait vizsgáltuk, ekkor a 2001. év adatai még nem álltak teljes mértékben rendelkezésre, rész évet pedig nem akartunk bevonni a vizsgálatba.

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztárral szerződésben nem álló ellátóhelyek, magánorvosi rendelők, és más járóbetegellátás adatai nem szerepelnek a felmérésünkben.

7.2.2.1. Az esetek száma (M05 és M06 BNO)

M05 és M06 BNO kóddal megjelent járóbeteg esetek száma 1999-ben 159 667 fő volt (közülük 80 487 esetet regisztráltak Reumatológiai és Fizioerápiás osztályokon), a járóbeteg esetek száma 2000-ben 170 959 fő volt (közülük 85 119 esetet regisztráltak Reumatológiai és Fizioerápiás osztályokon). Korábbi vizsgálataink azt mutatták, hogy a más osztályokon (is) kezelt betegek 80-85%-a megjelenik Reumatológiai és Fizioerápiás osztályokon is, ezért ezért jelen tanulmányunkban ezen osztályok betegforgalmát vizsgáltuk.

Ha az összes (M05 és M06) járóbeteg esetet tekintjük (a betegek megjelenhettek bárhol, bármilyen okból a járóbeteg-ellátásban és azok az esetek kerültek itt rögzítésre, ahol M05 vagy M06 kód (is) fel volt tüntetve, akkor elmondható, hogy 1999-ben 90 486 eset, 2000-ben 95 762 eset, illetve 2001-ben 102 884 ilyen eset került rögzítésre.

7.2.2.2. A betegek száma (M05 és M06 BNO)

A Gyógyinfok adatai szerint a járóbetegellátás területén, az M05-M06 BNO kóddal jelentett járóbeteg adatok szerint a betegek száma 1999-ben 30 996 fő, 2000-ben 30 841 fő

volt. Az 1999-ben és 2000-ben (24 hónap alatt) a járóbeteg-ellátásban megjelent (különböző) betegek száma 48 614 fő (kerekítve 50 000) volt.

Ha összehasonlítjuk a megjelenési eseteket és azoknak a betegeknek a számát, akik évente legalább kétszer felkeresték szakorvosukat (a szakemberek szerint ez a gondozás minimális szakmai feltétele) akkor érdekes képet kapunk.

Ekkor láthatjuk, hogy 1999-ben 11 110 beteg, 2000-ben 11 551 beteg, illetve 2001-ben 12 130 beteg kereste fel legalább két esetben szakorvosát (reumatológia). Azoknak a száma akik mind a 3 vizsgált évben legalább évente kétszer felkeresték orvosukat, nem több, mint 5254 beteg. Ez külön érdekesnek látszik, mert a bázisterápiás szerek felírása szakorvosi javaslatához kötött, amit időszakosan (kb 6 hónap) meg kell újítani. Bizonyos szereket (pl cyclosporin) pedig csak kiemelt Immunológiai Centrumokban lehet felírni. Családorvoshoz a bázisterápiát szedőknek – és az RA-sok java része ilyen kell(ene) hogy legyen – kb 1-2 havonta meg kell jelenniük csaláadorvosuknál vérvételre, a vérvételi lelet ill általános állapot ellenőrzésére, sz..sz.. szakorvoshoz továbbküldésre.)

7.3. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritisben megbetegedésben szenvedő betegek együttes kórházi epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 178 162 osteoarthritis (BNO M15-M19) megbetegedésben és rheumatoid arthritis megbetegedésben (M05-M06) szenvedő beteg került felvételre magyarországi kórházakba.

Az évenkénti felvételek számát tekintve elmondható, hogy: 1999-ben 66 826 beteg, 2000-ben 77 019 beteg, 2001-ben 72 928 beteg került kórházi felvételre hazánkban. Az éves felvételek számának összege nagyobb, mint a 3 év során felvett betegek száma, hiszen egy beteget csak egyszer veszünk figyelembe, függetlenül attól, hogy hányszor került kórházba.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként, ápolási fődiagnózisként, szövődmenyként és kísérő megbetegedésként egyaránt előfordulhattak – a cél a betegek számának (kórházi epidemiológia) megismerése volt függetlenül attól, hogy az adott kórházi felvétel esetén a BNO M15-M19 megbetegedéssel kapcsolatosan kerültek-e kórházba vagy egyéb okokból.

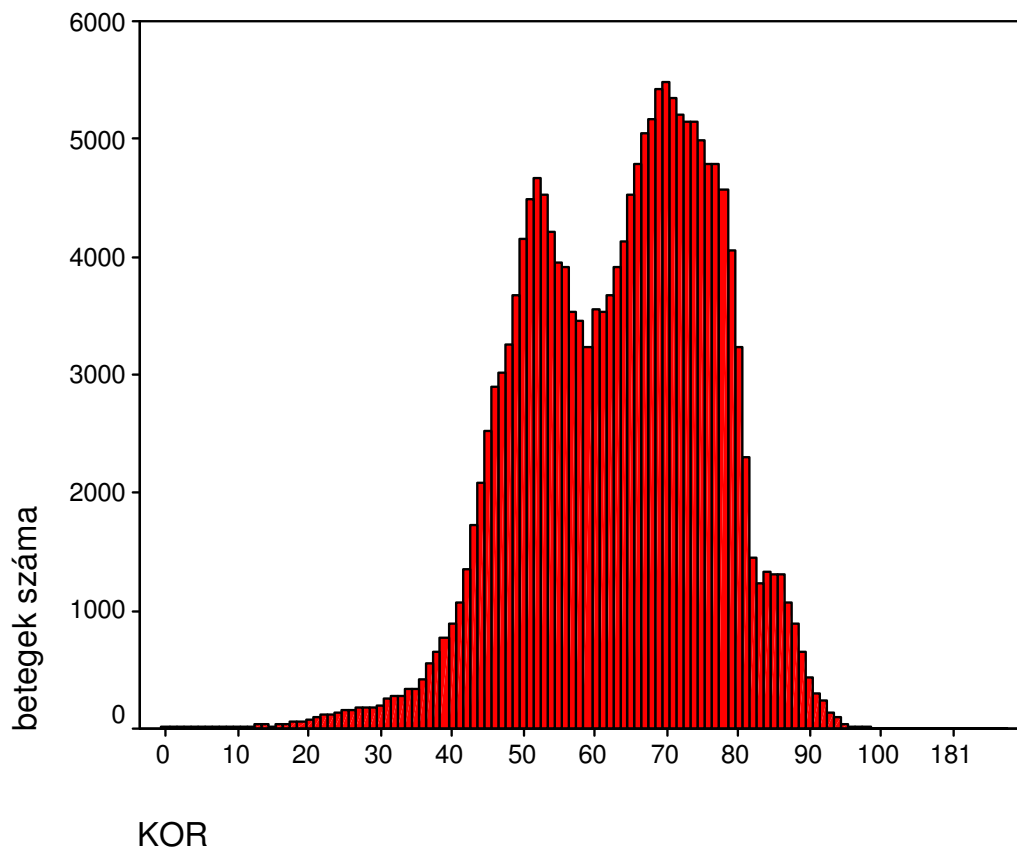
A betegek 85%-a nő volt.

A betegek átlagos életkora 63 év a medián 65 év, a módusz 70 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 53 év; az 50 percentilis értéke: 65 év; a 75 percentilis értéke: 73 év volt.

A betegek életkor szerinti megoszlása az 11. ábrán látható.

11. ábra

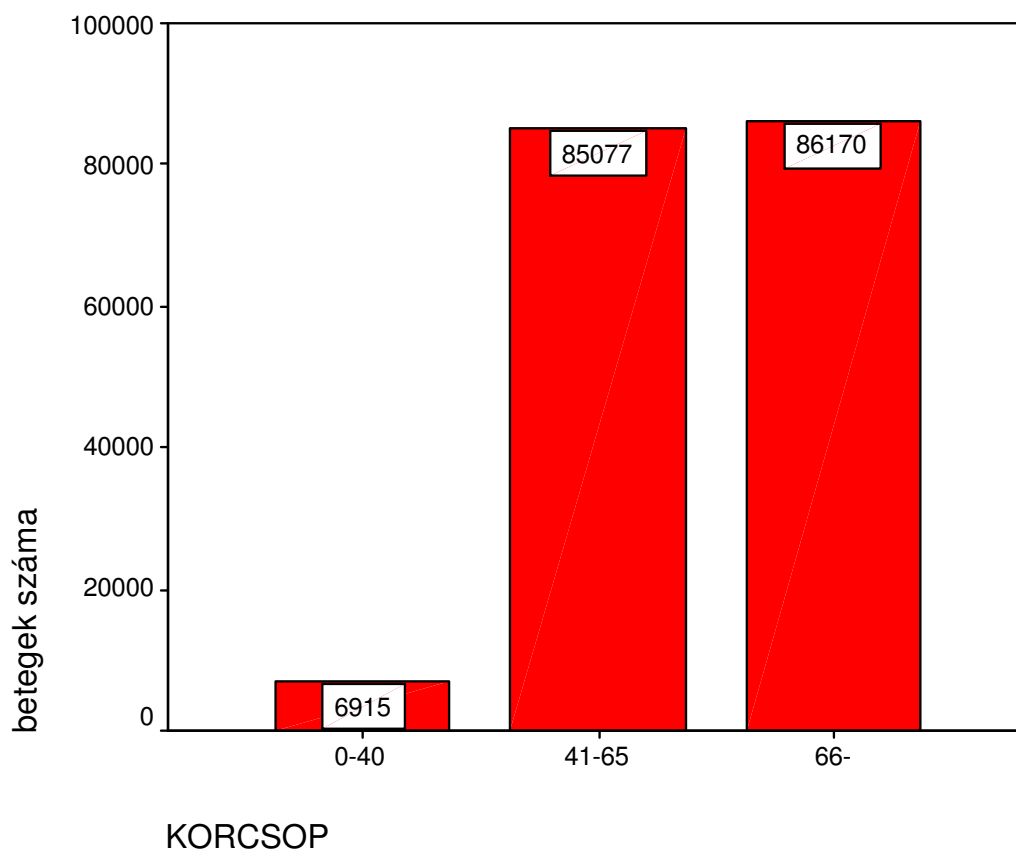
Az osteoarthritis (BNO M15-M17) és rheumatoid arthritis (M05-M06) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001



Az osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő, kórházba került betegeket életkorkormegoszlás szerint három korcsoportba célszerű sorolni: ezek a korcsoportok 0-40 év; 41-65; illetve 66 felettiék száma. A korcsoportok megoszlása a 12. ábrán látható.

12. ábra

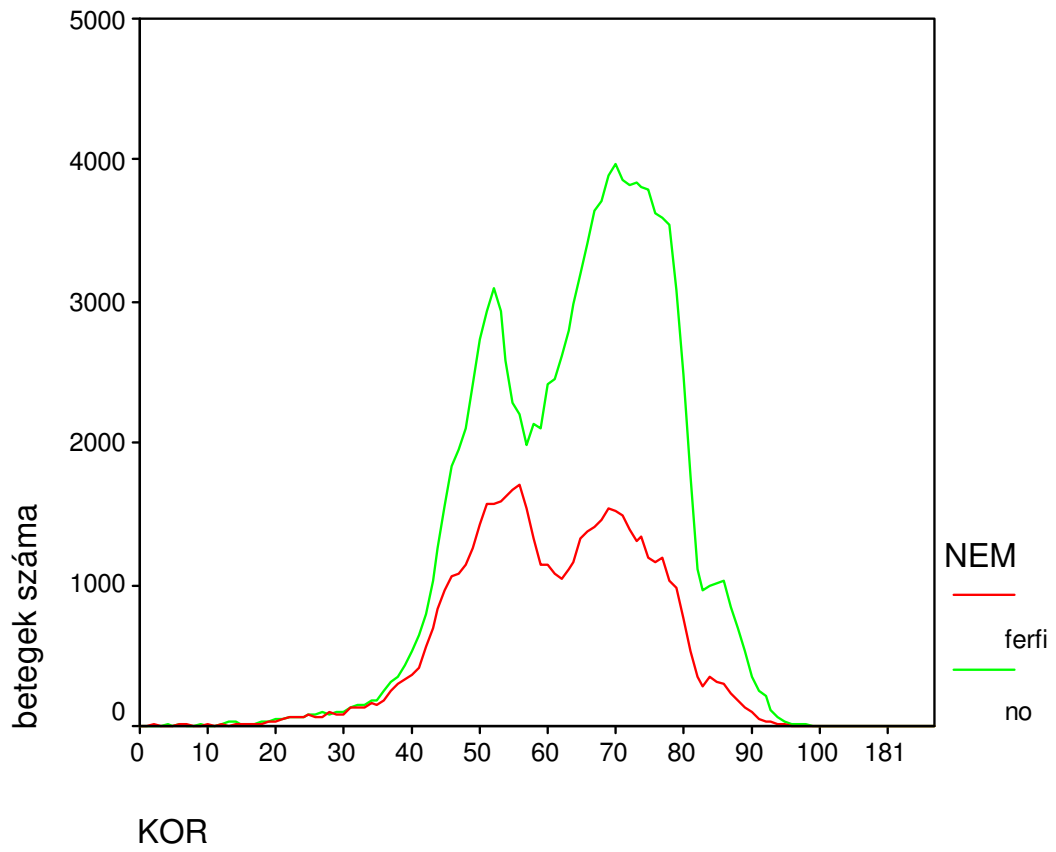
Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő 1999-2001 során kórházba került betegek korcsoportos megoszlása és a betegek száma



Az osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben megbetegedett betegek nemek szerinti megoszlása azt mutatja, hogy a nőket a megbetegedés a férfiaknál sokkal jelentősebben érinti. A 13. ábra és a 14. ábra az osteoarthritis és rheumatoid arthritis nemek szerinti megoszlását tünteti fel, abszolút értékben és százalékos megoszlásban.

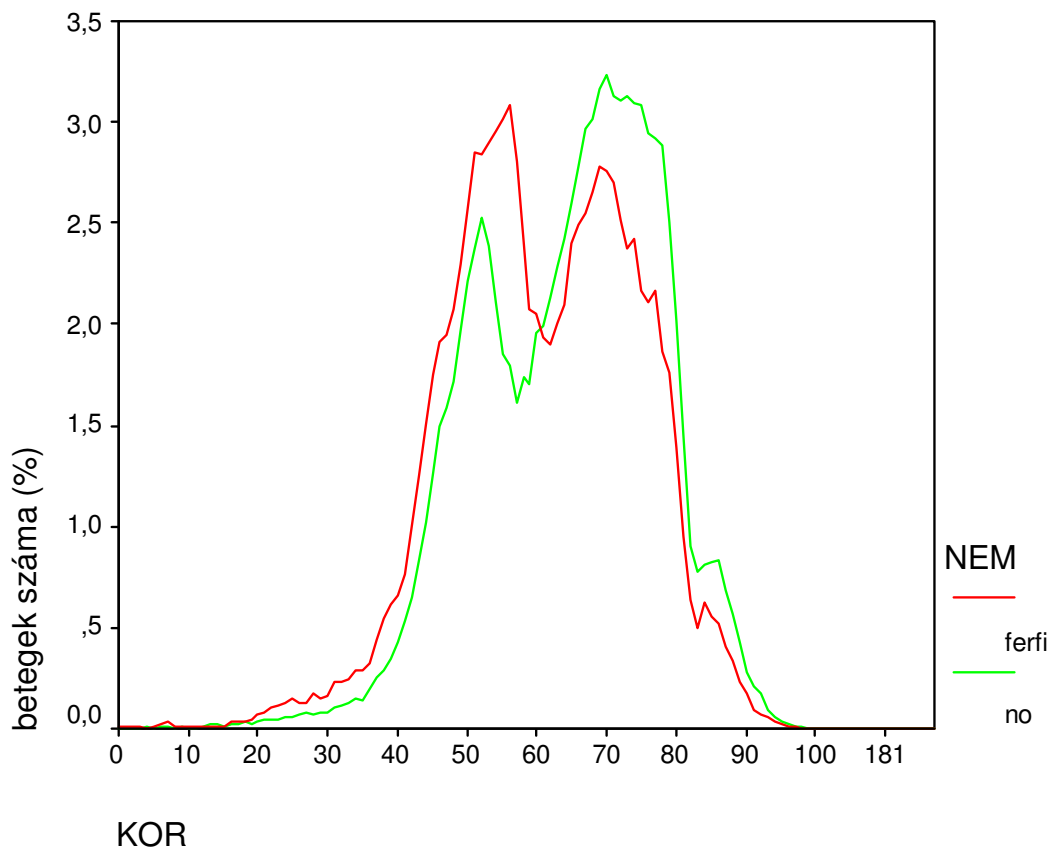
13. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritisben nemek szerinti megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



14. ábra

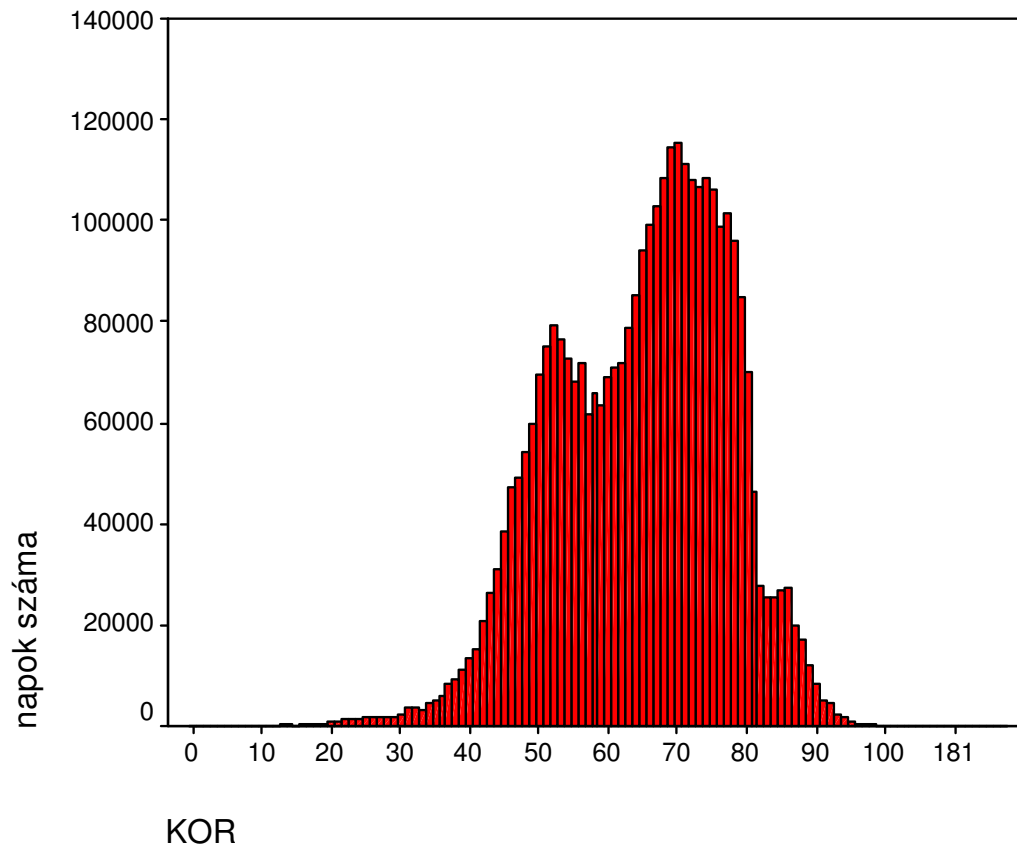
Az osteoarthritis és rheumatoid arthritisben nemek szerinti százalékos megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



A 15. ábra az osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegek kórházi tartózkodásának kumulált értékét mutatja korcsoportok szerint.

15. ábra

Az osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegek kórházi tartózkodásának korcsoportos megoszlása



7.4. A „Gyomorfekély (BNO K25)”, a „nyombélfekély (BNO K26)”, „peptikus fekély, nem jelzett helyen (BNO K27)” és „az emésztőrendszer egyéb betegségei (BNO K92)” szövődmények osteoarthritisben és rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetén

Az adatok elemzése során először a szövődményes esetekben megbetegedett betegek számát vizsgáljuk, szövődményenként külön-külön, majd összesen.

7.4.1. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis esetén gyomorfekély (BNO K25) megbetegedésben is szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 2090 (K25) megbetegedésben szenvedő beteg került felvételre magyarországi kórházakba, akiknek legalább egy diagnózisuk előfordult az M05-M06 illetve az M15-M19 közül.

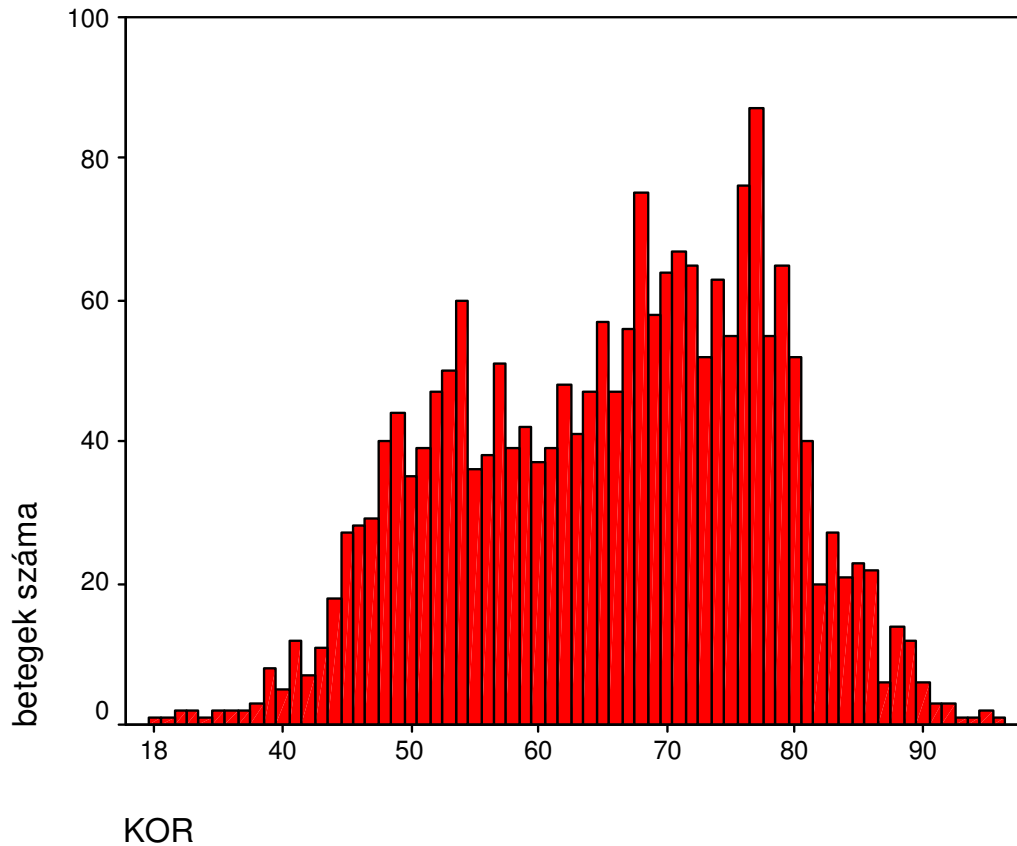
A vizsgált BNO kód (K25) szövődményként és kísérő megbetegedésként egyaránt előfordulhattak – a cél az osteoarthritisben és/vagy rheumatoid arthritisben megbetegedett betegek közül azok számának (kórházi epidemiológia) megismerése volt, akiknél K25 BNO is előfordult függetlenül attól, hogy az adott kórházi felvétel esetén a betegek M05-M06 illetve az M15-M19 megbetegedéssel kapcsolatosan kerültek-e kórházba vagy egyéb okokból.

A betegek 84 %-a nő volt. A betegek átlagos életkora 66 év a medián 67 év, a modusz 77 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 56 év; az 50 percentilis értéke: 67 év; a 75 percentilis értéke: 76 év volt.

A betegek életkor szerinti megoszlása az 16. ábrán látható.

16. ábra

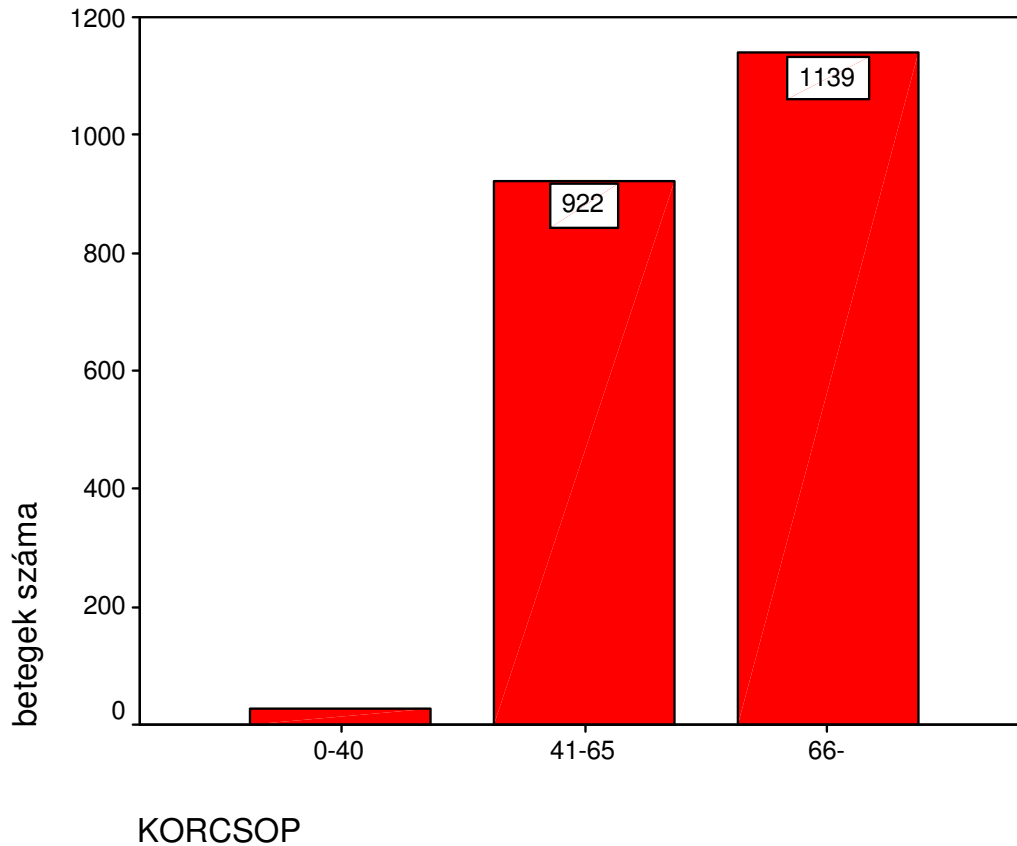
Az osteoarthritis, RA és gyomorfekély (BNO K25) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001



Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett gyomorfekélyben (BNO K25) is szenvedő, kórházba került betegeket életkormegoszlás szerint három korcsoportba célszerű sorolni: ezek a korcsoportok 0-40 év; 41-65; illetve 66 felettiiek száma. A korcsoportok megoszlása a 17. ábrán látható.

17. ábra

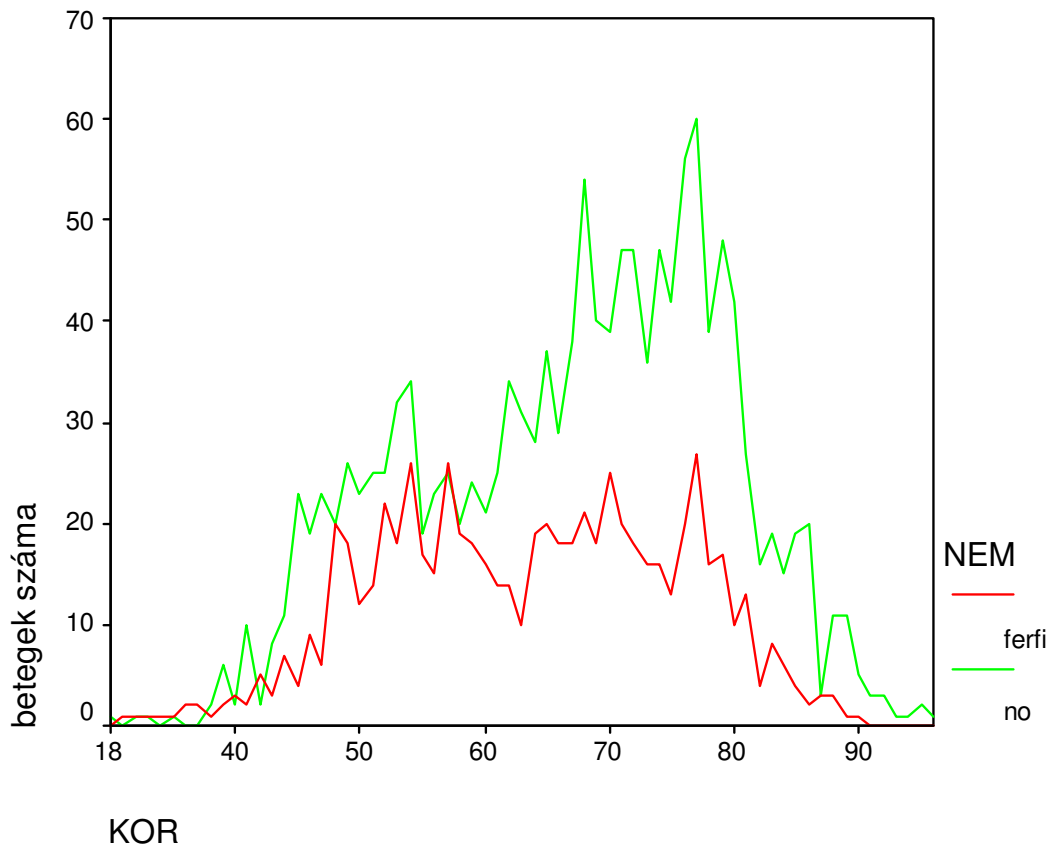
Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett gyomorfekélyben (BNO K25) is szenvedő 1999-2001 során kórházba került betegek korcsoportos megoszlása és a betegek száma



Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett gyomorfekélyben (BNO K25) is szenvedő betegek nemek szerinti megoszlása azt mutatja, hogy a nőket a megbetegedés a férfiaknál sokkal jelentősebben érinti – amely valószínűleg a nők eleve magasabb megbetegedési (OA és RA) prevalenciájával függ össze. A 18. ábra és a 19. ábra a gyomorfekély (OA és RA mellett) nem szerinti megoszlását tünteti fel, abszolút értékben és százalékos megoszlásban.

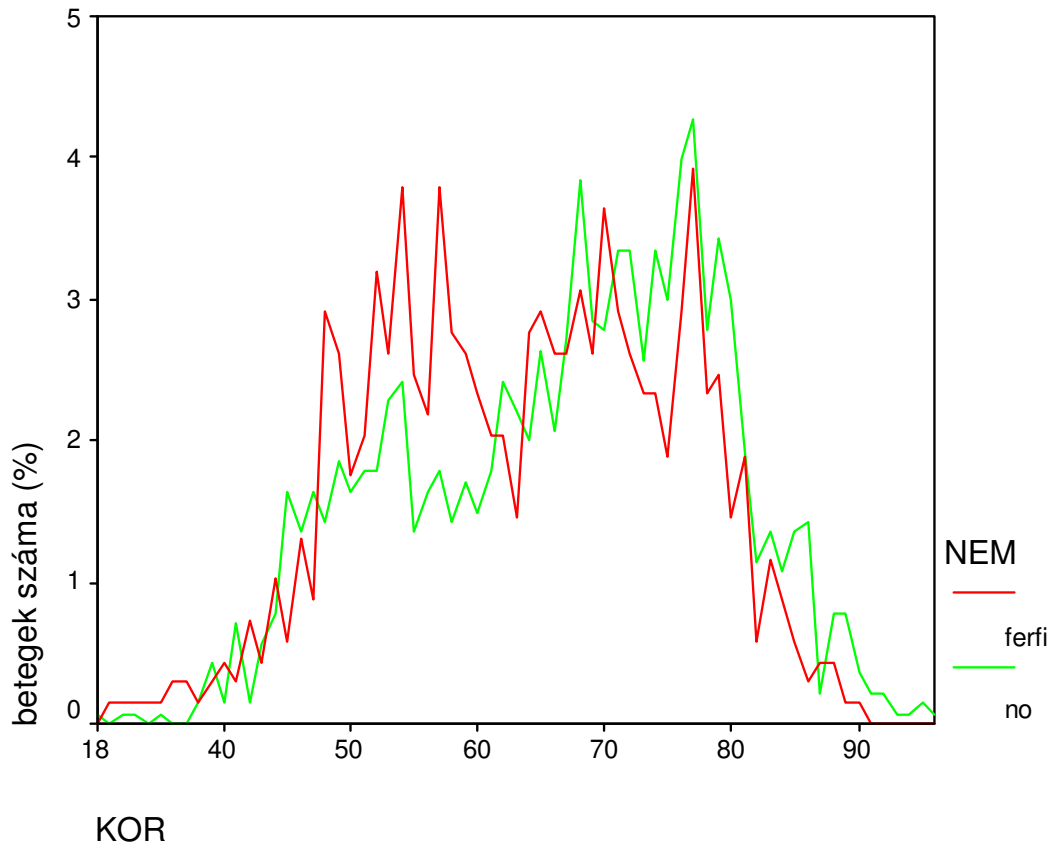
18. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett gyomorfekélyben (BNO K25) is szenvedő betegek nemek szerinti megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



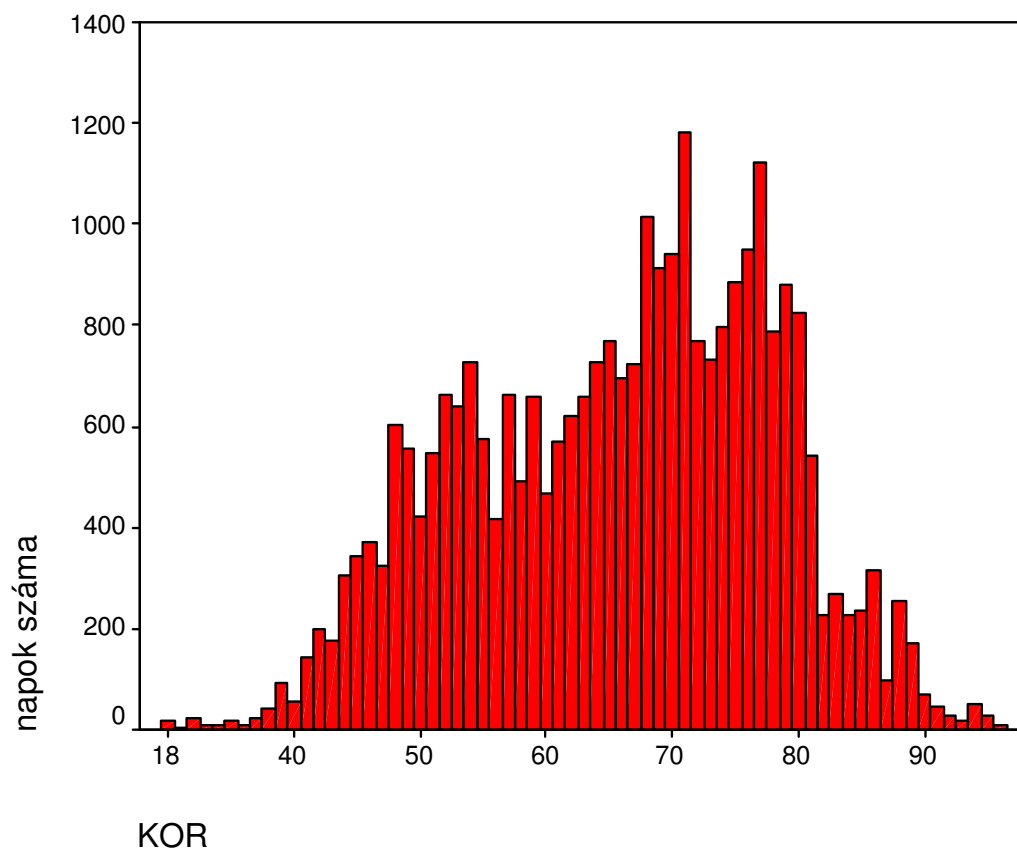
19. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett gyomorfekélyben (BNO K25) is szenvedő betegek nemek szerinti százalékos megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



20. ábra

Az osteoarthritisben és rheumatoid arthritis mellett gyomorfekélyben (BNO K25) is szenvedő betegek kórházi tartózkodásának időbeli megoszlása



7.4.2. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedő és betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 2415 osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedő beteg került felvételre magyarországi kórházakba.

A vizsgált BNO kód (K26) szövődményként és kísérő megbetegedésként egyaránt előfordulhattak – a cél az osteoarthritisben és/vagy rheumatoid arthritisben megbetegedett betegek közül azok számának (kórházi epidemiológia) megismerése volt, akiknél K25 BNO is előfordult függetlenül attól, hogy az adott kórházi felvétel esetén a betegek M05-M06 illetve az M15-M19 megbetegedéssel kapcsolatosan kerültek-e kórházba vagy egyéb okokból.

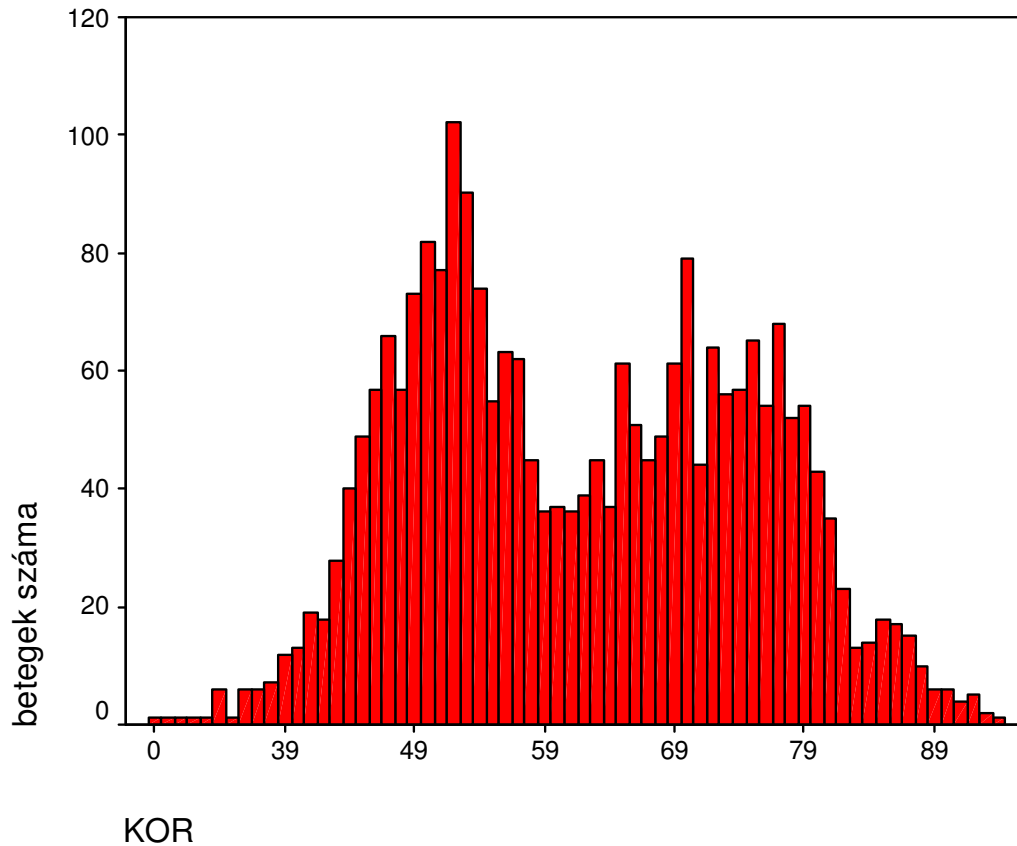
A betegek 81%-a nő volt.

A betegek átlagos életkora 62 év a medián 61 év, a módusz 52 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 51 év; az 50 percentilis értéke: 61 év; a 75 percentilis értéke: 73 év volt.

A betegek életkor szerinti megoszlása a 21. ábrán látható.

21. ábra

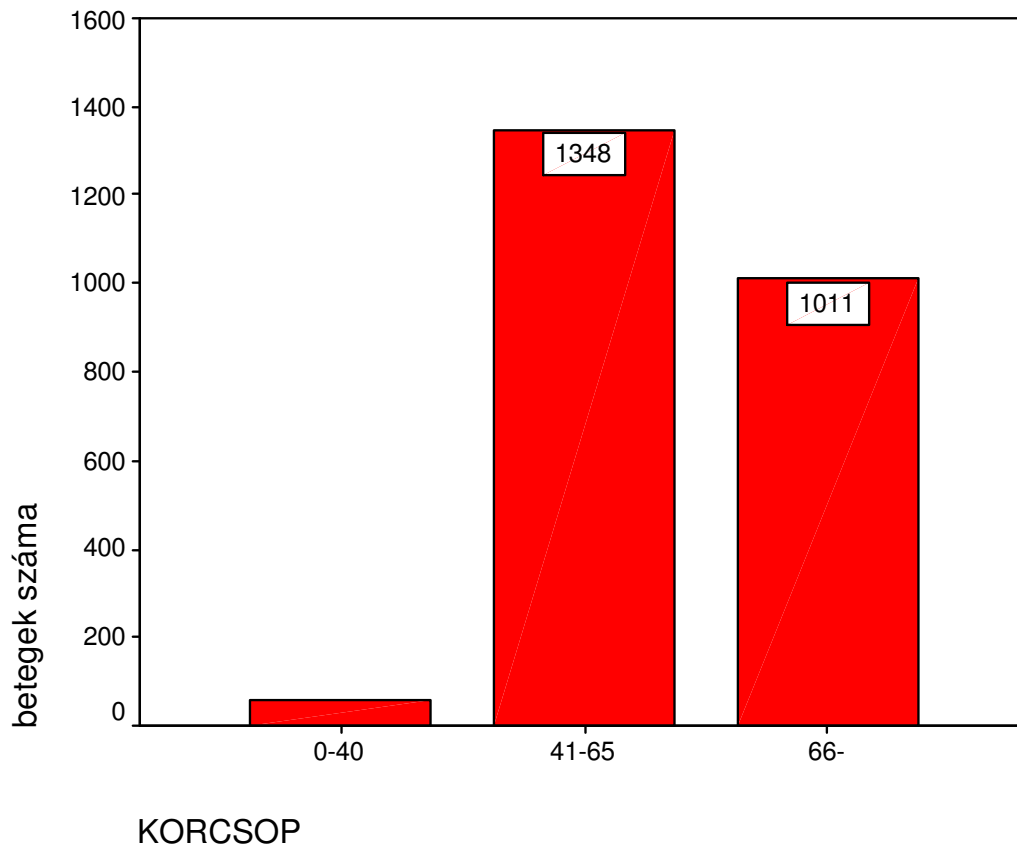
Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001



Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedő, kórházba került betegeket életkormegoszlás szerint három korcsoportba célszerű sorolni: ezek a korcsoportok 0-40 év; 41-65; illetve 66 felettek száma. A korcsoportok megoszlása a 22. ábrán látható. Látható, hogy a nyombélfekély a fiatalabb korosztályok esetén nagyobb gyakorisággal fordul elő, mint a gyomorfekély.

22. ábra

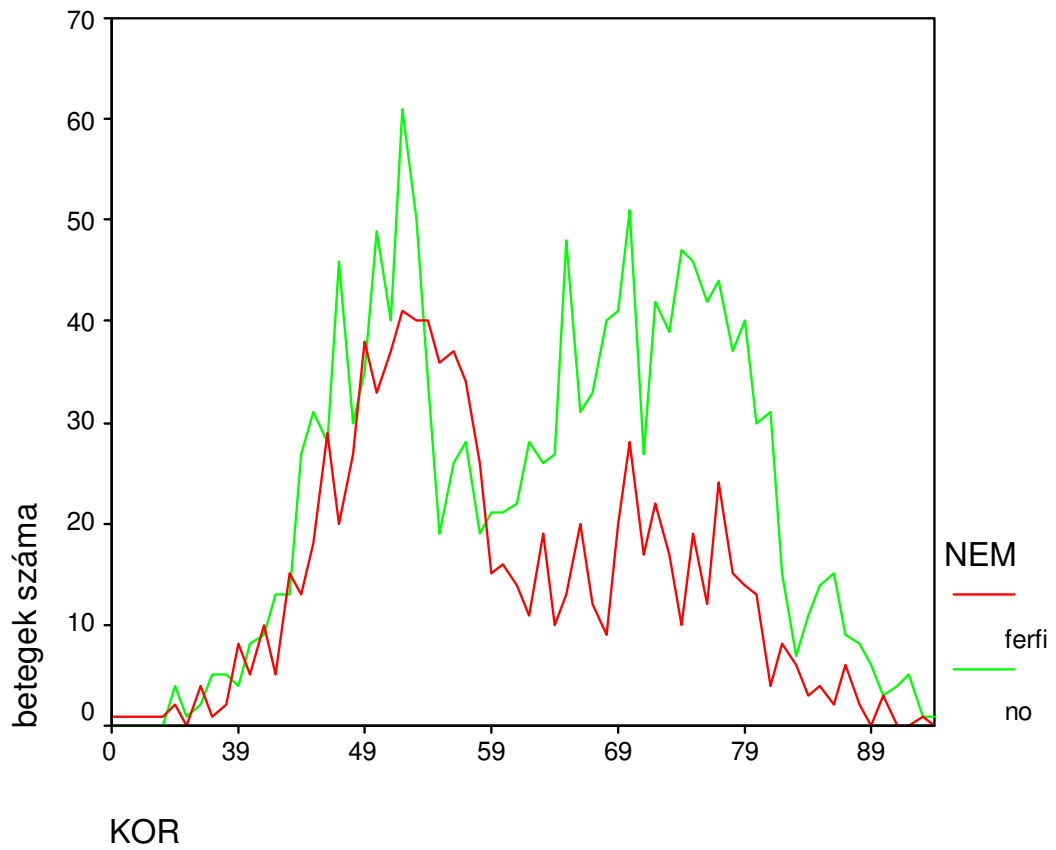
Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedő 1999-2001 során kórházba került betegek korcsoportos megoszlása és a betegek száma



Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is megbetegedett betegek nem szerinti megoszlása azt mutatja, hogy a nőket a megbetegedés a férfiaknál sokkal jelentősebben érinti. A 23. ábra és a 24. ábra az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben is szenvedő betegek nem szerinti megoszlását tünteti fel, abszolút értékben és százalékos megoszlásban.

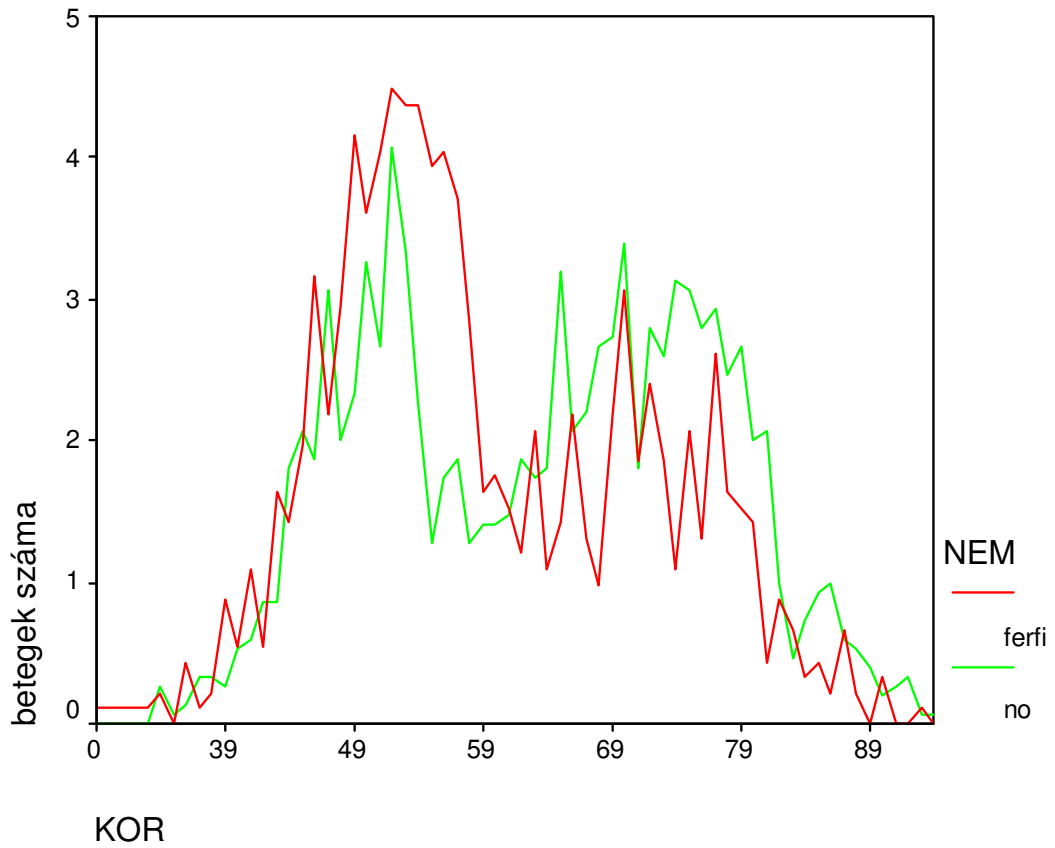
23. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedők nemek szerinti megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



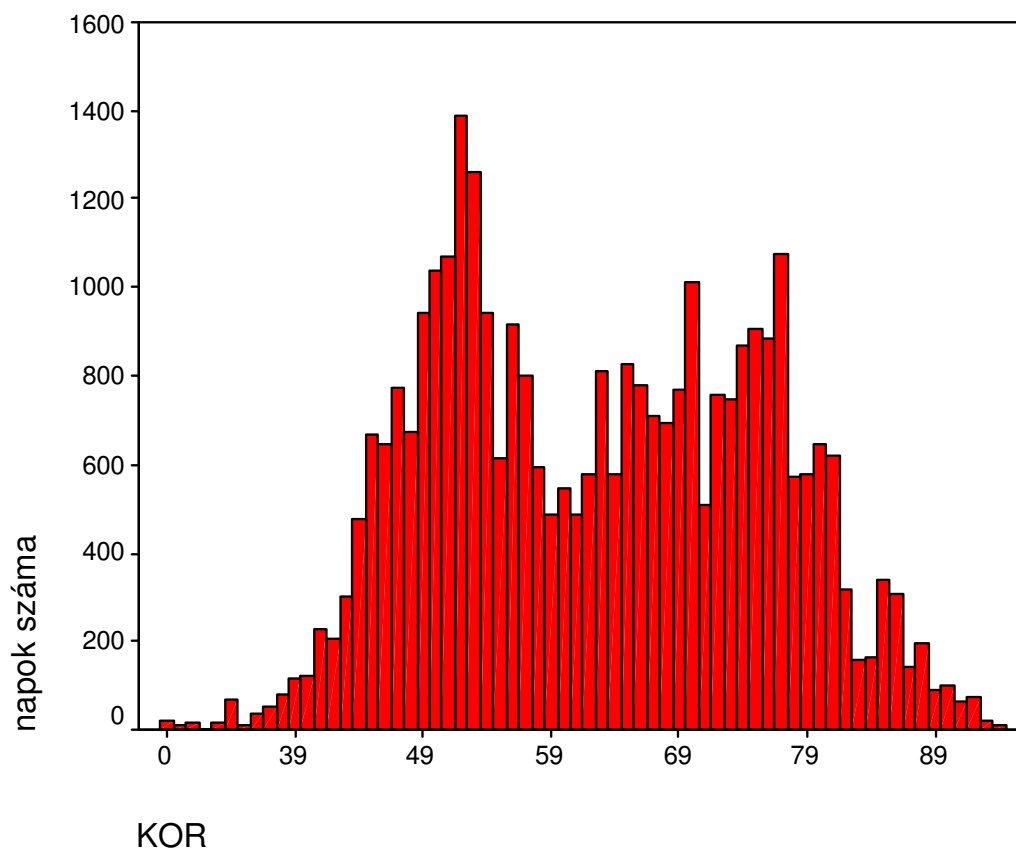
24. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedők nemek szerinti százalékos megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



25. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett nyombélfekélyben (BNO K26) is szenvedő betegek kórházi tartózkodásának időbeli megoszlása



7.4.3. Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 351 osteoarthritis és rheumatoid arthritis mellett „peptikus fekély nem jelzett helyen”-ben (BNO K27) is szenvedő beteg került felvételre magyarországi kórházakba.

A vizsgált BNO kód (K27) szövődmenyként és kísérő megbetegedésként egyaránt előfordulhattak – a cél az osteoarthritisben és/vagy rheumatoid arthritisben megbetegedett betegek közül azok számának (kórházi epidemiológia) megismerése volt, akiknél K27 BNO is előfordult függetlenül attól, hogy az adott kórházi felvétel esetén a betegek M05-M06 illetve az M15-M19 megbetegedéssel kapcsolatosan kerültek-e kórházba vagy egyéb okokból.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként, ápolási fődiagnózisként, szövődmenyként és kísérő megbetegedésként egyaránt előfordulhattak – a cél a betegek számának (kórházi epidemiológia) megismerése volt függetlenül attól, hogy az adott kórházi felvétel esetén a BNO M15-M19 megbetegedéssel kapcsolatosan kerültek-e kórházba vagy egyéb okokból.

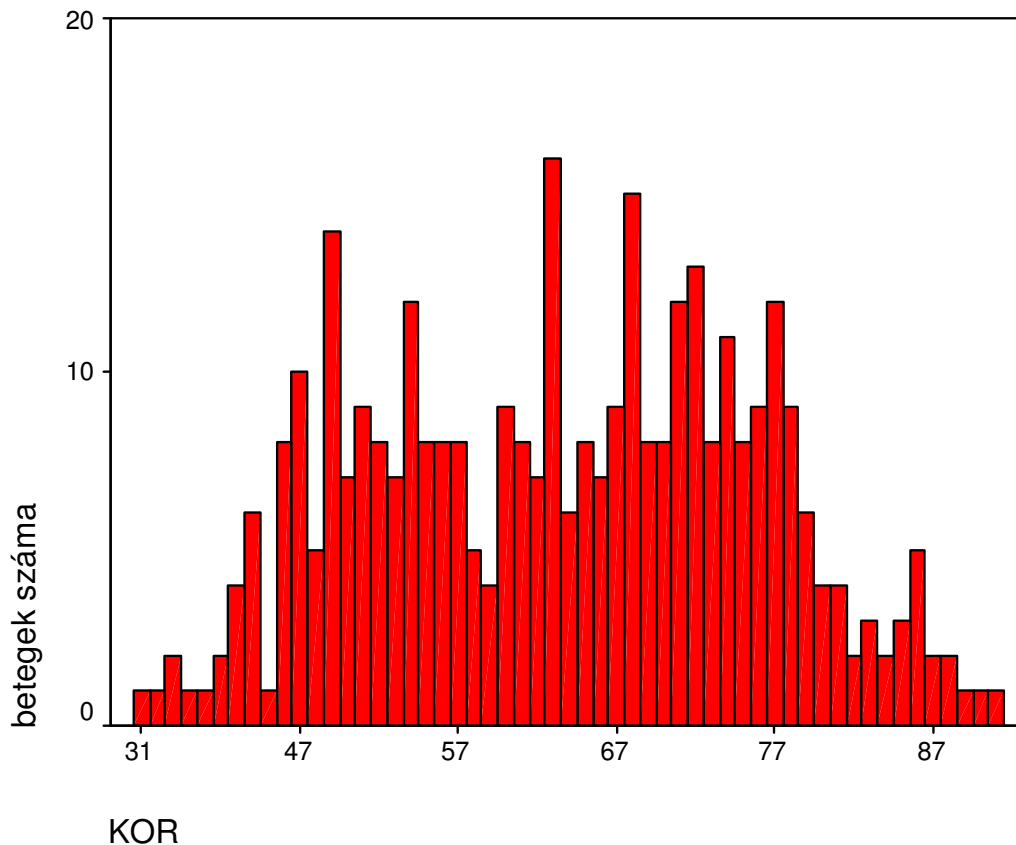
A betegek 83%-a nő volt.

A betegek átlagos életkora 64 év a medián 64 év, a módusz 63 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 54 év; az 50 percentilis értéke: 64 év; a 75 percentilis értéke: 73 év volt.

A betegek életkor szerinti megoszlása az 26. ábrán látható.

26. ábra

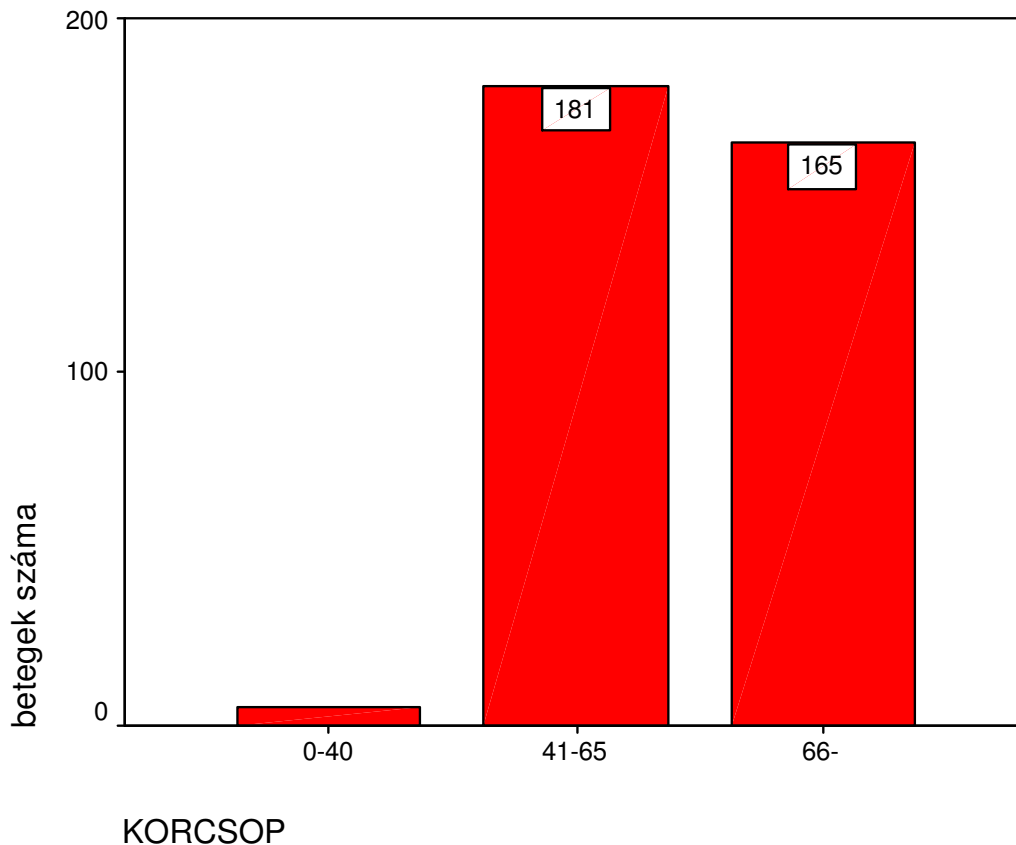
Az osteoarthritis (BNO M15-M17) és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001



Az osteoarthritisban és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő, kórházba került betegeket életkormegoszlás szerint három korcsoportba célszerű sorolni: ezek a korcsoportok 0-40 év; 41-65; illetve 66 felettek száma. A korcsoportok megoszlása a 27. ábrán látható.

27. ábra

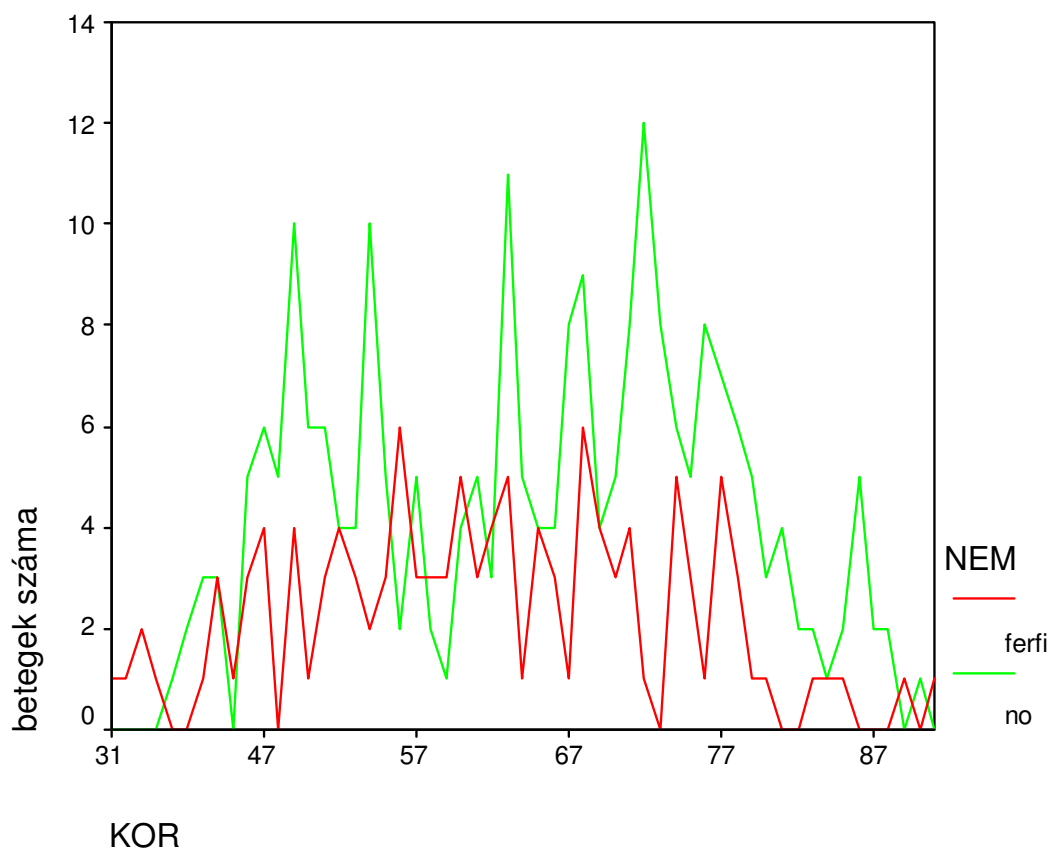
Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő 1999-2001 során kórházba került betegek korcsoportos megoszlása és a betegek száma



Az osteoarthritisben és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő betegek nem szerinti megoszlása azt mutatja, hogy a nőket a megbetegedés a férfiaknál sokkal jelentősebben érinti. A 28. ábra és a 29. ábra az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő betegek nem szerinti megoszlását tünteti fel, abszolút értékben és százalékos megoszlásban.

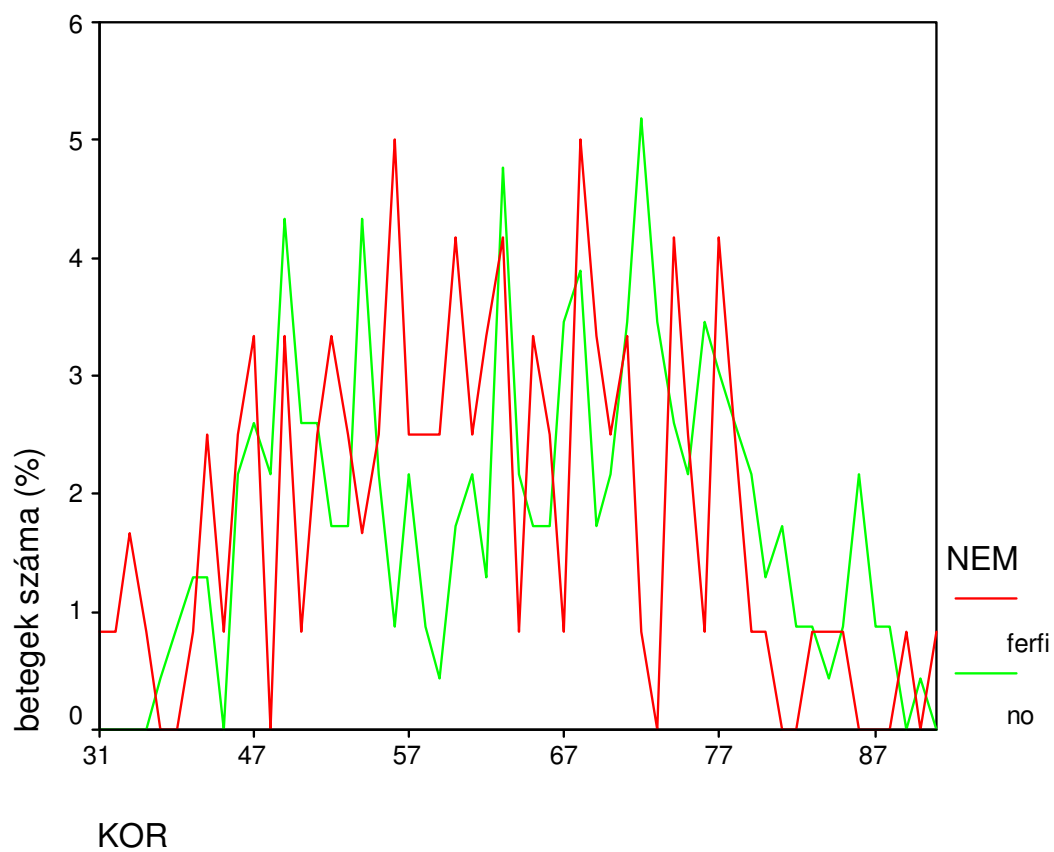
28. ábra

Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő betegek nemek szerinti megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



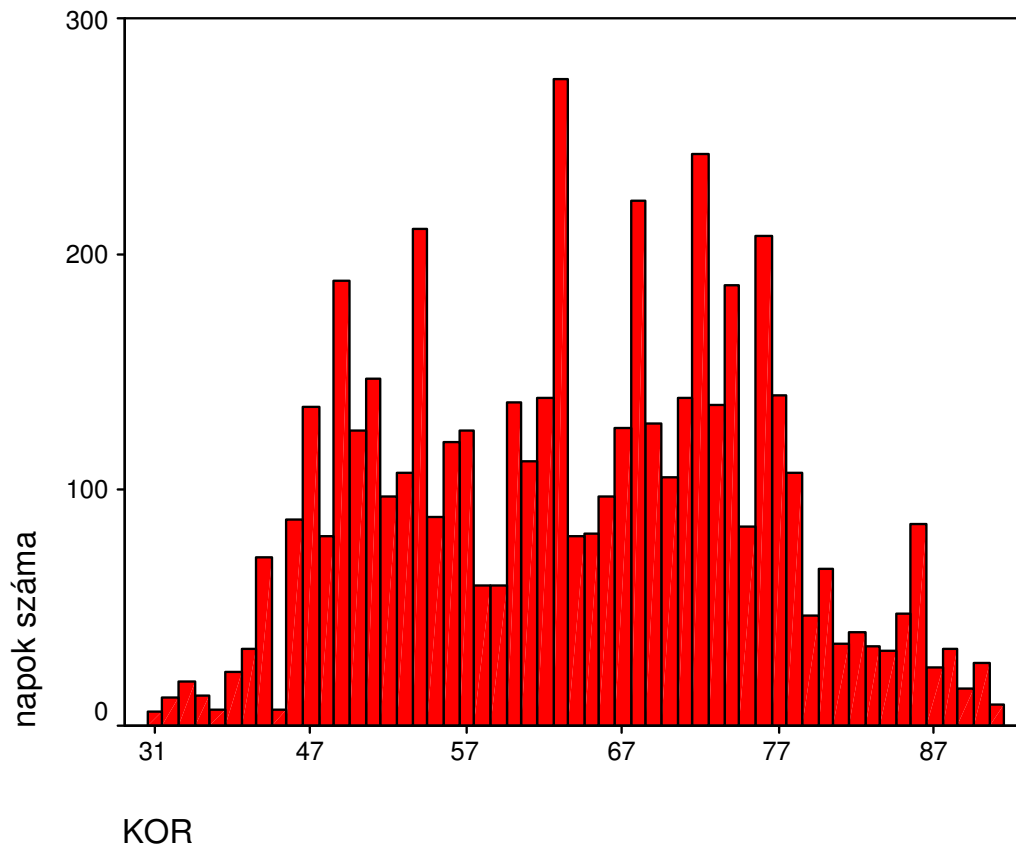
29. ábra

Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő betegek nemek szerinti százalékos megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



30. ábra

Az osteoarthritisben és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'peptikus fekély, nem jelzett helyen' (BNO K27) megbetegedésben szenvedő betegek szenvedő betegek kórházi tartózkodásának időbeli megoszlása



7.4.4. Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001

Az adatkeresés során a kívánt adatokat K92 formában kerestük, a tizedes jegy utáni pontosabb beosztást nem használtuk keresés céljára, mivel a szakemberek szerint a tizedes jegy utáni beosztás feltüntetése esetleges és pontatlan.

A K92 BNO kód szerkezete

K92 Az emésztőrendszer egyéb betegségei

Kivéve: újszülöttkori gastrointestinalis vérzés (P54.0-P54.3)

K92.0 Vérhányás

K92.1 Vérszékelés

K92.2 Gastrointestinalis vérzés k.m.n.

Vérzés:

- gyomor k.m.n.
- bél k.m.n.

Kivéve: gastritis acuta haemorrhagica (K29.0)

haemorrhagia ani seu recti (K62.5)

pepticus fekélyel (K25-K28)

K92.8 Az emésztőrendszer egyéb meghatározott betegségei

K92.9 Az emésztőrendszer betegsége k.m.n.

1999-2001-ben, a 3 év során 908 osteoarthritis (BNO M15-M19) és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő beteg került felvételre magyarországi kórházakba.

A vizsgált BNO kód (K92) szövődményként és kíséző megbetegedésként egyaránt előfordulhattak – a cél az osteoarthritisben és/vagy rheumatoid arthritisben megbetegedett betegek közül azok számának (kórházi epidemiológia) megismerése volt akiknél K92 BNO

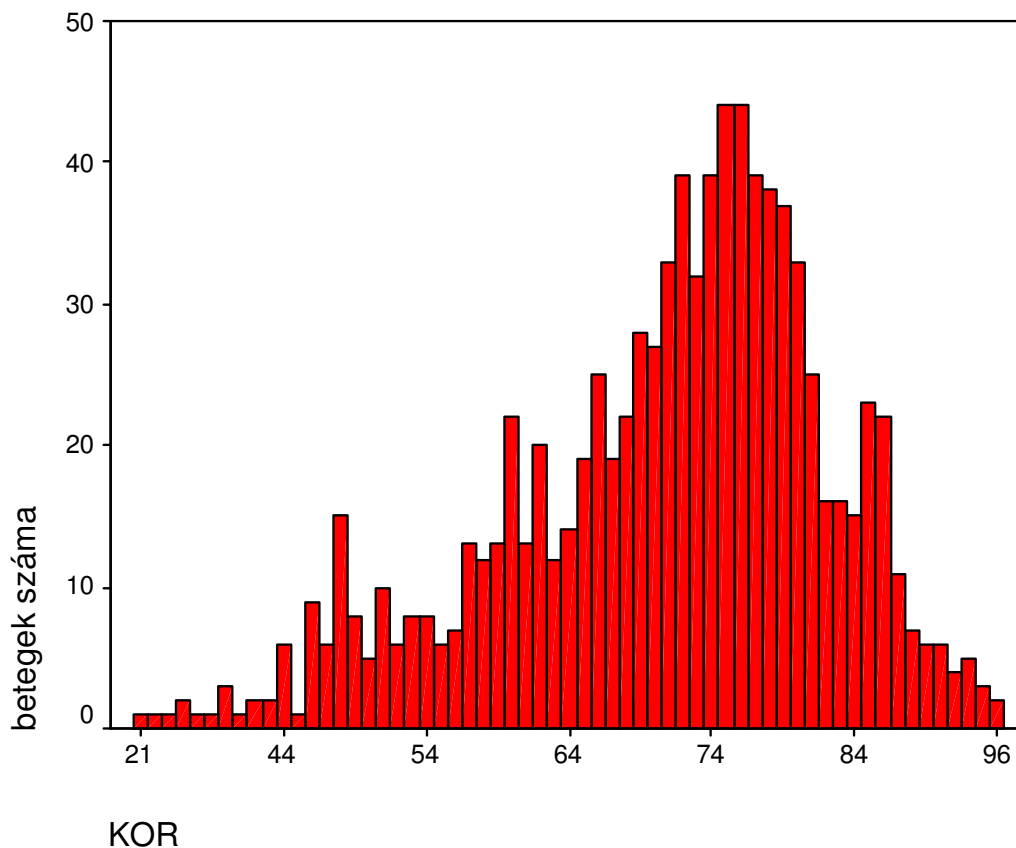
is előfordult függetlenül attól, hogy az adott kórházi felvétel esetén a betegek M05-M06 illetve az M15-M19 megbetegedéssel kapcsolatosan kerültek-e kórházba vagy egyéb okokból.

A betegek 83%-a nő volt. A betegek átlagos életkora 71 év a medián 73 év, a módusz 75 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 64 év; az 50 percentilis értéke: 73 év; a 75 percentilis értéke: 79 év volt. (Megfigyelhető a magasabb életkor ebben az esetben.)

A betegek életkor szerinti megoszlása az 31. ábrán látható.

31. ábra

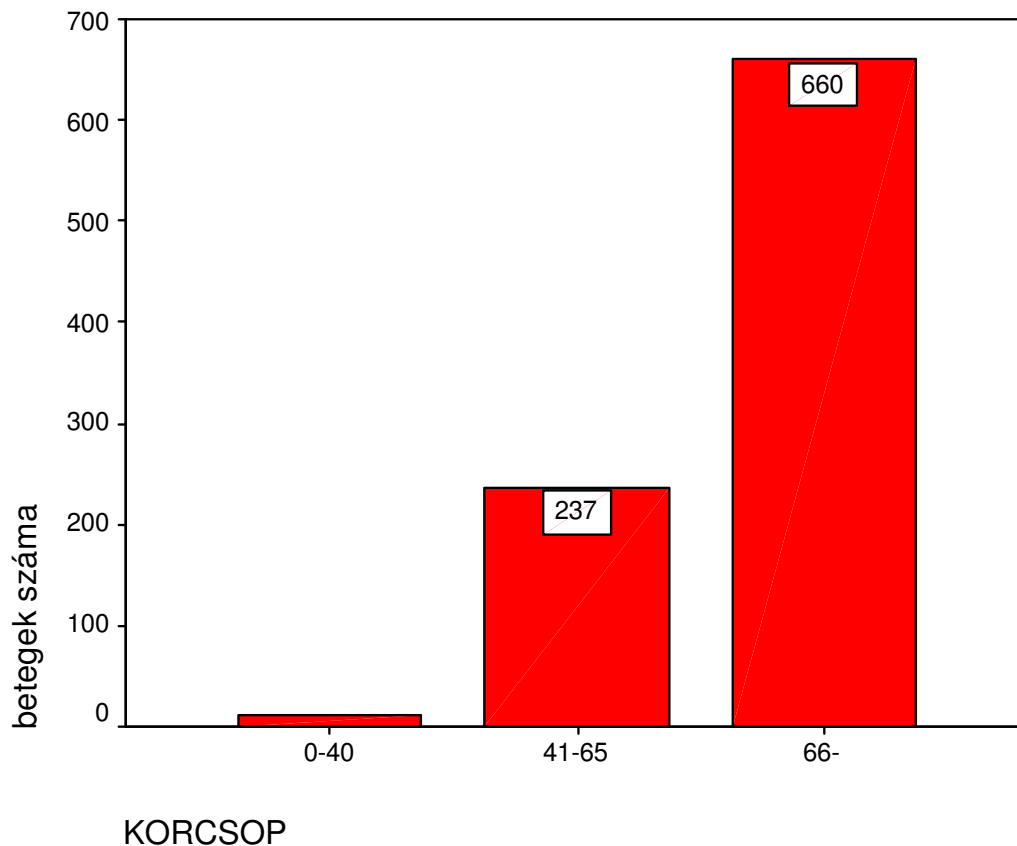
Az osteoarthritis (BNO M15-M17) és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő betegek kórházi epidemiológiája; 1999-2001



Az osteoarthritisban és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő kórházba került betegeket életkormegoszlás szerint három korcsoportba célszerű sorolni: ezek a korcsoportok 0-40 év; 41-65; illetve 66 felettiek száma. A korcsoportok megoszlása a 32. ábrán látható.

32. ábra

Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő 1999-2001 során kórházba került betegek korcsoportos megoszlása és a betegek száma



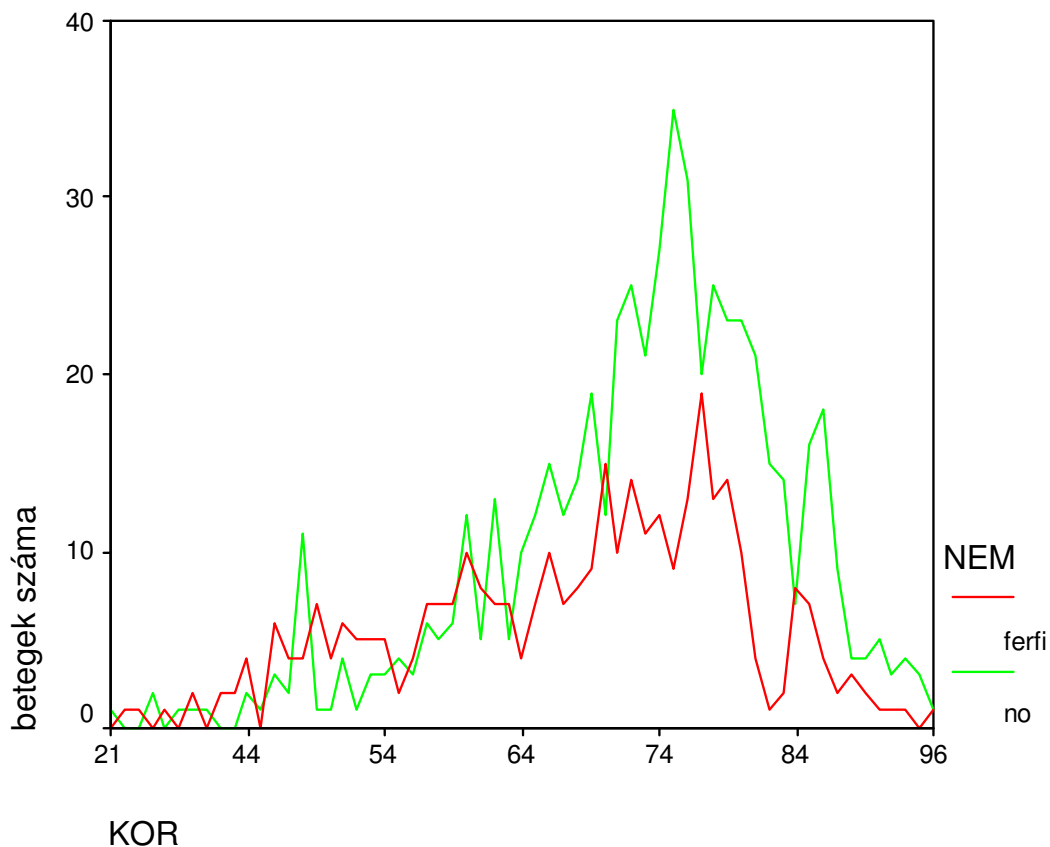
Ebben az esetben jelentősen kisebb a 41-65 korcsoportba esők száma és aránya. Több feltevés is említhető a jelenség magyarázatára. Talán ezt a bizonytalan BNO-t akkor írják, ha nem történik endoscopos vizsgálat? Idősebb betegek esetén esetleg kevesebbszer

endoscopisalnak, gyakrabban kerül kiírásra ez a diagnózis? A kérdés eldöntése további vizsgálatot igényel.

Az osteoarthritisben és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő betegek nem szerinti megoszlása azt mutatja, hogy a nőket a megbetegedés a férfiaknál sokkal jelentősebben érinti. A 33. ábra és a 34. ábra az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő betegek nemek szerinti megoszlását tünteti fel, abszolút értékben és százalékos megoszlásban.

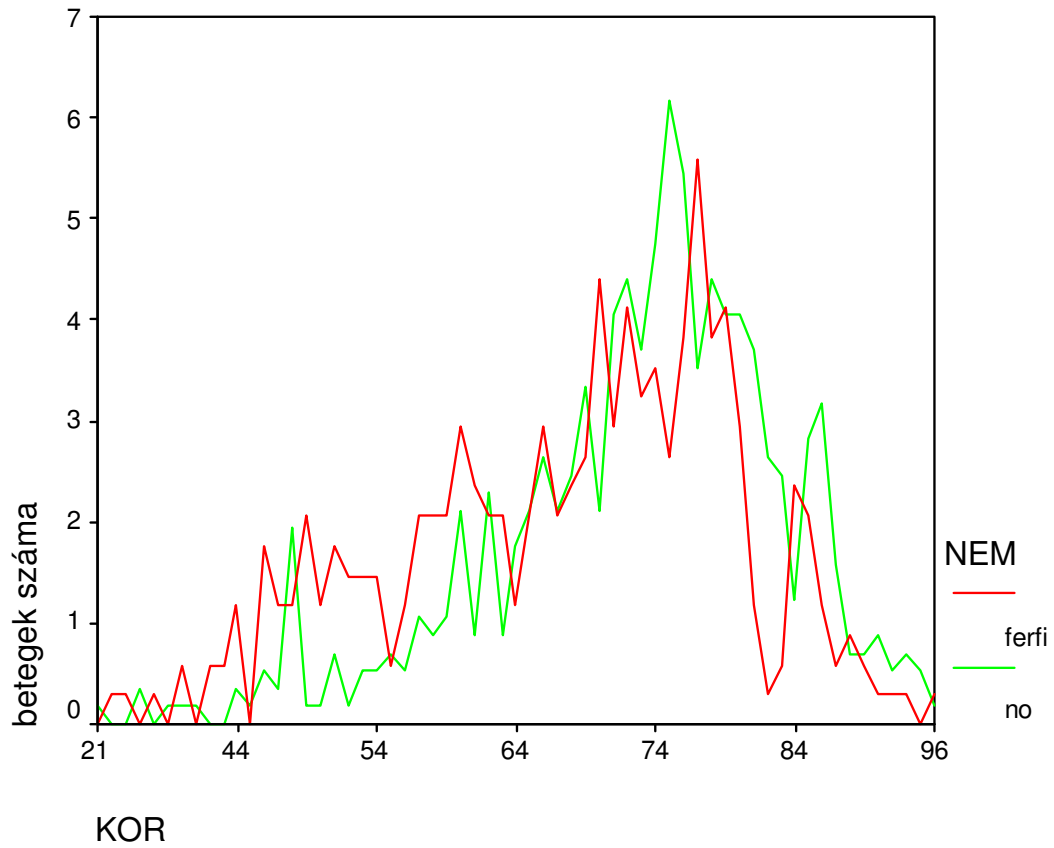
33. ábra

Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő betegek nemek szerinti megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



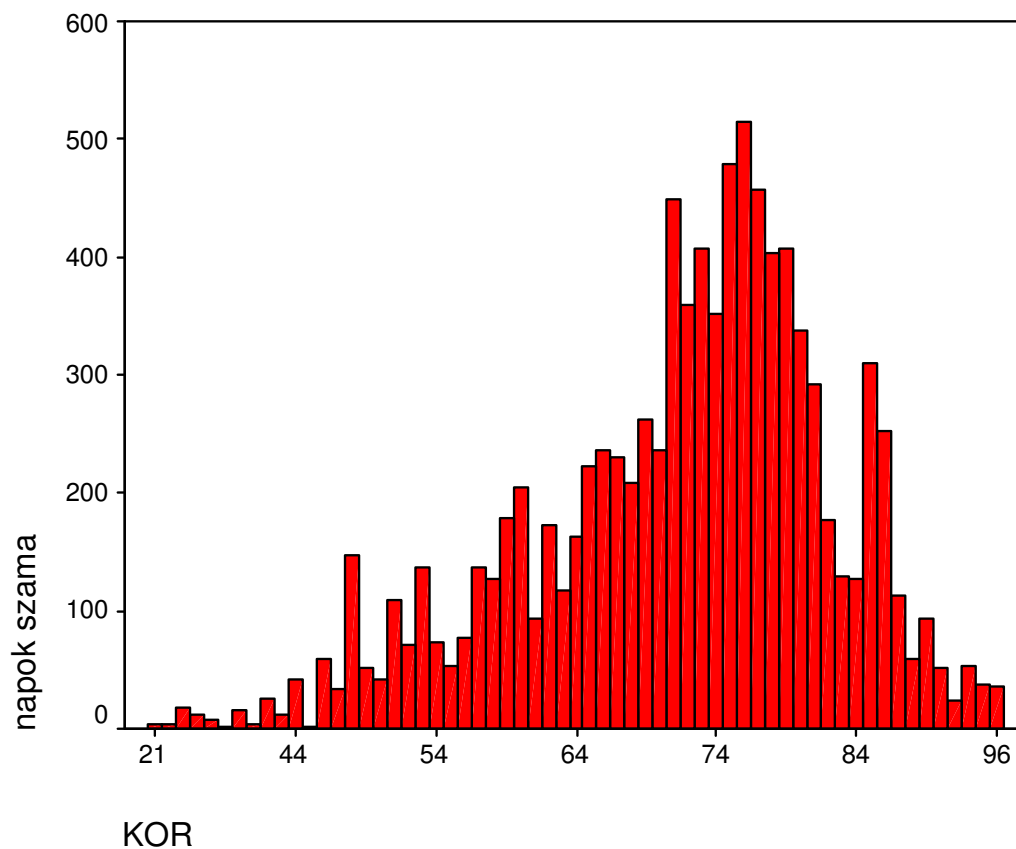
34. ábra

Az osteoarthritis és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő beteg nemek szerinti százalékos megoszlása, kórházi epidemiológia, 1999-2001



35. ábra

Az osteoarthritisben és/vagy rheumatoid arthritis mellett 'Az emésztőrendszer egyéb betegségei' (BNO K92) megbetegedésben szenvedő beteg szenvedő betegek kórházi tartózkodásának időbeli megoszlása



8. A hospitalizációk száma, költségei és fontosabb jellemzői az osteoarthritis és rhaumatoid arthritis esetén Magyarországon, 1999-2001

A 8. fejezetben – ellentétben a 7. fejezettel – nem a morbiditási adatokat (betegek) vizsgáljuk, hanem a kórházak igénybevételét és a betegségek költségeit.

8.1. Az osteoarthritis megbetegedés miatti kórházi esetek epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 121 419 esetben kerültek betegek osteoarthritis (BNO M15-M19) megbetegedés miatt kórházi felvételre magyarországi kórházakba (beutalási- illetve ápolási fődiagnózis). Az esetek közül 36 095 férfi és 85 324 nő volt. A esetek legnagyobb részében a kezelés 1 osztályon történt (kórházon belüli áthelyezés 5053 esetben, kórházon kívüli áthelyezés 1136 esetben. A kórházi kezelés során 143 beteg halt meg. A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként és ápolási fődiagnózisként előfordulhattak – a cél az aktív, kezelést igénylő hospitalizált esetek számának és a finanszírozási vonzatnak a megismerése volt. A betegek 70,2%-a nő volt.

A betegek átlagos életkora 64 év a medián 66 év, a módusz 69 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 55 év; az 50 percentilis értéke: 66 év; a 75 percentilis értéke: 73 év volt. A 120 419 felvételi esetre jutó súlyszám értéke 170060,00.

4. Táblázat

Esetszám – osteoarthritis

Nem/Kor	Esetszám			
	0-40 év	41-65 év	66- év	Összesen
Férfi	1778	18 686	15 631	36 095
Nő	2082	37 078	46 164	85 324
Összesen	36 095	85 324	61 795	121 419

5. Táblázat

Súlyszámok megoszlása - osteoarthritis

Nem/Kor	Súlyszámok összege			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	2019,5236	26254,021	24336,368	52609,9026
Nő	2700,2121	49 488,176	65 261,705	117450,0931
Összesen	4719,7357	75742,187	89598,073	170059,9957

6. táblázat

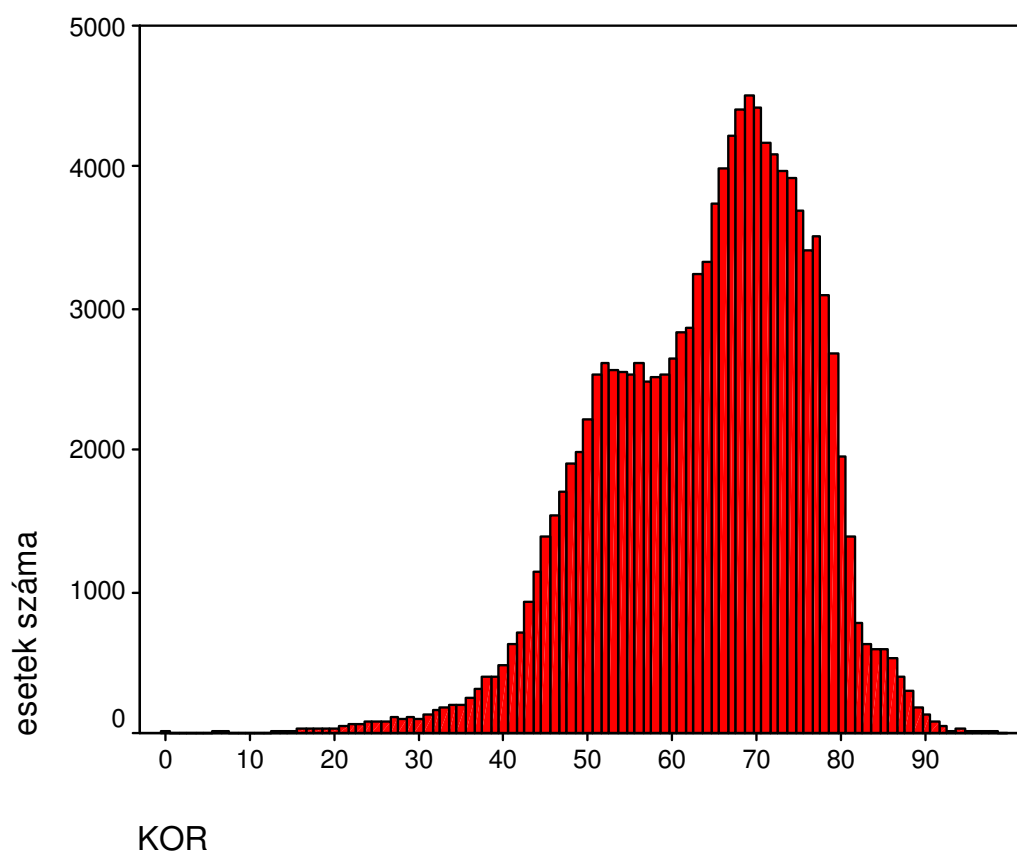
Finanszírozás - osteoarthritis

Nem/Kor	OEP finanszírozás összege			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	162992384	2118918278	1964147701	4 246 058 363
Nő	217971877	3994108205	5025038441	9 237 118 523
Összesen	380964241	6113026483	6989186142	13 483 176 886

A betegek életkor szerinti megoszlása az 36. ábrán látható.

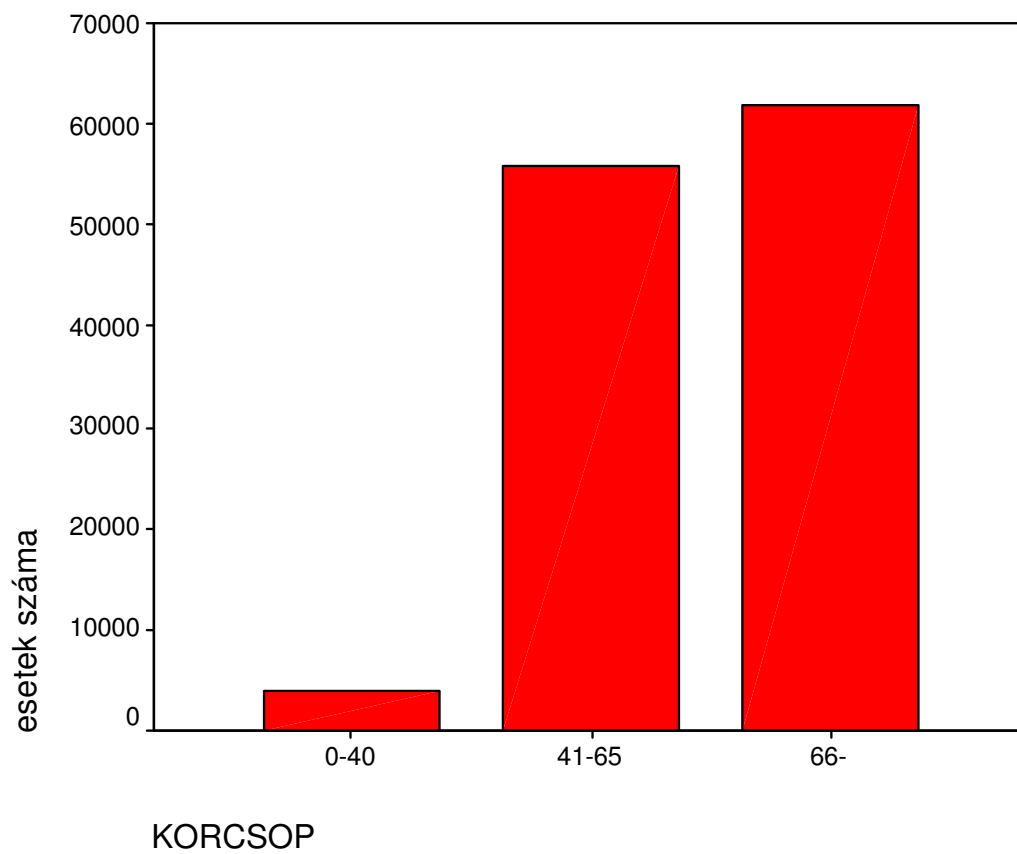
36. ábra

Az osteoarthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek életkor szerinti megoszlása



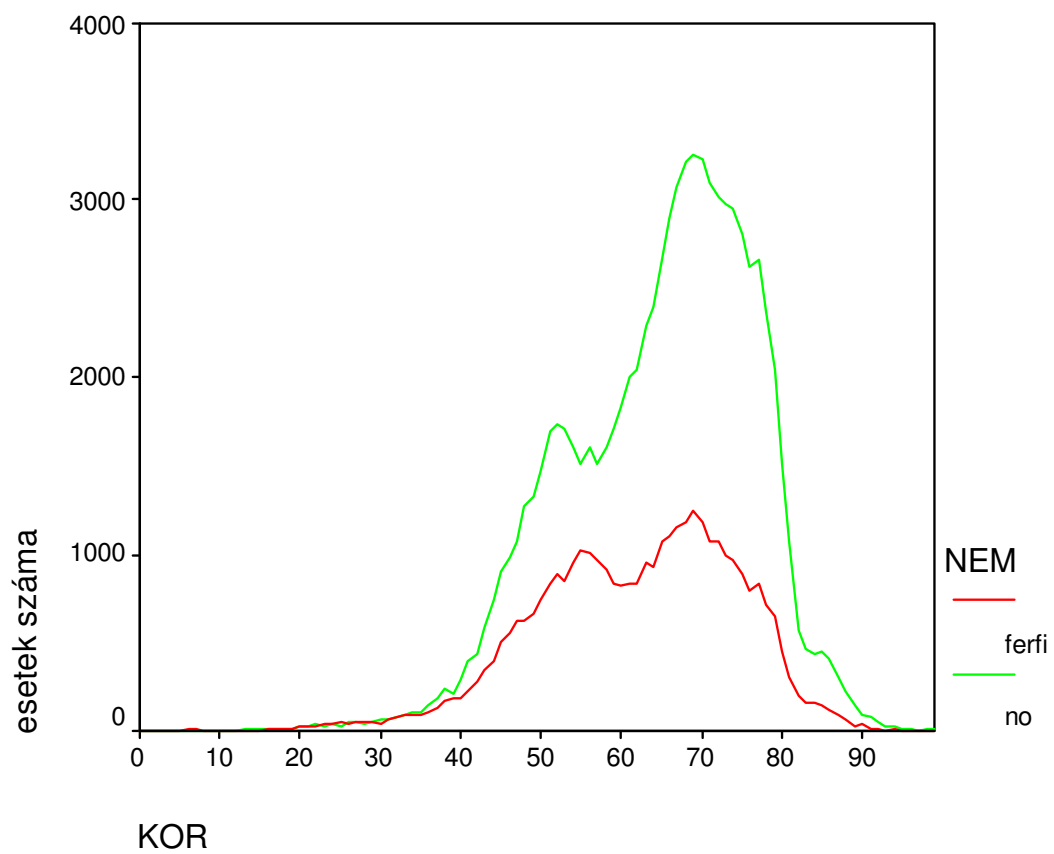
37. ábra

Az osteoarthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek korcsoport szerinti megoszlása



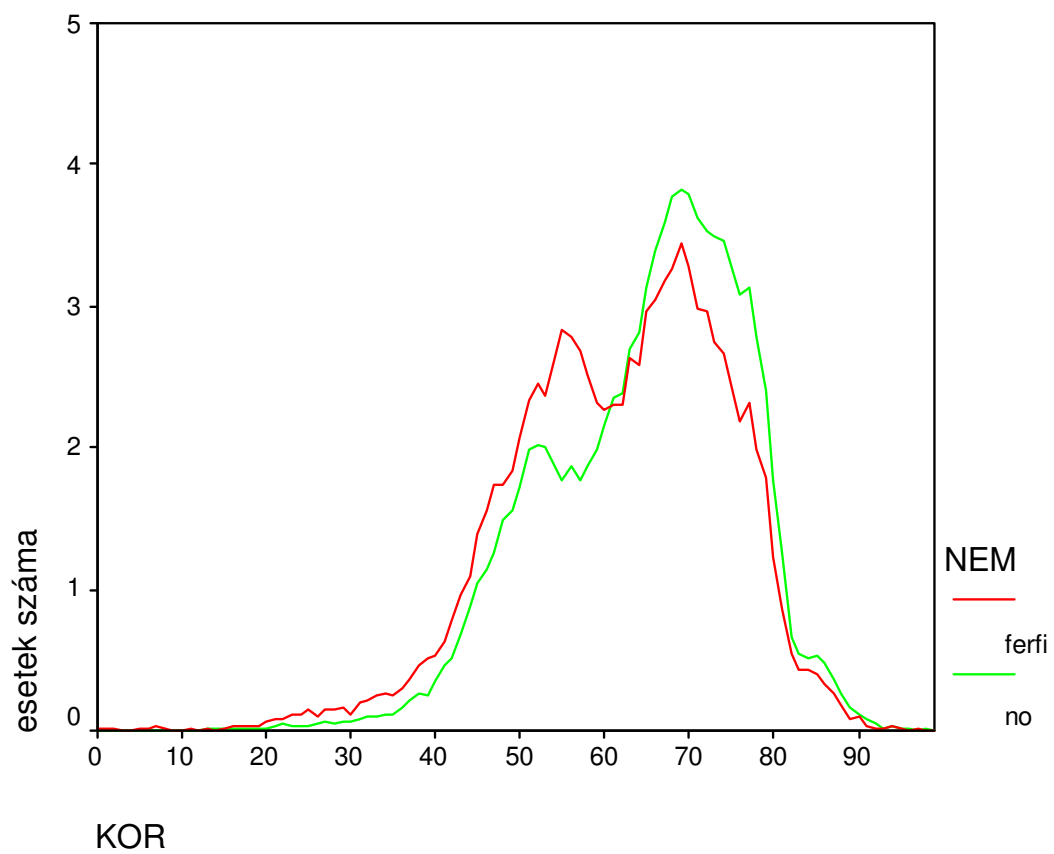
38. ábra

Az osteoarthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek nem szerinti megoszlása



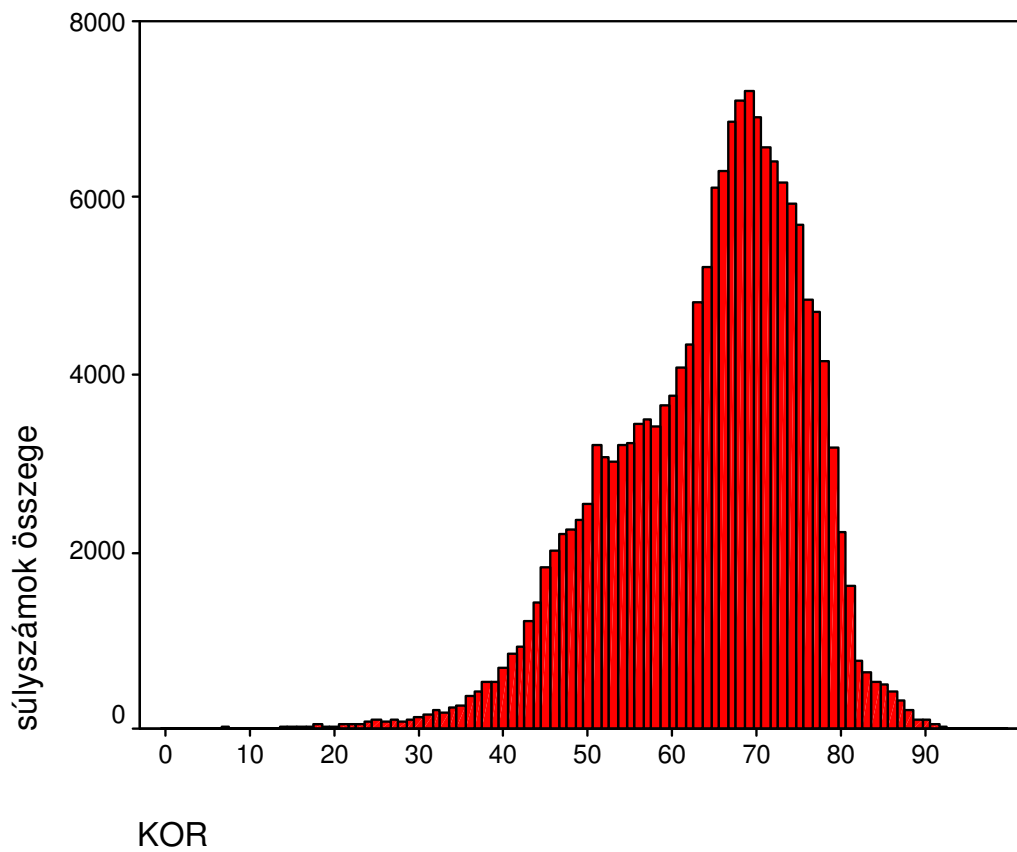
39. ábra

Az osteoarthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek nem szerinti százalékos megoszlása



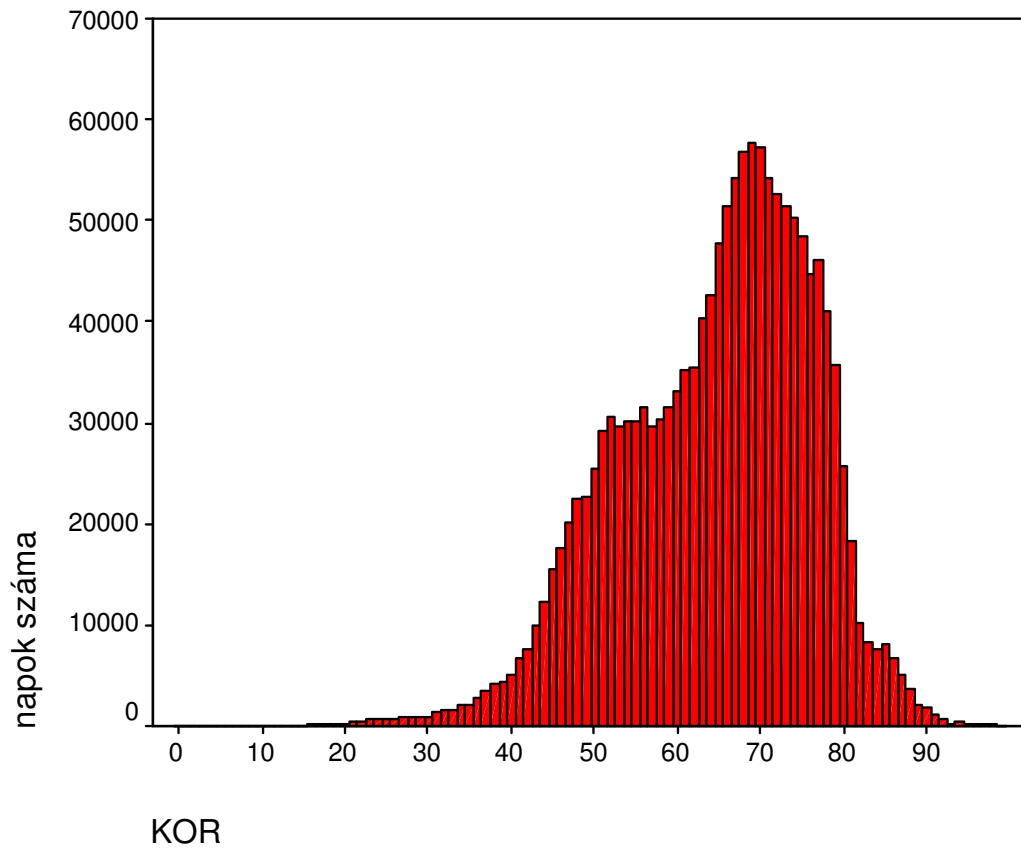
40. ábra

Az osteoarthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; az esetek súlyszám szerinti megoszlása az életkor függvényében



41. ábra

Az osteoarthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; az ápolási napok szerinti megoszlása az életkor függvényében



8.2. A rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 21 914 esetben kerültek betegek rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedés miatt kórházi felvételre magyarországi kórházakba (beutalási- illetve ápolási fődiagnózis). Az esetek közül 3628 férfi és 18 286 nő volt.

A esetek legnagyobb részében a kezelés 1 osztályon történt (kórházon belüli áthelyezés 778 esetben, kórházon kívüli áthelyezés 258 esetben). A kórházi kezelés során 157 beteg halt meg.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként és ápolási fődiagnózisként előfordulhattak – a cél az aktív, kezelést igénylő hospitalizált esetek számának és a finanszírozási vonzatnak a megismerése volt.

A betegek 83,4%-a nő volt.

A betegek átlagos életkora 58 év a medián 60 év, a módusz 52 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 50 év; az 50 percentilis értéke: 60 év; a 75 percentilis értéke: 69 év volt.

A 21 914 felvételi esetre jutó súlyszám értéke 20968,038 volt.

7. Táblázat

Rheumatoid arthritis - esetszám

Nem/Kor	Esetszám			
	0-40 év	41-65 év	66- év	Összesen
Férfi	367	2136	1125	3628
Nő	1410	10 465	6411	18286
Összesen	1777	12601	7536	21914

8. Táblázat

Rheumatoid arthritis – súlyszám megoszlása

Nem/Kor	Súlyszámok összege			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	336,21	2062,98	1022,59	3421,77
Nő	1381,03	10070,36	6094,88	17546,27
Összesen	1717,24	12133,34	7117,46	20968,038

9. Táblázat

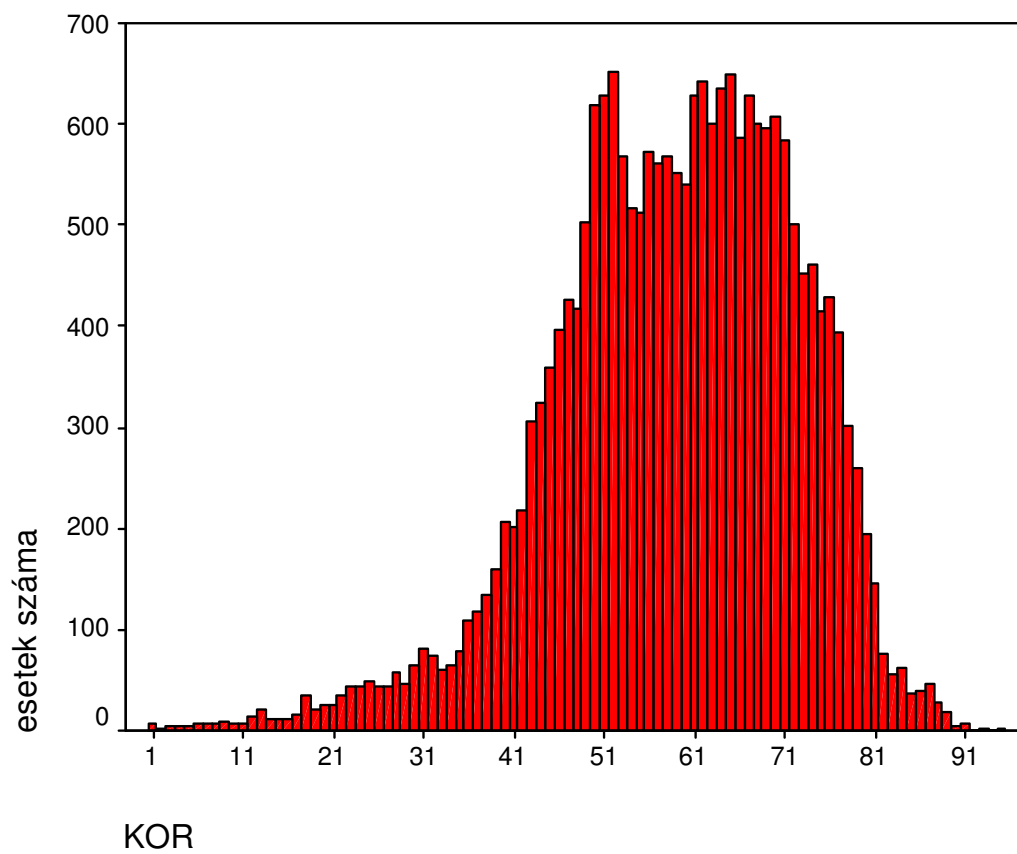
Rheumatoid arthritis - finanszírozás

Nem/Kor	OEP finanszírozás összege / millió Ft.			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	27,18	166,84	83	277
Nő	111	813	492	1416
Összesen	138	980	575	1693

A betegek életkor szerinti megoszlása a 42. ábrán látható.

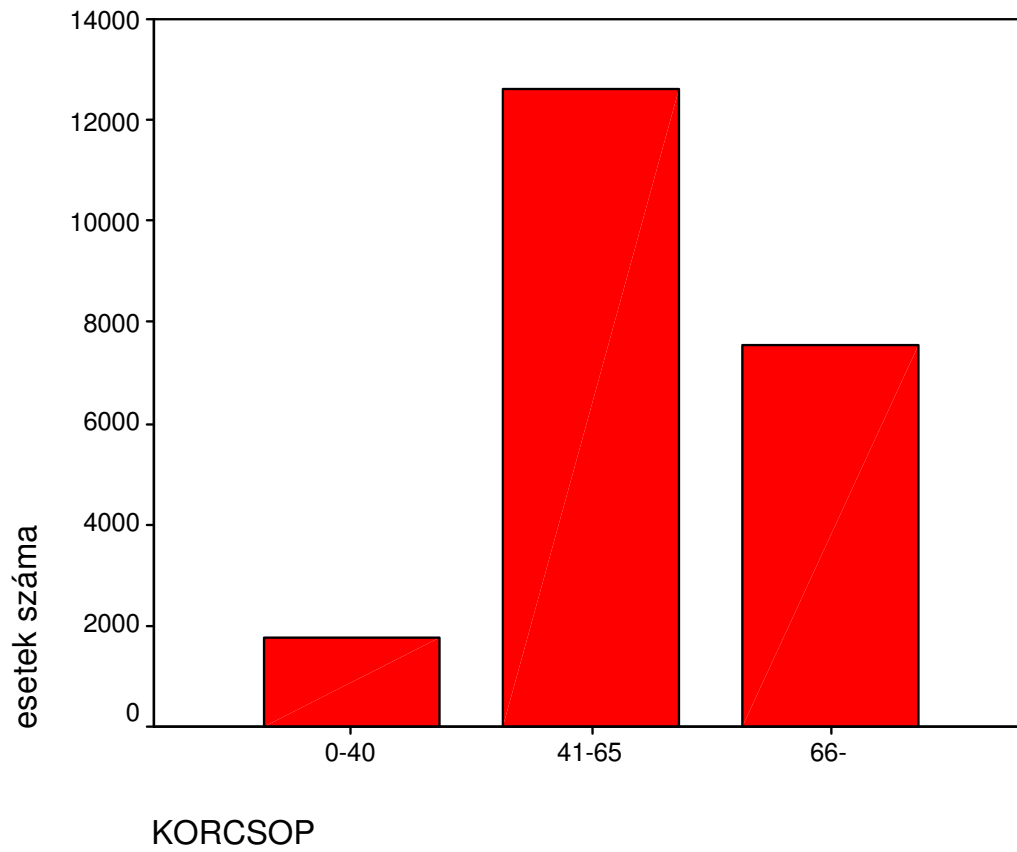
42. ábra

A reumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek életkor szerinti megoszlása



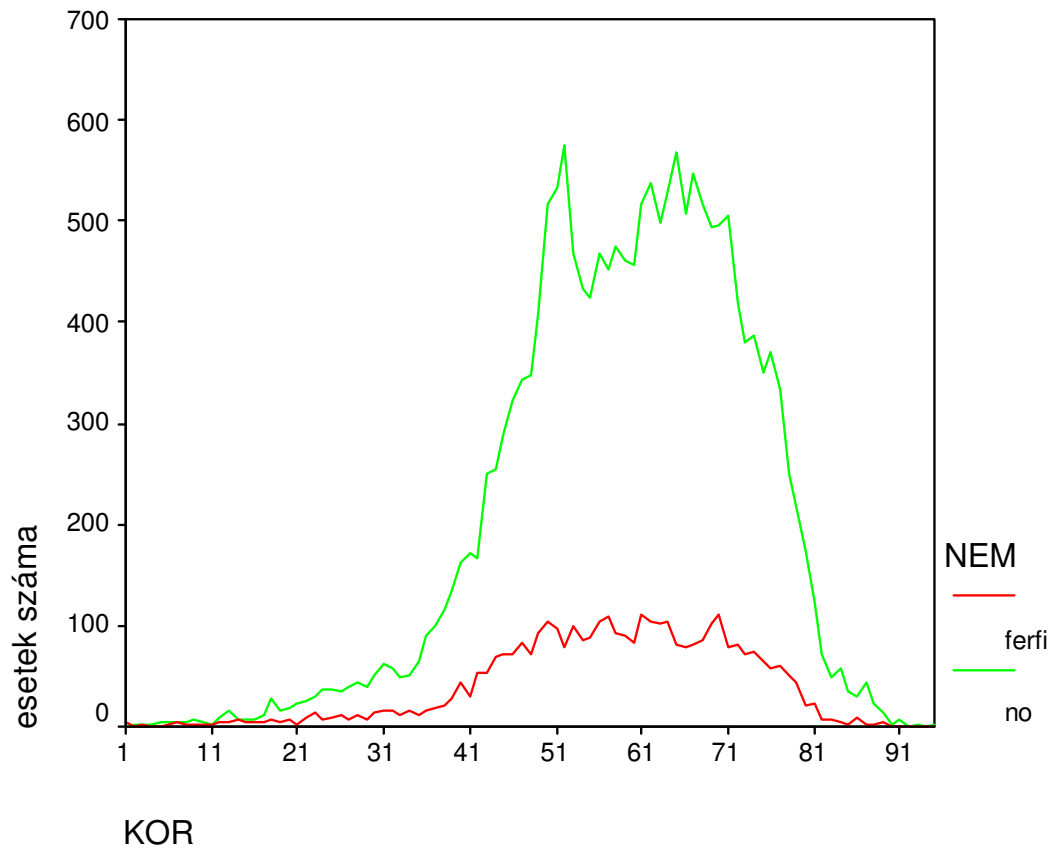
43. ábra

A reumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek korcsoport szerinti megoszlása



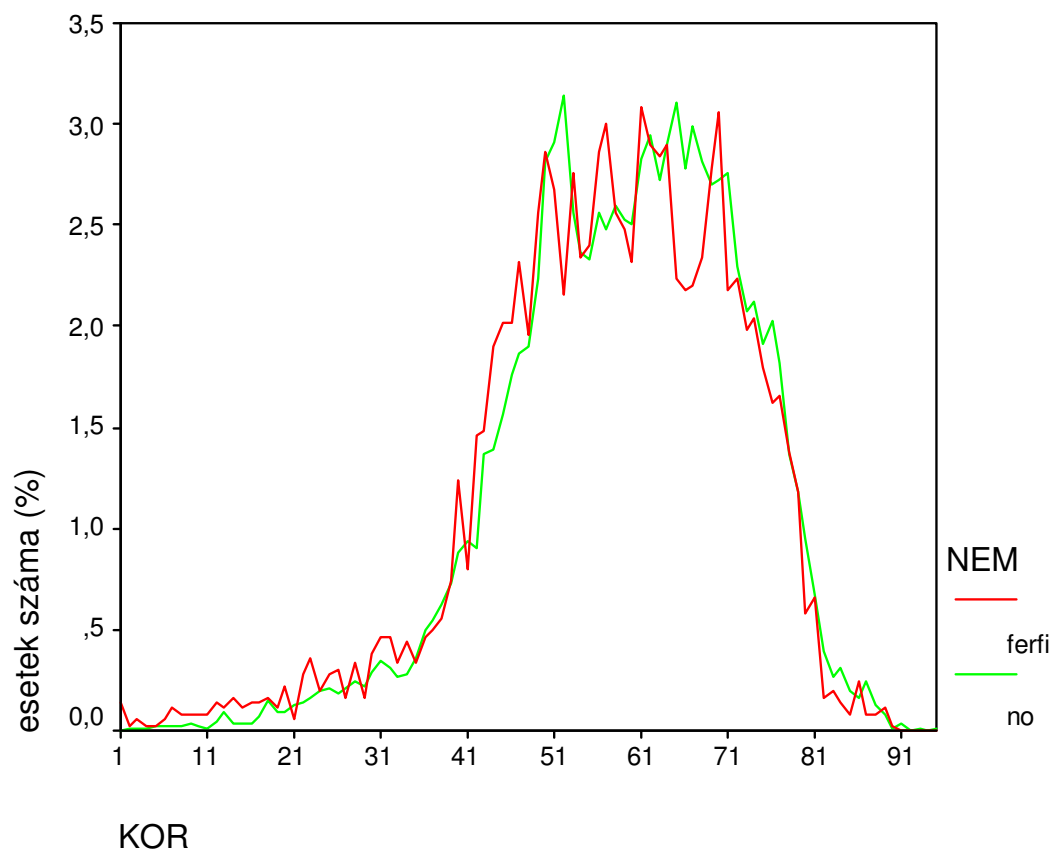
44. ábra

A rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek nem szerinti megoszlása



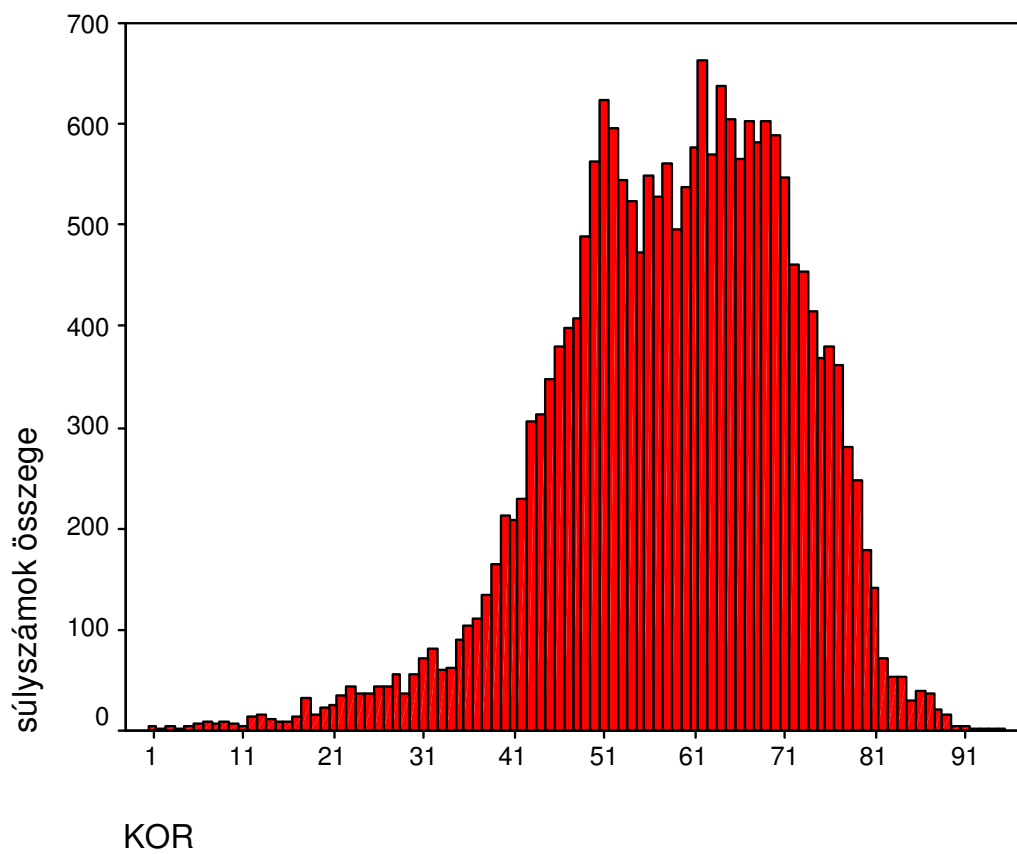
45. ábra

A rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek nem szerinti százalékos megoszlása



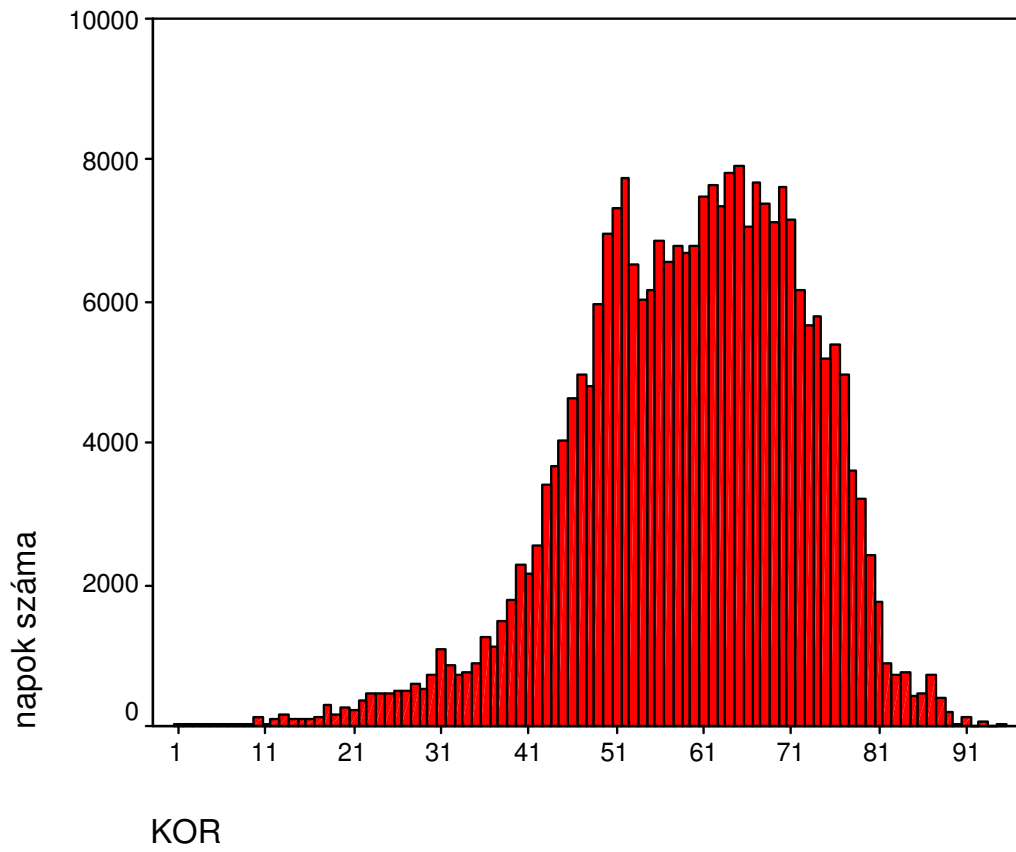
46. ábra

A rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; az egyes esetek súlyszámértékeinek kor szerinti megoszlása



47. ábra

A reumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; az ápolási napok kor szerinti megoszlása



8.3. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek epidemiológiája; 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 142 491 esetben kerültek betegek osteoarthritis (M15-M19) és rheumatoid arthritis (BNO M05-M06) megbetegedés miatt kórházi felvételre magyarországi kórházakba (beutalási- illetve ápolási fődiagnózis). Az esetek közül 39 604 férfi és 102 887 nő volt.

A esetek legnagyobb részében a kezelés 1 osztályon történt (kórházon belüli áthelyezés 5776 esetben, kórházon kívüli áthelyezés 1378 esetben. A kórházi kezelés során 298 beteg halt meg.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként és ápolási fődiagnózisként előfordulhattak – a cél az aktív, kezelést igénylő hospitalizált esetek számának és a finanszírozási vonzatnak a megismerése volt.

A betegek 72,2%-a nő volt.

A betegek átlagos életkora 63 év a medián 65 év, a módusz 69 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 54 év; az 50 percentilis értéke: 65 év; a 75 percentilis értéke: 72 év volt.

A 142 491 felvételi esetre jutó súlyszám értéke 189170,00.

10. Táblázat

OA és RA megoszlás kor szerint

Nem/Kor	Esetszám			
	0-40 év	41-65 év	66- év	Összesen
Férfi	2141	20748	16715	39604
Nő	3440	47113	52334	102887
Összesen	5581	67861	69049	142491

11. Táblázat

OA és RA súlyszám

Nem/Kor	Súlyszámok összege			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	2368,29	28169,56	25298,34	55836,19
Nő	3919,44	58515,77	70915,62	133350,83
Összesen	6287,73	86685,33	96213,96	189170,00

12. Táblázat

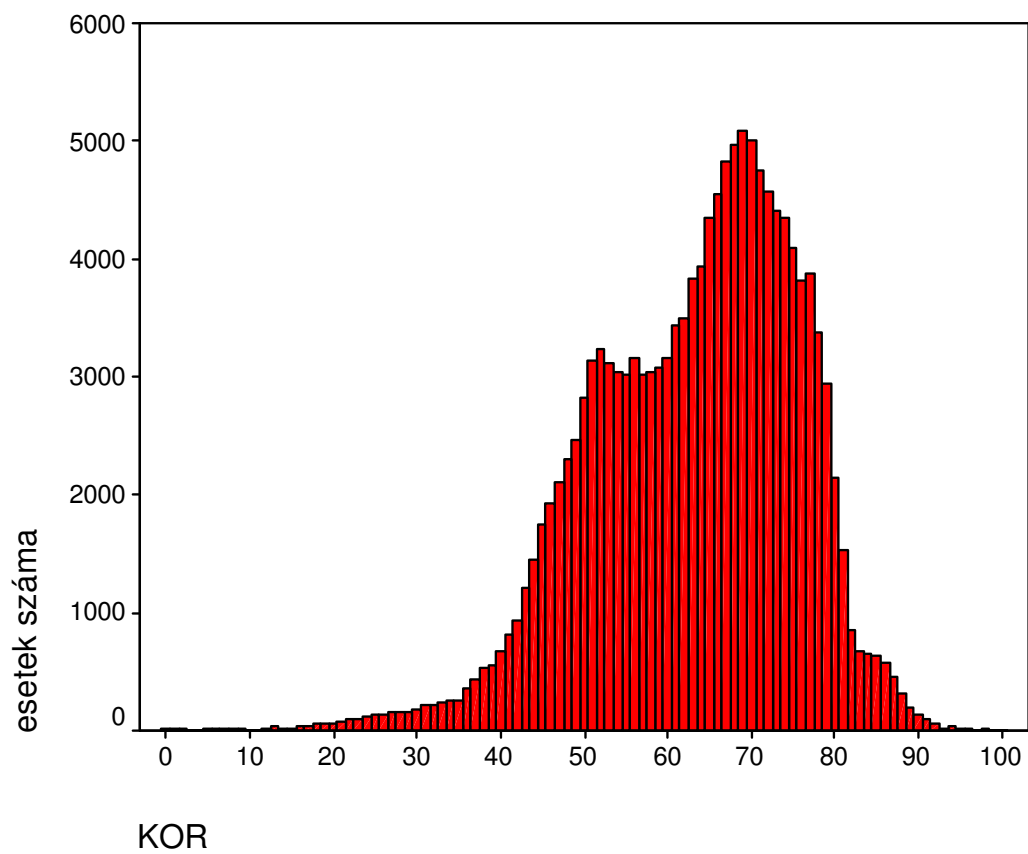
OA és RA finanszírozás

Nem/Kor	OEP finanszírozás összege / millió Ft.			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	191	2291	2058	4540
Nő	317	4758	5777	10852
Összesen	508	7049	7835	15392

A kórházi esetek életkor szerinti megoszlása a 48. ábrán látható.

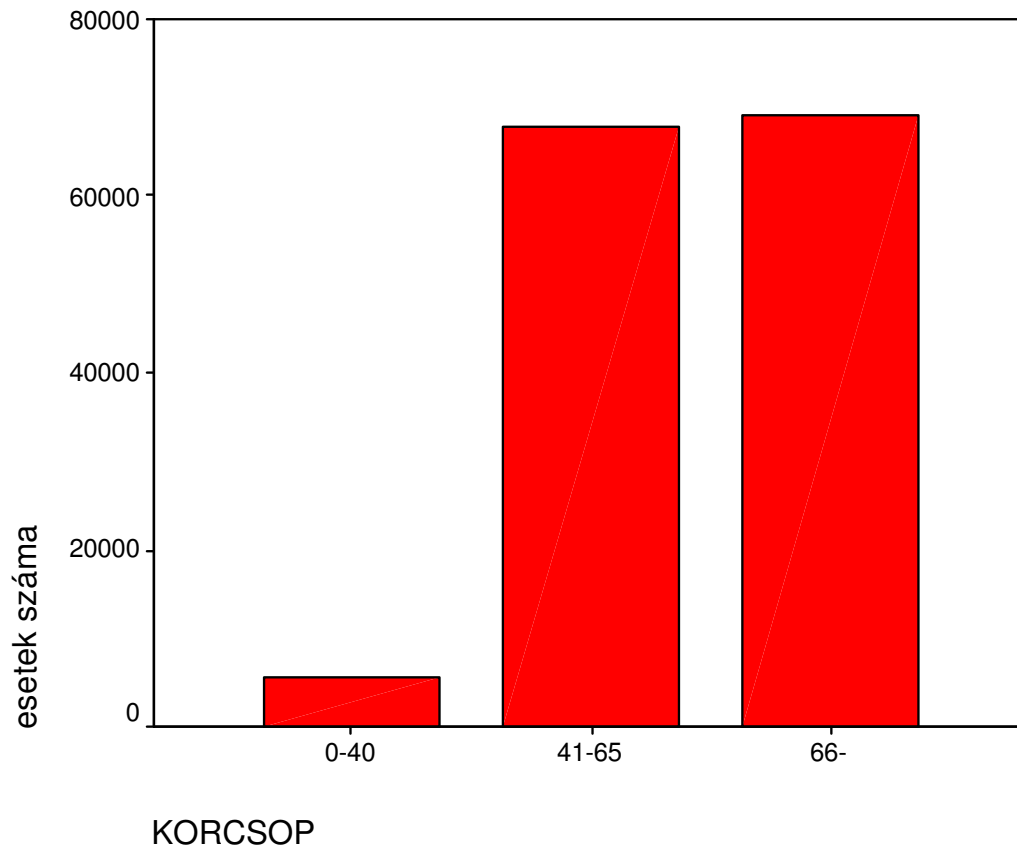
48. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek életkor szerinti megoszlása



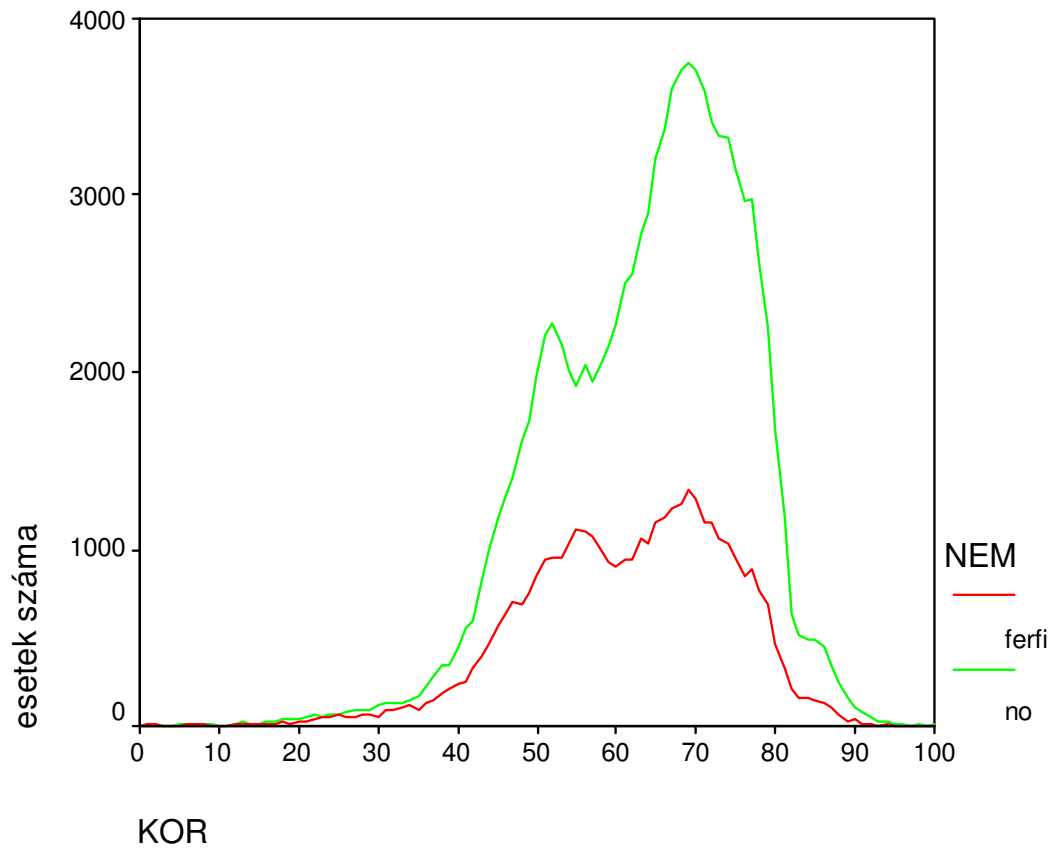
49. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek nemek szerinti megoszlása



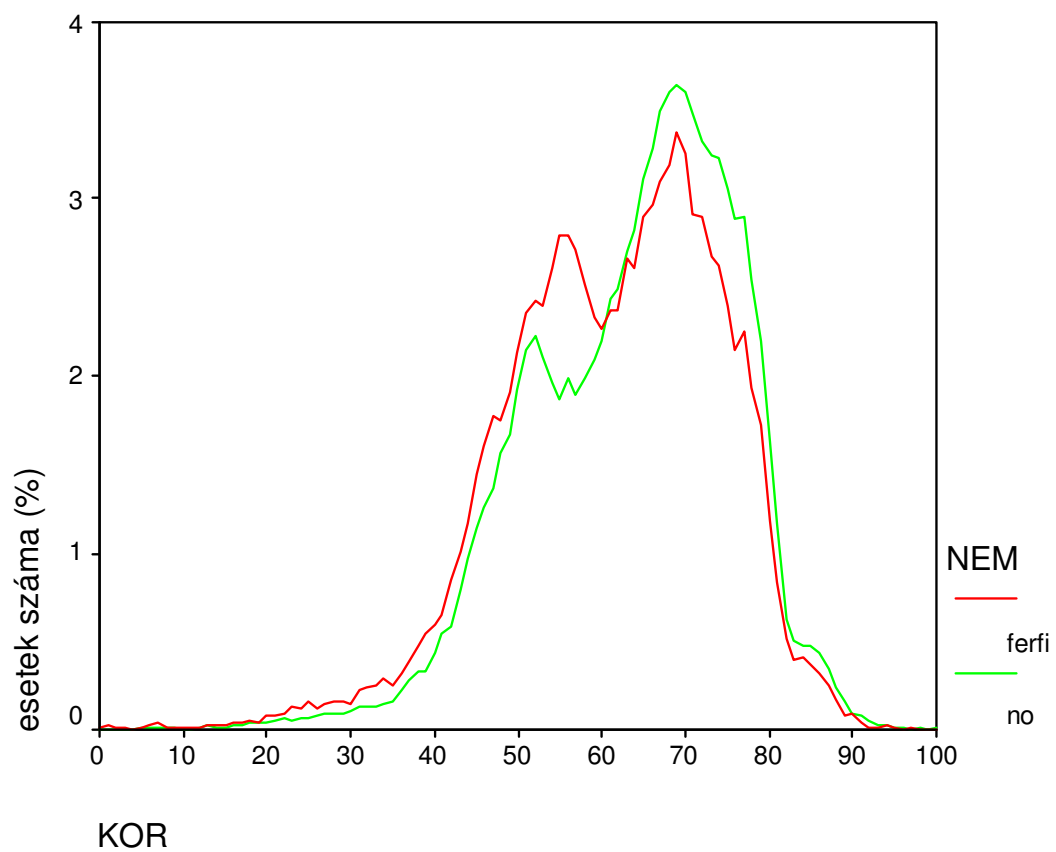
50. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek nem szerinti megoszlása



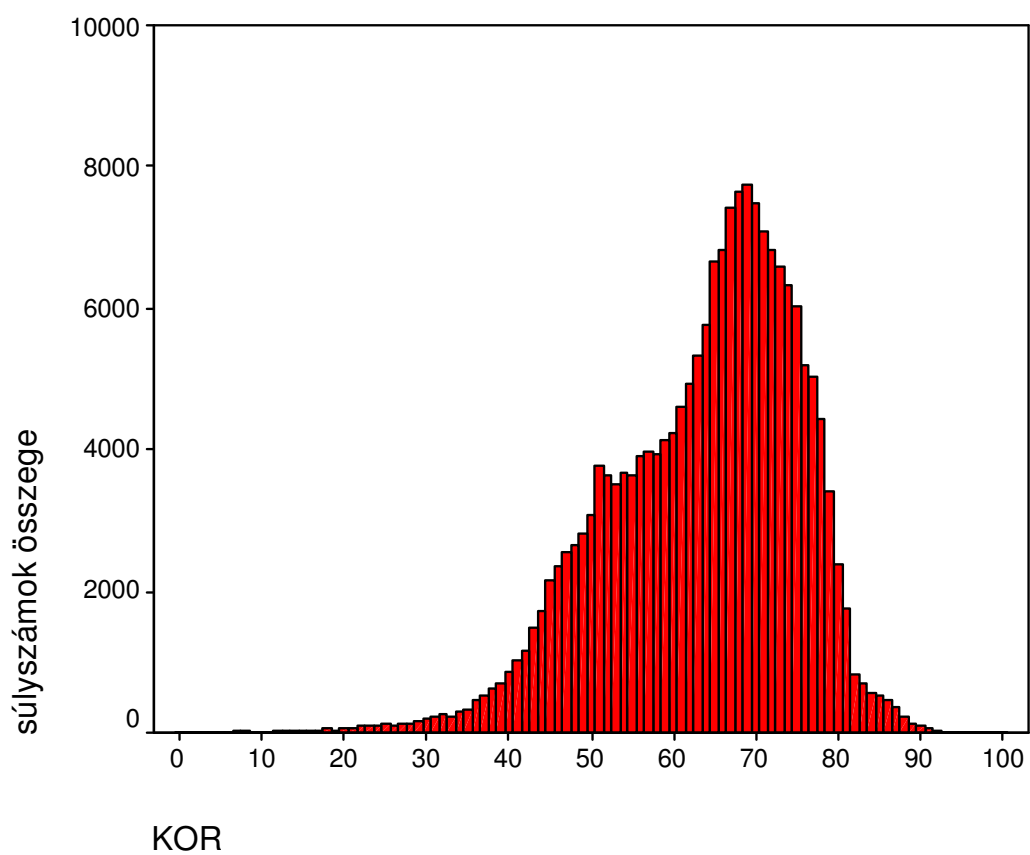
51 ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés miatti kórházi esetek; a betegek nem szerinti százalékos megoszlása



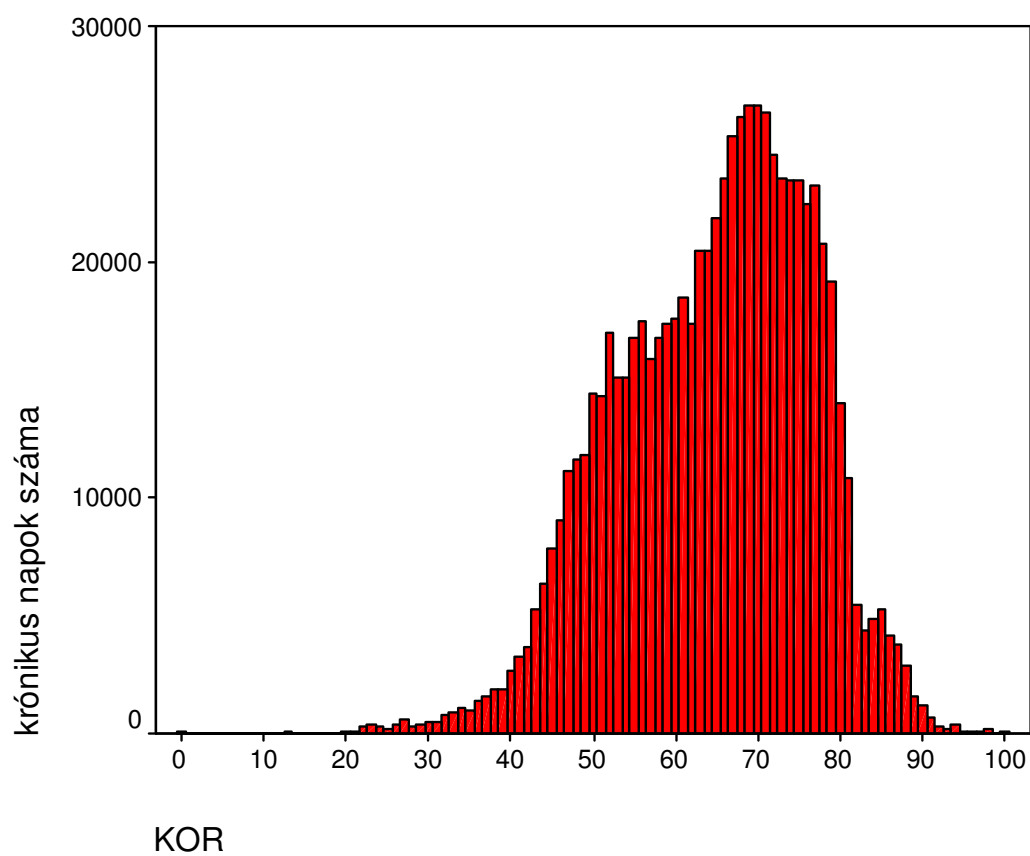
52. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés esetek súlyszámainak a betegek kora szerinti százalékos megoszlása



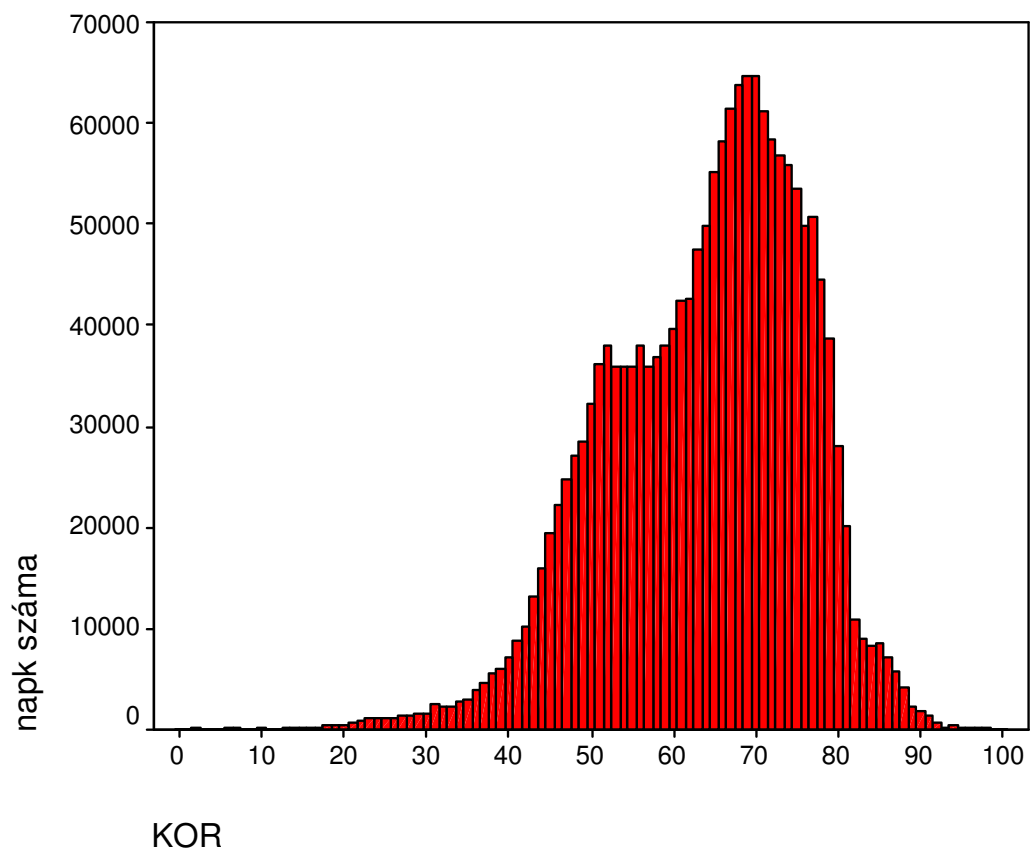
53. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés esetek krónikus kórházi napjainak életkor szerinti megoszlása



54. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedés esetek kórházi napjainak kor szerinti megoszlása



8.4. Szövődmények, kísérőbetegségek miatti kórházi felvételek

A szövődmények és kísérőbetegségek miatti kórházi felvételek alapján becsülhetjük ezek költségeit, illetve becslést tehetünk a szövődmények elkerülésével elérhető nyereségre.

8.4.1. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 1698 esetben kerültek betegek osteoarthritisben (BNO M15-M19) és rheumatoid arthritisben (BNO M05-M06) szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K92 megbetegedés miatt kórházi felvételre (ezek a BNO-k ápolási fődiagnózisként vagy felvételi diagnózissal szerepeltek) magyarországi kórházakba. Az esetek közül 614 férfi és 1084 nő volt. A esetek legnagyobb részében a kezelés 1 osztályon történt (kórházon belüli áthelyezés 211 esetben, kórházon kívüli áthelyezés 45 esetben történt). A kórházi kezelés során 72 (4,2%) beteg halt meg.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként és ápolási fődiagnózisként előfordulhattak – a cél az aktív, kezelést igénylő hospitalizált esetek számának és a finanszírozási vonzatnak a megismerése volt. A betegek 64%-a nő volt. A betegek átlagos életkora 68 év a medián 71 év, a módusz 75 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 60 év; az 50 percentilis értéke: 71 év; a 75 percentilis értéke: 78 év volt. A 1698 felvételi esetre jutó súlyszám értéke 1441,1776.

13. Táblázat

RA és OA szövődmények kormegoszlása

Nem/Kor	Esetszám			
	0-40 év	41-65 év	66- év	Összesen
Férfi	9	265	340	614
Nő	10	285	789	1084
Összesen	19	550	1129	1698

14. Táblázat

RA és OA szövődmények - súlyszámok

Nem/Kor	Súlyszámok összege			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	5,16	213,68	303,35	522,19
Nő	9,19	210,03	699,92	919,14
Összesen	14,35	423,71	1003,27	1441,1776

15. Táblázat

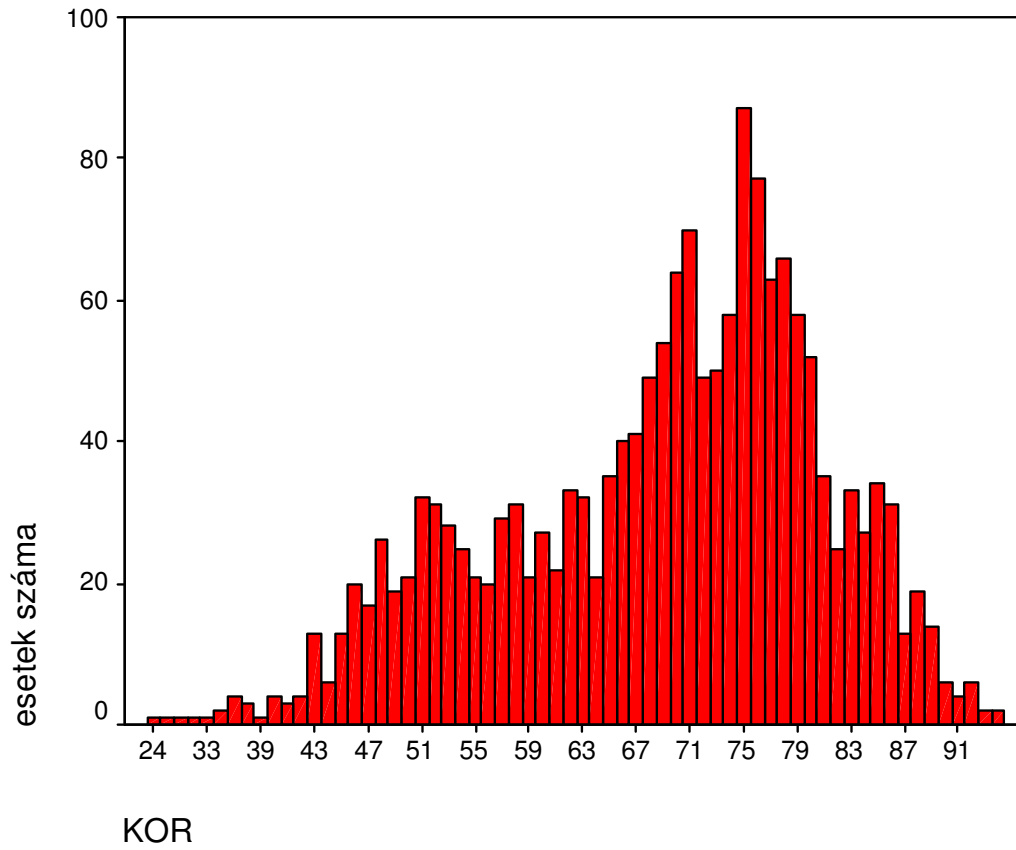
RA és OA szövődmények - finanszírozás

Nem/Kor	OEP finanszírozás összege / millió Ft.			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	0,4	17	24	41,4
Nő	07	17	67	84,7
Összesen	1,1	34	91	126,1

A betegek életkor szerinti megoszlása az 55. ábrán látható.

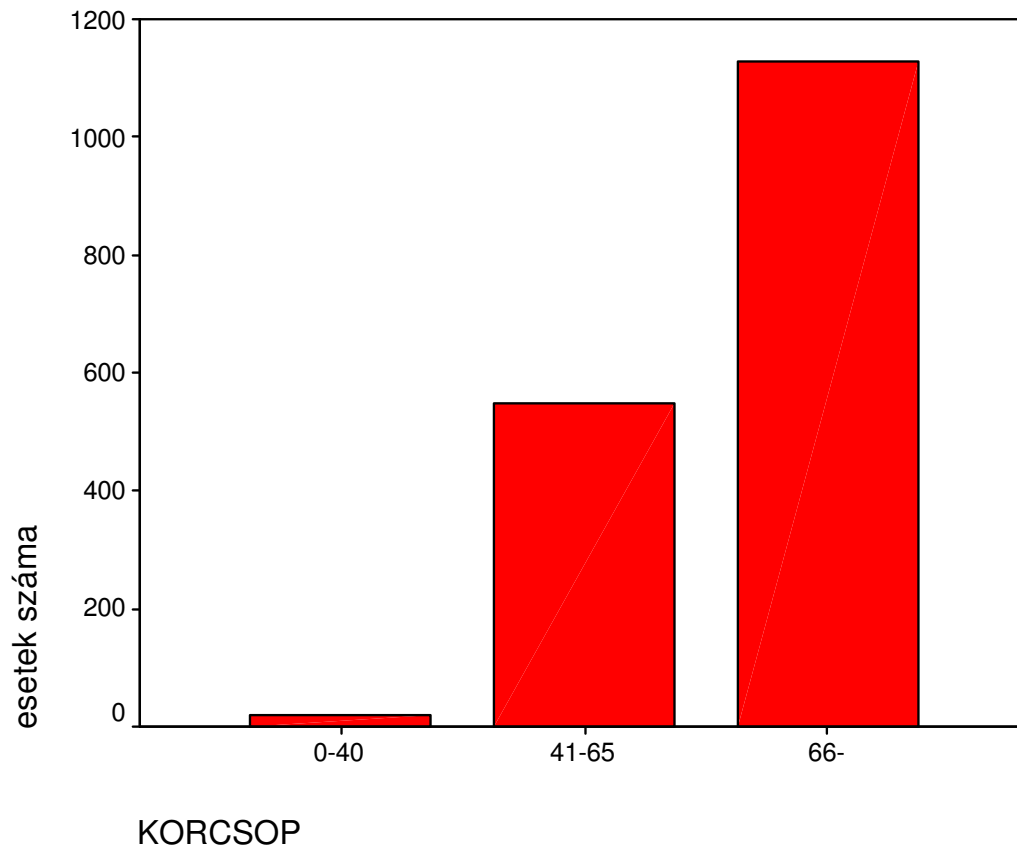
55. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei; a betegek kor szerinti megoszlása



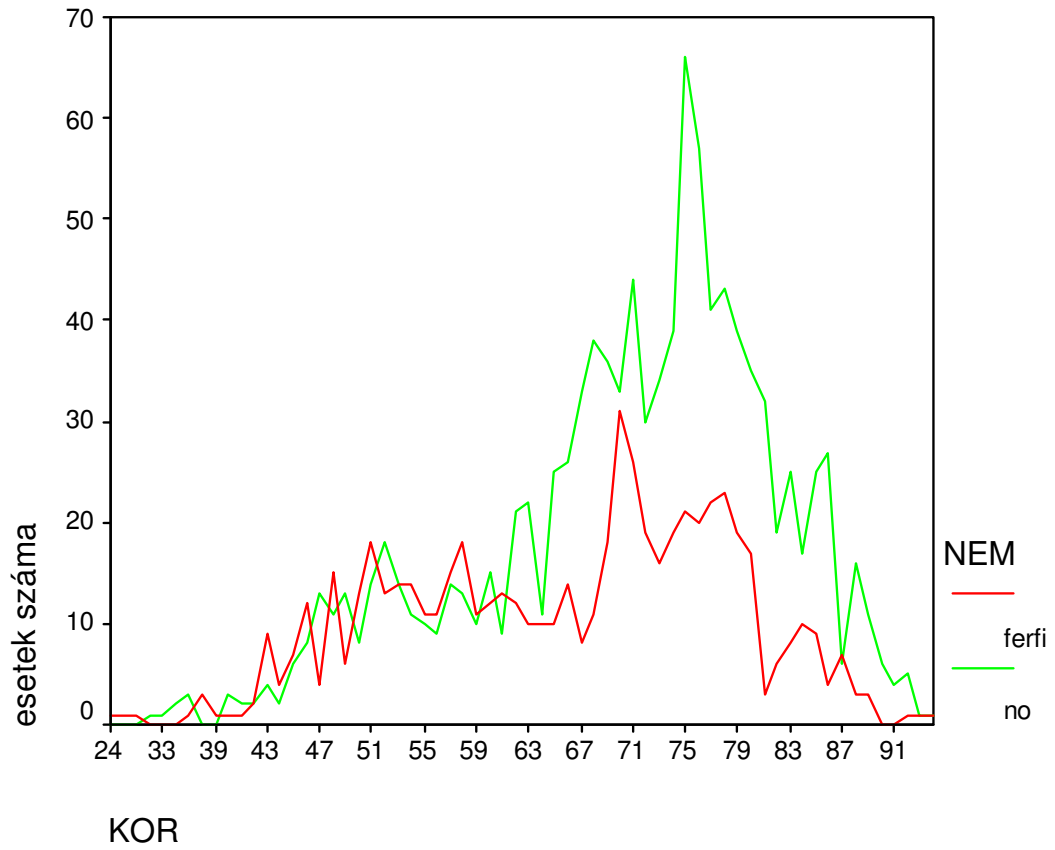
56. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei; a betegek kor szerinti megoszlása



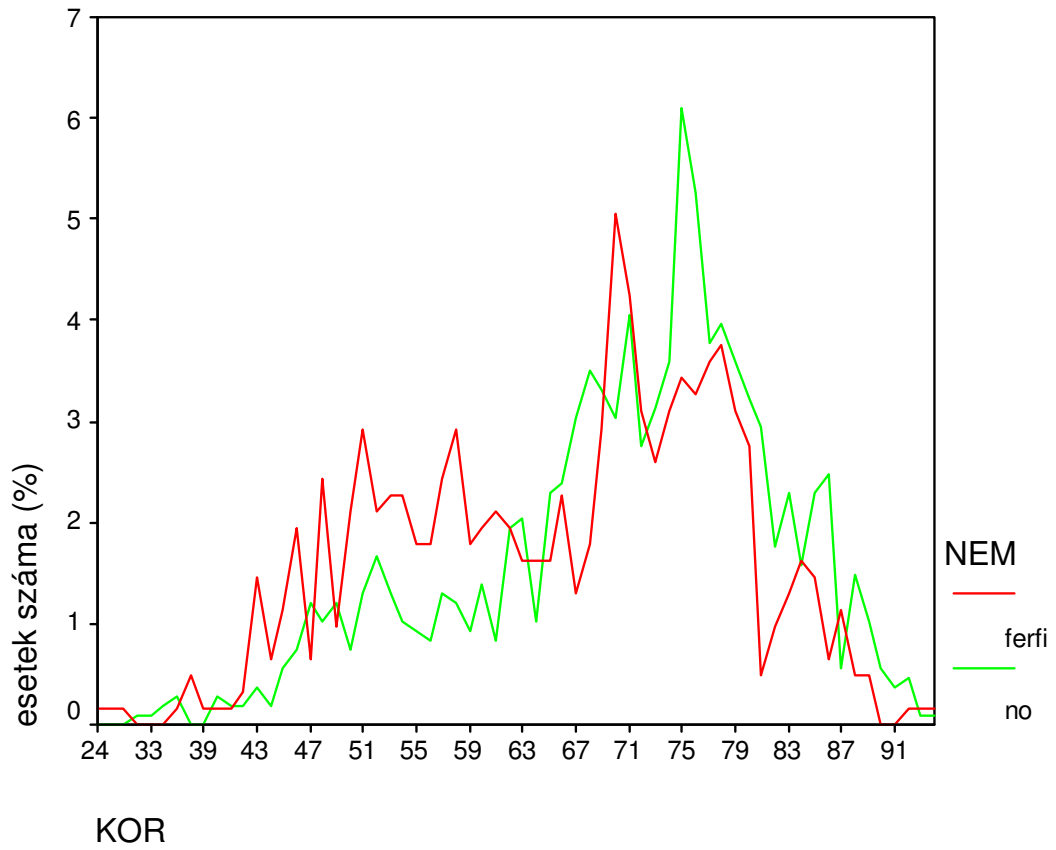
57. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei; a betegek nemek szerinti megoszlása



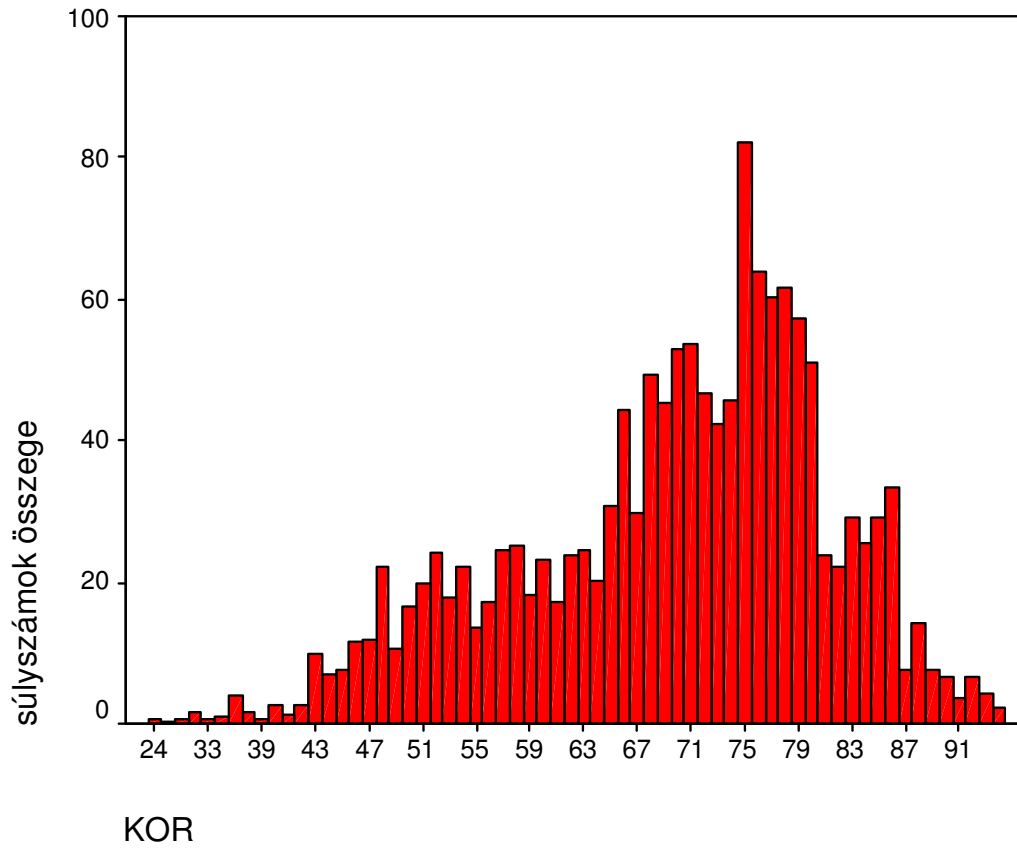
58. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei; a betegek nem szerinti százalékos megoszlása



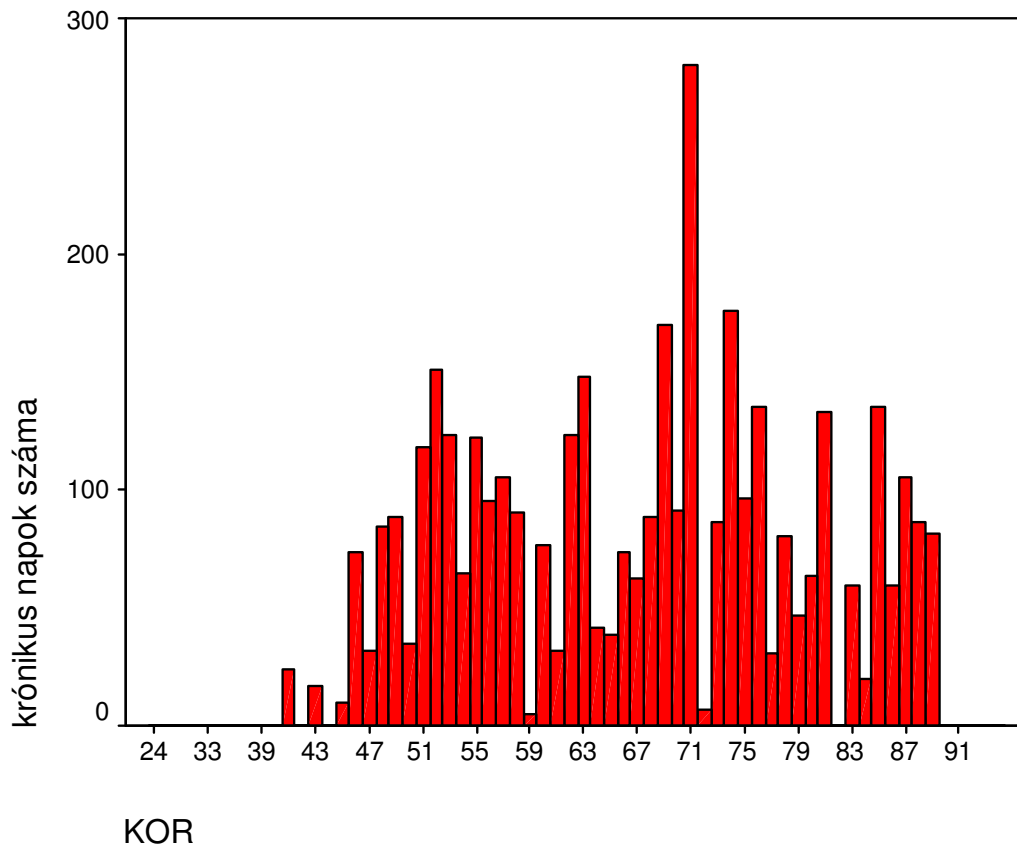
59. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei; a súlyszámok kor szerinti megoszlása



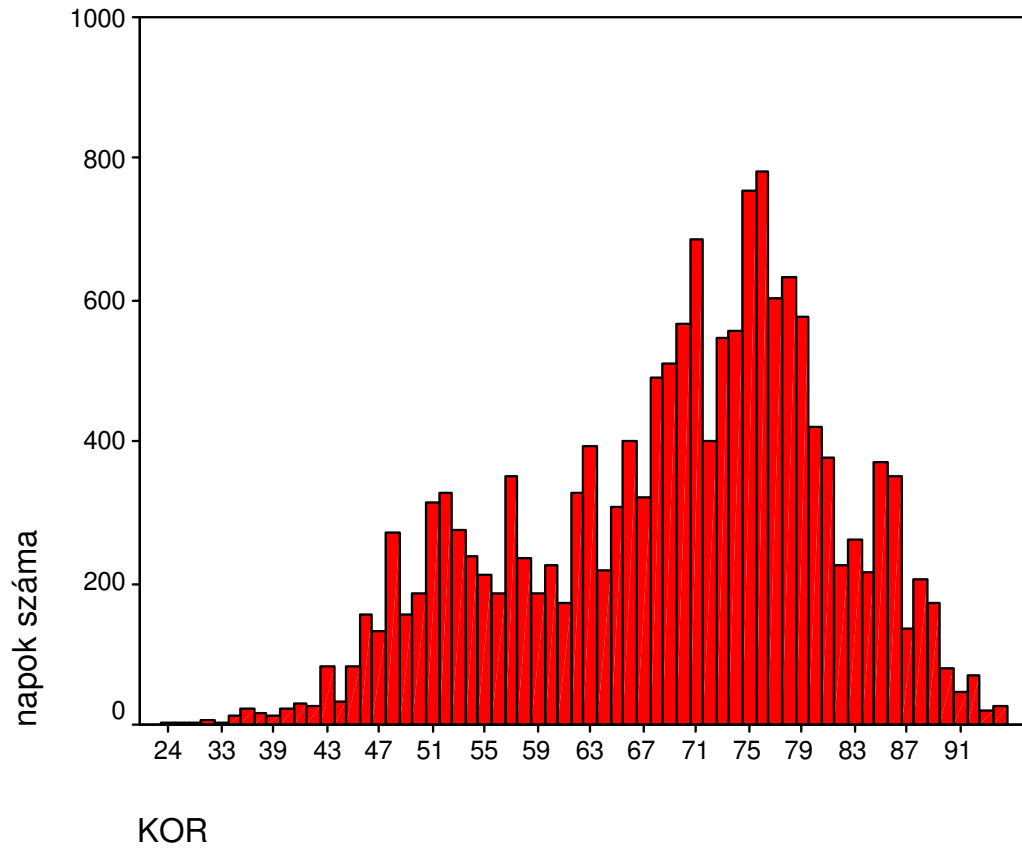
60. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei; a krónikus ápolási napok kor szerinti megoszlása



61. ábra

Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25, K26, K27, K 92 miatti hospitalizációs esetei; az ápolási napok kor szerinti megoszlása



8.4.2. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K25 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 558 esetben kerültek betegek osteoarthritisben (BNO M15-M19) és rheumatoid arthritisben (BNO M05-M06) szenvedő betegek BNO K25 megbetegedés miatt kórházi felvételre (ez a BNO ápolási fődiagnózisként vagy felvételi diagnózissal szerepeltek) magyarországi kórházakba. Az esetek közül 194 férfi és 364 nő volt.

A esetek legnagyobb részében a kezelés 1 osztályon történt (kórházon belüli áthelyezés 79 esetben, kórházon kívüli áthelyezés 16 esetben történt). A kórházi kezelés során 25 (4,5%) beteg halt meg.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként és ápolási fődiagnózisként előfordulhattak – a cél az aktív, kezelést igénylő hospitalizált esetek számának és a finanszírozási vonzatnak a megismerése volt.

A betegek 65%-a nő volt. A betegek átlagos életkora 70 év a medián 72 év, a módusz 76 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 64 év; az 50 percentilis értéke: 72 év; a 75 percentilis értéke: 78 év volt.

Az 558 felvételi esetre jutó súlyszám értéke 476,13609, amelynek a költségvonzata 43,2 millió Ft. volt.

8.4.3. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K26 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 601 esetben kerültek betegek osteoarthritisben (BNO M15-M19) és rheumatoid arthritisben (BNO M05-M06) szenvedő betegek BNO K26 megbetegedés miatt kórházi felvételre (ez a BNO ápolási fődiagnózisként vagy felvételi diagnózissal szerepeltek) magyarországi kórházakba. Az esetek közül 227 férfi és 374 nő volt.

A esetek legnagyobb részében a kezelés 1 osztályon történt (kórházon belüli áthelyezés 70 esetben, kórházon kívüli áthelyezés 12 esetben történt). A kórházi kezelés során 19 (3,2%) beteg halt meg.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként és ápolási fődiagnózisként előfordulhattak – a cél az aktív, kezelést igénylő hospitalizált esetek számának és a finanszírozási vonzatnak a megismerése volt.

A betegek 63%-a nő volt. A betegek átlagos életkora 66 év a medián 69 év, a módusz 70 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 55 év; az 50 percentilis értéke: 69 év; a 75 percentilis értéke: 76 év volt.

A 601 felvételi esetre jutó súlyszám értéke 495,43524, amelynek a költségvonzata 39,6 millió Ft. volt.

16. Táblázat

RA és OA K26 szövődmény – korcsoport szerinti megoszlása

Nem/Kor	Esetszám			
	0-40 év	41-65 év	66- év	Összesen
Férfi	4	120	103	227
Nő	6	129	239	374
Összesen	10	249	342	601

17. Táblázat

RA és OA K26 szövődmény – súlyszám szerinti megoszlása

Nem/Kor	Súlyszámok összege			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	1,19	88,87	96,54	186,6
Nő	6,06	89,05	212,8	307,91
Összesen	7,25	177,92	309,34	494,51

18. Táblázat

RA és OA K26 szövődmény – finanszírozás szerinti megoszlása

Nem/Kor	OEP finanszírozás összege / millió Ft.			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	0,09	7	8	15,1
Nő	0,48	7	17	24,5
Összesen	0,6	14	25	39,6

8.4.4. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K27 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 82 esetben kerültek betegek osteoarthritisben (BNO M15-M19) és rheumatoid arthritisben (BNO M05-M06) szenvedő betegek BNO K27 megbetegedés miatt kórházi felvételre (ez a BNO ápolási fődiagnózisként vagy felvételi diagnózissal szerepeltek) magyarországi kórházakba.

Az esetek közül 32 férfi és 50 nő volt. A esetek legnagyobb részében a kezelés 1 osztályon történt (kórházon belüli áthelyezés 5 esetben, kórházon kívüli áthelyezés 2 esetben történt). A kórházi kezelés során nem halt meg beteg.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként és ápolási fődiagnózisként előfordulhattak – a cél az aktív, kezelést igénylő hospitalizált esetek számának és a finanszírozási vonzatnak a megismerése volt.

A betegek 61%-a nő volt. A betegek átlagos életkora 67 év a medián 68 év, a módusz 51 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 55 év; az 50 percentilis értéke: 68 év; a 75 percentilis értéke: 77 év volt.

A 82 felvételi esetre jutó súlyszám értéke 23,921760, amelynek a költségvonzata 5,9 millió Ft. volt.

8.4.5. Az osteoarthritis és rheumatoid arthritis megbetegedésben szenvedő betegek BNO K92 miatti hospitalizációs esetei 1999-2001

1999-2001-ben, a 3 év során 573 esetben kerültek betegek osteoarthritisben (BNO M15-M19) és rheumatoid arthritisben (BNO M05-M06) szenvedő betegek BNO K92 megbetegedés miatt kórházi felvételre (ez a BNO ápolási fődiagnózisként vagy felvételi diagnózissal szerepeltek) magyarországi kórházakba.

Az esetek közül 201 férfi és 372 nő volt. A esetek legnagyobb részében a kezelés 1 osztályon történt (kórházon belüli áthelyezés 77 esetben, kórházon kívüli áthelyezés 18 esetben történt). A kórházi kezelés során 44 (7,7%) beteg halt meg.

A vizsgált BNO kódok felvételi diagnózisként és ápolási fődiagnózisként előfordulhattak – a cél az aktív, kezelést igénylő hospitalizált esetek számának és a finanszírozási vonzatnak a megismerése volt.

A betegek 65%-a nő volt. A betegek átlagos életkora 71 év a medián 73 év, a módusz 75 év volt. Az életkor 25 percentilis értéke: 65 év; az 50 percentilis értéke: 73 év; a 75 percentilis értéke: 79 év volt.

Az 573 felvételi esetre jutó súlyszám értéke 562,66513, amelynek a költségvonzata 37,4 millió Ft. volt.

19. Táblázat

RA és OA K92 szövődmény – korcsoport szerinti megoszlása

Nem/Kor	Esetszám			
	0-40 év	41-65 év	66- év	Összesen
Férfi	3	71	127	201
Nő	4	68	372	372
Összesen	7	139	499	573

20. Táblázat

RA és OA K92 szövődmény – súlyszám szerinti megoszlása

Nem/Kor	Súlyszámok összege			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	1,67	68,94	124,43	195,04
Nő	3,45	67,12	203,1	273,67
Összesen	5,12	136,06	327,53	468,71

21. Táblázat

RA és OA K92 szövődmény – finanszírozás szerinti megoszlása

Nem/Kor	OEP finanszírozás összege / millió Ft.			
	0-40	41-65	66-	Összesen
Férfi	0,1	6	10	16,1
Nő	0,3	5	16	21,3
Összesen	0,4	11	26	37,4

9. Kórházi finanszírozás, 1999-2001

A tanulmány írása során az 1999-2001 közötti súlyszám/Ft. értéket vettük figyelembe, amelyet a 22. Táblázaton tüntettünk fel.

22. Táblázat

Kórházi finanszírozás időbeli megoszlása

Időszak	Finanszírozás /súlyszám	Időszak	Finanszírozás /súlyszám
1999 január 01 - március 31	68 500 Ft.	2001 április 1 – június 31	90 000 Ft.
1999 április 01 – 2000 szeptember 31	75 500	2001 július 1 – október 31	95 000 Ft.
2000 október 1 – 2001 március 31	81 000 Ft.	2001 november 1 – december 31	100 000 Ft.

10. Megbeszélés, konklúzió

A vizsgálat főbb eredményei a 23. Táblázaton kerültek összefoglalásra. Az OA és RA megbetegedések igénybevételi adatok alapján becsült száma hazánkban megfelel a nemzetközileg publikált prevalencia adatok alsó sávjának. A vizsgálat eredménye validitásának értékelésékor a szakorvosok véleménye alapján feltételezzük, hogy az aktív OA és RA betegek a vizsgálat 3 éves 'időablakjában' észlelésre kerülnek. Azok, akik a vizsgálat 3 éve alatt egyszer sem kerültek észlelésre, lehetnek OA és RA betegek, de az egészségügyi szolgáltatásokat nem veszik igénybe és így a finanszírozó (OEP) számára nagy valószínűséggel ezek a betegek nem kerülnek pénzbe.

A hazai adatok alapján úgy tűnik, hogy a nők az OA és RA megbetegedés miatt jelentősen nagyobb mértékben veszik igénybe az egészségügy szolgáltatásait (ezek a betegségek gyakoribbak nők között), arányuk a nemzetközi szakirodalomban jelzett arányt hazánkban igen jelentősen meghaladja. Az eltérésnek számos oka lehet (születéskor várható átlagos élettartam eltérése, eltérő viselkedési minták és más okok) amelyeket célszerű megvizsgálni, hiszen például napjainkban a férfiak életkilátásai és évről évre jelentősen javulnak így elképzelhető, hogy a férfiak élettartam növekedésével jelentős mennyiségű új OA és RA férfi beteg fogadására kell a magyar egészségügynek felkészülnie.

A gasztrointesztinális szövődmények száma hazánkban a nemzetközi szakirodalomhoz viszonyítva alacsonynak tűnik – itt azonban meg kell jegyeznünk, hogy az adatok a hospitalizált populációra vonatkoznak.

A valós adatokat a nemzetközileg publikált eredmények alapján kísérelhetjük meg becsülni.

23. Táblázat

Osteoarthritis (OA) és Rheumatoid arthritis (RA) becsült magyarországi morbiditása a kórházi és a járóbeteg igénybevételi adatok alapján

Osteoarthritis és Rheumatoid arthritis	Betegek száma¹ Kórház 1999-2001	Nők Kor	Betegek száma Járóbetegellátás 1999-2001	Hazai becsült betegek száma
Osteoarthritis (OA) (BNO M15-M19)	165 061	84% 63	1 784 308 (2001-ben)	1,5-2 millió
Rheumatoid Arthritis (RA) (BNO M05-M06)	17 345	90% 60	48 614 (1999-2000)	50 ezer
OA és RA együtt	178 162	85% 63	nem vizsgáltuk	nem vizsgáltuk
Gyomorfekély (BNO K25)”,	2090	84% 66	nem vizsgáltuk	?
Nyombélfekély (BNO K26)”,	2415	81% 62	nem vizsgáltuk	?
Peptikus fekély, nem jelzett helyen (BNO K27)	351	83% 64	nem vizsgáltuk	?
Az emésztőrendszer egyéb betegségei (BNO K92)	908	83% 71	nem vizsgáltuk	?
Szövődmények összesen (BNO K25, K26, K27, K92)	5764		nem vizsgáltuk	?

¹ A keresés ugyan 3 évre vonatkozik, DE egy beteg akkor is csak egyszer szerepel ebben a statisztikában, ha a 3 év alatt többször is kórházba került.

MacDonald (2000) eredménye azt tükrözte, hogy a gasztroduodenális fekély aránya az NSAID használók körében 21,7% volt, míg az NSAID-t nem használók körében ez az arány 12,3%. Perforáló és a vérző peptikus fekély miatti halálozás az NSAID használók körében 5,6%. Az NSAID okozta hozzáadott halálozás 3%-os mert az NSAID-t nem használók körében ezen halálozás 2,6%-os. Az átlagpopulációban az alsó GI szakasz perforációja és vérzése 17 eset / 100 000 lakos, az NSAID szedők esetén ez 2,5-szeresére (MacDonald, 2000)

Ennek alapján feltételezhető, hogy hazánkban is a 100 000 NSAID-t szedő lakosra:

- 9400 NSAID miatt kialakuló gasztroduodenális fekélyvel és
- 3000 NSAID miatti halálzással kell számolnunk.

Ebből az alsó GI szakaszra 100 000 lakosonként 25,5 perforáció és vérzés esik, amelynek a mortalitása igen magas.

Marshall, Pellissier, Attard (1995) eredményei azt mutatják, hogy az NSAID-t szedők 2-4%-ánál alakul ki évente súlyos gasztrointesztinális PUB - perforáció, fekély (ulcus) és vérzés (bleeding) - komplikáció. Ez azt jelenti, hogy feltehetően 100 000 NSAID szedő esetén évente 2000-4000 beteg esetén kell számítanunk erre a súlyos mellékhatásra.

Az egyes tanulmányok által közölt GI mellékhatás és halálozás értékek nagy szórást mutatnak. Az alacsony értékeket közlő Németországban például, az NSAID szedése évente 2200 halálesetet okoz és közel 11 000 hospitalizáció következik be az NSAID szedése miatt. (Bolten, Lang, Wagner et al. 1999) Más szerzők 100 000 NSAID-t szedő lakosra vetítve közölnek ugyanekkora vagy nagyobb értéket.

Hazánkban ennek alapján feltételezhető, hogy az NSAID-k szedése miatt bekövetkező halálozás néhány száztól néhány ezerig terjedhet évente. A súlyos és kevésbé súlyos GI mellékhatások száma pedig a néhány ezertől, néhány tízezer föig terjedhet hazánkban. A GYÓGYINFOK adatai az alacsonyabb becslést támasztják alá, a BNO K25, K26, K27, K92 mellékhatások felvételi diagnózisként illetve ápolási fődiagnózisként a vizsgált

időszak alatt 5764 esetben fordultak elő. Ez persze nem jelenti azt, hogy a valóságban is ez a szám tekinthető irányadó értéknek, a validitás meghatározása azonban adatgyűjtésen alapuló vizsgálatot igényel.

Ezeknek a számoknak az alapján úgy tűnik, hogy az NSAID okozta megbetegedések és halálozások olyan szintűek, amelyek a problémának egyértelműen népegészségügyi jelentőséget adnak. Azt, hogy pontosan mekkora hazánkban az NSAID-t szedő populáció, a jövőben célszerű meghatározni. A szövődmények miatti kórházi felvétel és következményes finanszírozás a 24. Táblázaton került feltüntetésre.

24. Táblázat

OA és RA miatti kórházi felvételek magyarországi kórházakban – a beutalási- illetve ápolási fődiagnózis)

Megbetegedés	Kórház felvétel száma Halálozás	Nők (%) Kor	Finanszírozás millió Ft.
Osteoarthritis (OA)	121 419 143	70% 64	13 483
Rheumatoid arthritis (RA)	21 914 157	83% 58	1693
OA és RA együtt	142 491 298	72% 63	15392
Szövődmények összesen betegek (BNO K25, K26, K27, K 92)	1698 72 (4,2%)	64% 68	126,1
Gyomorfekély (BNO K25)	558 25 (4,5%)	65% 70	(43,2)
Nyombélfekély (BNO K26)	601 19 (3,2%)	63% 66	(39,6)
Peptikus fekély, nem jelzett helyen (BNO K27)	82 0	61% 67	(5,9)
Az emésztőrendszer egyéb betegségei (BNO K92)	573 44 (7,7%)	65% 71év	(37,4)

Mint látható az OA és RA megbetegedés jelentős finanszírozási összegeket emészt fel. A szövődmények kimutatható finanszírozása a dokumentált adatok (Gyógyinfok) szerint a teljes kezelési költség kisebb részét teszik ki.

A kódolási gyakorlat nem megfelelősége is okozhatja ezt az eredményt, amely a nemzetközi szakirodalomban közölt adatokhoz képest alacsony. Persze azt is figyelembe kell venni, hogy egy 7,7%-os kórházi (!) halálozási arányú populációról van szó, ahol a betegek feltehetően hamarabb meghalnak, minthogy jelentős költségtöbbletet okozhatna az ellátásuk. A jövőben célszerű lenne annak a megvizsgálása, hogy ennek a populációnak milyen az otthoni illetve a kórházba kerülés előtti halálozása.

Gazdasági elemzés és összehasonlítás valamint a limitációk – kérdések és validitás

A vizsgálat során az elemzés a BNO kódok alapján történt. A betegszám meghatározása ennek alapján volt lehetséges. A kórházi esetszám és az OEP költségek kalkulálása esetén a BNO kódok alapján képzett HBCS-ket vettük alapul.

Az eljárás során két metodikai probléma is felmerül:

- A finanszírozást részben befolyásolhatja a kódolás technikáját (RA és OA esetek megbízhatósága, illetve a GI mellékhatások). Azonban a GYÓGYINFOK adatbázisa az, ami rutinszerűen rendelkezésre áll, más adatbázis (pl. szakmai regiszter) hazánkban nem létezik, így az elemzések kiindulópontjaként ez az adatbázis veendő figyelembe.
- A GYÓGYINFOK a HBCS finanszírozás során a valós költségeknél több illetve kevesebb visszatérítést is fizethet a kórházaknak – így a HBCS a valós költségektől eltérhet.

Mindkét esetben a GYÓGYINFOK adatokat a helyi, kórházi retrospektív és prospektív adatgyűjtés segítségével célszerű validálni.

Felmerül továbbá az a kérdés is, hogy a kórházi kezelések idejének összevetése az (1) RA+OA szövődménymentes, illetve az (2) RA+OA+szövődményes esetek között megvalósítható-e? Ennek az összehasonlítása lényeges, hiszen a szövődmény fellépése emelheti az átlagos ápolási időt, és annak költségeit is. A GI PUB szövődmények azonban az esetek nagy részében időben később és általában más osztályokon jelentkeznek – ennek a nyomonkövetéséhez a GYÓGYNFOK adatai nem alkalmasak. Ezen információk előállításához a kórházi dokumentáció retrospektív vizsgálata szükséges illetve prospektív vizsgálatok végzése lenne célszerű.

A halálozás elkerülésének gazdasági vonatkozásai

A NSAID szedéssel összefüggő halálozás és megbetegedés terhe népegészségügyi szintű. Ebben a kontextusban célszerű az NSAID halálozás elkerülésének költségeit, más népegészségügyi programok egy halálozásra eső költségeivel összevetni – hiszen megfelelő forrásallokációs döntés előkészítés csak így végezhető.

A népegészségügyi programoknak csak kis részéről állnak rendelkezésre adatok, ezek is eltérő időben és eltérő módszertannal készültek, így csak tájékoztató jellegűek.

Néhány fontos népegészségügyi program gazdasági jellemzői:

- **Szűrővizsgálatok: Prostatarák-szűrés PSA-val**

Haszon: ? / nincs tudományos bizonyíték

Egészségkárosítás: igen, erre van bizonyíték

Költség: 10-15 milliárd Ft./év (Gulácsi, Kovács, 1997)

- **Szűrővizsgálatok: Hormon terápia osteoporosis esetén – csípőcsonttörés prevenció**

Haszon: 1-7%-a a töréseknek, maximum 102-713 törés előzhető meg

Költség: 30-35 milliárd Ft. / év (Gulácsi, Kósa, 1999)

- **Szűrővizsgálatok: Emlőrák-szűrés**

Megmenthető életek: 2100 / 50-64 évesek (100% compliance)

Költség-haszon:

- 4-10 millió Ft/ élet
- 0,2-0,8 millió Ft/életév

Költség 20 évre(5% diszkont): 2600-3700 millió Ft. (Gulácsi, 1999, 2000)

- **Szűrővizsgálatok: Emlőrák-szűrés**

Megmenthető életek: 365-1582 / 45-65 éves korosztály

Költség (5% diszkont)-haszon:

- 5,7 – 17,8 millió Ft/ élet
- 0,3-0,8 millió Ft/életév (Boncz, Sebestyén, Gulácsi et al. 2003 közlés alatt)

- **Szűrővizsgálatok: Emlőrák-szűrés**

NNS / Number Needed to Screen

- 883 UK (egy elkerülhető haláleset)
- 7088 US (egy elkerülhető haláleset) (Wright, Mueller, 1995)
- 250 Magyarország (egy tumor kiszűrhető legyen)

Költség: 1,4 millió Ft. / egy kiszűrt rák (álpozitivitás is) (Gulácsi, 2002)

- **Szűrővizsgálatok: méhnyakrák-szűrés**

Megmenthető életek: 523-1065 / 10 év

Költség (5% diszkont)-haszon:

- 16,6 – 33,8 millió Ft/ élet
- 0,7-1,5 millió Ft/életév (Boncz, Sebestyén, Pál, et al. 2003)

Ebből is látható, hogy a halálozás elkerülése esetén a költségeket az azonos haszonhoz vezető más eljárásokkal kell egybevetni.

11. Javaslatok

11.1. Hol vagyunk most?

Az OA és az RA betegek esetén a rutinszerűen elérhető hazai (fekvő- és járóbeteg) adatbázisok átvizsgálása után elmondható, hogy:

- **nem ismert pontosan az RA és OA megbetegedések incidenciája és prevalenciája**, hiszen ezeken a területeken országos morbiditási regiszter nem működik. Információin az egészségügy igénybevételei adatait tükrözik, amelyek információkat szolgáltatnak a finanszírozónak az egészségügy igénybevételéről, de ezeknél az adatoknál többre lenne szükség a szakmailag megalapozott előrehaladás érdekében.
- **nem ismertek a gyógyszerfelírási és gyógyszereszedési szokások** (a kettő nem feltétlenül fedi egymást), nem ismerjük azt, hogy mennyire megfelelő az alkalmazott dózis, mennyiben jellemző például az NSAID-k együttládása
- **csak becsülni tudjuk a gyógyszereszedés miatt bekövetkezett GI mellékhatások számát és súlyosságát**, valamint a gyógyszereszedés miatti halálozást. Ezen a téren a nemzetközi és a hazai adatok egymásnak ellentmondani látszanak – a rutinszerűen elérhető hazai adatbázisokban található GI mellékhatások száma jelentősen kisebb a nemzetközi szakirodalomban publikált prevalenciánál. Ennek esetleg a magyarázata az lehet, hogy a GI mellékhatások a gyógyszereszedés kezdete után hetekkel esetleg hónapokkal jelentkeznek. Ezekről az esetekről a reumatológiai osztályos beteg dokumentációban található információk esetlegesek, hiszen ezeket a betegeket más osztályokon esetleg más kórházakban kezelik. Eddigi felméréseink arra utalnak, hogy a GI mellékhatások bekövetkezése esetén az OA és RA alapdiagnózisok nem feltétlenül kerülnek feltüntetésre.
- **nem ismerjük pontosan a GI mellékhatásoknak kitett magas rizikójú betegek célcsoportját**, erre a vizsgálatunk és a nemzetközi szakirodalom alapján becsléseket tudunk tenni. Ennek megfelelően nem tudjuk azt, hogy a magas

rizikójú betegek megfelelő terápiában részesülnek-e annak érdekében, hogy a nemkívánatos GI mellékhatásokat elkerülhessék, illetve ezek bekövetkezési aránya a lehetséges legalacsonyabb legyen.

- **jelenleg nem ismerjük a különböző terápiás stratégiákkal összefüggő életminőség viszonyokat**, holott az hogy a betegnek jelentkeznek-e GI mellékhatásai, ez nem elsősorban gazdasági, hanem életminőség kérdés.
- **nem ismerjük az RA és OA terápia, valamint a GI mellékhatások költségeit**, ezeket is csak becsülni tudjuk. A megbetegedés egyes epizódjai különböző osztályokon, kórházakban, ellátási szinteken illetve különböző kasszában (fekvőbeteg vs. gyógyszerkassza, fekvőbeteg vs. járóbeteg) jelentkeznek. A nem megfelelő terápia megtakarítást jelenhet a gyógyszerkasszában, miközben a fekvőbeteg kasszát az esetlegesen jelentős számú GI mellékhatások jelentősen terhelhetik.

11.2. Teendők

Az Egészségügyi Minisztérium gazdasági vizsgálatokat leíró irányelvében foglalt hatékonysági, költség és költség-hatékonysági vizsgálatok hazai elvégzése céljából (2.sz. Melléklet) 200-300 beteg jól megtervezett 12 hónapos követése már elegendő adatot szolgáltat a következő vizsgálatokhoz.

Ennek érdekében a következőkben a kutatás javasolt fő irányai a következők:

1. Morbiditási vizsgálat

Célszerű a nemzetközi és a hazai adatok validálása 2-3 kórház betegadatai alapján hazánkban. Fel kell tárnai a beteg utakat (kórházon belül és kívül), az OA és RA betegek kórházi- és járóbetegellátás igénybevételét, diagnózisait, illetve a diagnózis felállításának és a terápia monitorozásnak (laboratóriumi, rtg. gasztroszkópiái stb. vizsgálatok) menetét és költségeit.

2. Gyógyszerszedés és gyógyszerdózis

Meg kell vizsgálni az orvosok gyógyszerfelírási és a betegek gyógyszerzedési szokásait (a kettő nem feltétlenül fedi egymást). A szakemberek véleménye szerint igen gyakran előfordul a több NSAID gyógyszer felírása egy betegnek, illetve a betegek is több gyógyszert szednek egyidejűleg. Az NSAID-k egymás hatását nem erősítik, a mellékhatások viszont együttadás esetén jelentősen nőnek.

Ezért kettő vagy több NSAID együttadása kifejezetten ellenjavallt a mellékhatások fokozódása miatt, kivéve Indometacinum kúp RA-ban. Szakértői vélemények szerint, sok szövődmény az NSAID-k együttléséből adódik. A hazai gyógyszerzedési szokások feltárása érdekében célszerű további vizsgálatokat végezni – surveillance.)

Az esetek jelentős részében előfordulhat aluldozírozás - mivel mind az orvos mind a beteg tart a nemkívánatos mellékhatásokról – ebben az esetben azonban az NSAID hatástalan lehet, a mellékhatások azonban továbbra is jelentkeznek.

3. Gyógyszerek együttadása

A költség-hatékonyságot jelentősen befolyásolja a gyógyszerek indokolt vagy indokolatlan együttadása más gyógyszerekkel. Teeling et. al (2003) tapasztalta azt, hogy a 25. Táblázaton feltüntetett gyógyszereket bizonyos valószínűséggel (Odds) adják együtt más gyógyszerekkel az Egyesült Királyságban. A szükségtelen együttadás költség-hatékonyság rontó tényező. Fel kellene tárni a GI mellékhatások prevenciójaként, illetve fennállásuk esetén adott protektív gyógyszerek felírási szokásait is, annak érdekében, hogy tisztább képet alkothassunk min a hatékonyságról, mind a költség-hatékonyságról.

4. GI mellékhatások

Célszerű megvizsgálni, a gyógyszerzedéssel (különböző gyógyszerek együttlésével), a megbetegedés terápiájával kapcsolatba hozható GI szövődményeket (vérzés, fekély, perforáció) és a halálozás.

- vérzés

Lényeges lenne annak ismerete, hogy a betegek GI mellékhatások miatt mennyi vért kaptak. Ez nem csak költség, költség-hatékonysági szempont, hanem a beteg számára rizikótényező is. A GYÓGYINFOK adatai szerint a vizsgálat időszakban Az OA betegek 5316, míg az RA betegek 403 transfúziót kaptak. Az, hogy ez az adat mennyiben felel meg a valóságnak és mi okból részesültek a betegek transfúzióban - nem ismeretes.

- fekély és perforáció

A GYÓGYINFOK adatai azt mutatják, hogy a vizsgált időszakban OA és RA betegek esetén például 289 illetve 63 esetben végeztek gastroscopiát és az OA betegek esetén, például 81 esetben az RA betegek esetén 10 esetben végeztek gyomorfal excíziót.

A kapott adatok és a szakmai vélemények egymásnak ellentmondani látszanak, egy konkrét felmérés keretében célszerű lenne a betegdokumentáció átvizsgálásával pontosabb adatokat nyerni.

5. Költség-számítás

Ha a gyógyszereszedési szokásokat ismerjük, akkor, például a kanadai vizsgálathoz hasonlóan, elvégezhetők a költségszámítások.

Marshall, Pellissier, Attard (2001) által elvégzett költség számítás során a kanadai vizsgálatban alkalmazott, gyakorlati felmérésből származó NSAID mix a következőképpen nézett ki:

- ibuprofen (2400 mg – 54%)
- diclofenac (150 mg – 38%)
- nabumetone (1500 mg – 8%)

az alternatív stratégia:

- rofecoxib amely a gyakorlatban 24,7mg adagban szerepelt a felmérés szerint. Ez volt a kanadai vizsgálatban a gyógyszer átlagos dózisa. - Marshall, Pellissier, Attard (2001).

Ennek megfelelően az NSAID rofecoxibbal való helyettesítésének inkrementális költsége naponta 0,07 dollárcentnek bizonyult. Ennek az értéknek az ismerete hazánkban is indokolt.

25. Táblázat

Más gyógyszerrel történő együttadás

Gyógyszerek	Odds ratio	95% CI
Diclofenac	1,0	
Celecoxib	1,48	1,20 – 1,82
Rofecoxib	1,52	1,31 – 1,776
Nimesulide	1,52	1,39 – 1,64
Mafenamid acid	0,9	0,83 – 0,98
Naproxen	1,13	0,98 – 1,30

6. Árnyékarak és ekvivalens dózisok meghatározása

A 26. Táblázaton tüntettük fel a legfontosabb megismerendő tényezőket. A korrekt költséghatékonysági elemzés elvégzéséhez ezekre az értékekre szükség van. Az éves gyógyszerköltségek - NSAID-k vs. rofecoxib – meghatározása során nem elég a dobozon levő árak összehasonlítása, az árnyékarak ismerete szükséges.

26. Táblázat

Árnyékár-szorók és ekvivalens dózisok

Gyógyszerek	MS 2000	MS 2001	Ekvivalens dózis	Árnyék - költség szorzó	Ár dobozon	Ár Árnyék költség Szorzóval
Diclofenac	44,6%	40,8%	25 mg rofecoxib = 3x50 mg diclofenac	1,47- 1,71		
Nimesulide	11,7%	10,0%		1,36- 1,44		
Meloxicam	7,4%	9,2%				
Naproxen	7,1	7,5	25 rofecoxib = 500 mg naproxen 50 rofecoxib = 1000 mg naproxen			

7. Fontos költségadatok megismerés

A költség-hatékonysági vizsgálatához ismernünk kell az alapvető költség adatokat, illetve azt hogy a betegek milyen mértékben 'fogyasztják' ezeket a szolgáltatásokat.

Pillanatnyilag nem ismerjük a gyógyszerfelírási, együttadási és dozírozási szokásokat ezért a táblázat kitöltése nehézségekbe ütközik.

26. Táblázat

Gyógyszer költségek és mellékhatások (GI) költségei	Költség	Esetszám
Napi gyógyszer költségek		
Nem szelektív NSAID / nap		
Rofecoxib / nap		
Gasztroprofilaxisis terápia / nap		
Omeprazole / nap		
PPIs/H2 / nap		
A betegek kórházi kezelése		
PUB sebészeti kezelése		
PUB nem-sebészeti kezelés		
Járóbeteg költségek		
Járóbeteg vizit		
Teljes vérkép		
Radiológiai vizsgálat (két irányú hasfelvétel)		
Endoszkópia		
Endoszkópia biopsziával		
H. Pylori teszt		

8. Életminőség

Az alkalmazott terápia okozta valós egészségnyereség megítélésére nem elég az élethossznövekedés vagy a szövödmények (pl. GI mellékhatások) figyelembe vétele, hanem a beteg életminőségére gyakorolt hatás vizsgálata is szükséges. Számos betegségspecifikus és általános kérdőív ismert, hazánkban is több validált kérdőív áll rendelkezésre.

Osteoarthritisben elterjedt a fájdalom, az ízületi merevség és a funkció méréséhez, a Western Ontario and McMaster (WOMAC) kérdőív. (Bellamy, Buchanan, Goldsmith, et al. 1988) Rheumatoid arthritisben a Health Assessment Questionnaire (HAQ) funkcionális kérdőívnek bizonyítottan prognosztikus ereje is van és a javulás objektív követésére is használatos, de életminőség mérő kérdőív is validálásra került (Rheumatoid Arthritis Quality of Life, RAQOL). Általános életminőség mérő kérdőívek különböző betegségek összehasonlítására is alkalmasak, költség-hasznossági vizsgálatokban elterjedtek.

12. Összefoglalás

A tanulmányban felvetett legfontosabb kérdések a következők voltak:

- Hatásos-e a gyógyszer?

A szakirodalom alapján elmondható, hogy a rofecoxib hatásossága igen jó minőségű tudományos bizonyítékokkal alátámasztott.

- Mi a haszon és mekkora a haszon?

A rofecoxib szignifikánsan csökkenti valamennyi gasztrointesztinális végpont (perforáció, fekély, gyomorvérzés) előfordulását. A gasztrointesztinális szövődményes esetek bekövetkezési aránya naproxenhoz viszonyítva 2,1 és 4,5 / 100 beteg-év volt, az RR 0,46 (95% CI 0,33-0,64). A rofecoxib csoportban a prevencióként használatos H₂ inhibitor, prosztaglandin analóg és proton pumpa inhibitor használat szignifikánsan kisebb volt, mint a naproxen csoportban (11,2% vs. 14,5%, RR 0,77 CI 0,68-0,87) (Bombardier, Laine, Reicin et al. 2000; Reicin, 2001; Laine, Bombardier, Ramey et al., 2001) A hatástalanság illetve mellékhatások miatt a rofecoxib csoportban és az NSAID csoportban a betegek egyaránt 29%-a hagyta abba a terápiát. Azonban a gasztrointesztinális mellékhatások miatt a rofecoxib csoportban a betegek 7,8%-a míg az egyéb NSAID csoportban a betegek 10,6%-a hagyta abba a terápiát. (Bombardier, 2002)

- Hány beteget érint?

Hazánkban az 1,5-2 millióra tehető OA és RA populáció közül több mint 86 ezer beteg 66 éven felüli és több mint 100 ezer beteg 60 éven felüli. Ezek a betegek életkoruk alapján is a cél-populációba tartoznak. A magas rizikójú betegek számát jelenleg pontosan nem ismerjük, szakértői becslések alapján számukat minimálisan 300 – 400 ezer főre tesszük. A célcsoport pontos meghatározásához egy kisebb követéses vizsgálat alapján nyerhető adatok extrapolációja megfelelőnek látszik.

- Költség-hatékony-e a gyógyszer?

A nemzetközi szakirodalom szerint a gyógyszer költség-hatékony-sága igen kedvező, az inkrementális költség is igen jó. Ennek alapján finanszírozása megoldott és a gyógyszer térnyerése igen gyors.

- Fontos-e az adott gyógyszer, van-e szükség rá?

Jelenleg a coxibok – köztük a rofecoxib – terápiával kerülhetők el az NSAID-k által okozott nemkívánt szövődmények a legnagyobb mértékben. Ezek a gyógyszerek jelenleg más gyógyszerekkel nem helyettesíthetők.

- Lehet-e az adott terápia biztosítása az egyén feladata?

A gyógyszer a viszonylag magas ára és az NSAID-k népegészségügyi jelentősége (NSAID-k okozta halálozás) miatt csak akkor tudja széles körben kifejteni hatását, ha finanszírozási támogatásban részesül.

Ezen a téren további vizsgálatok szükségesek, annak érdekében, hogy a költségek az elfogadható szinten maradjanak. Célszerű a diagnosztika és a terápia menetét pontosan feltárni hazánkban, hiszen sok a bizonytalanság. A rendelkezések szerint például, proton pumpa inhibitor kedvezményes (90%) felírásához szakorvosi javaslat kell, aki rizikótényezők esetén javasolhatja. Nincs definiálva azonban az, hogy gastroscopiát milyen gyakran kell ismételni – elfogadható-e például egy 15 évvel ezelőtti lelet? (Fénymásolat a régi leletről pedig nem előírás.) A jelenlegi, részben megszorító, részben kikapukat hagyó rendszer átláthatatlan, és nagy valószínűséggel pazarlásra ösztönöz.

Irodalom

Amstrong CP, Blower AL, Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. Gut .1987;28:527-532

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

Bandolier NSAIDs and adverse effects,

www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/nsae/nsae.html

Bandolier Cox-2 roundup www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band75/b75-2.html

Bálin G, Gergely P, Rheumatoid arthritis in: Klinikai immunológia, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2002.

Bellamy N, Buchanan WW, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient-relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee J Rheumatol 1988;15:1833-1840

Belknap S, Review: studies on the cardiovascular effects of selective COX-2 inhibitors show results, Evidence Based medicine 2002;7:2:49

Bolten WW, Lang B, Wagner AV et al. Kosequenzen und kosten der NSA-Gastropathie in Deutschland, Akt Rheumatol 1999;24:127-134

Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastro intestinal toxicity of rofecoxib and naproxen with patients with rheumatoid arthritis, N Engl J Med 2000;343:1520-1528)

Bombardier C, An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs, Am J Cardiol, 2002;89(suppl):3D-9D

Brandt KD, Non-surgical management of osteoarthritis with an emphasis on non-pharmacologic measures, Arch Fam Med, 1995;4:1057-1064

Champion G, Feng PH, Azuma T et al. NSAID-induced gastrointestinal damage: epidemiology, risk and prevention with an evaluation of the role of misoprostol: an Asian-Pacific perspective and consensus, *Drugs* 1997;53:6-19

Chevat C, Pena BM, Al MJ et al. Healthcare resources utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity; a multinational perspective, *Pharmacoeconomics*, 2001;19:Suppl:1:17-32

Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association, A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 1965;8:302-334

Cushnaghan J, McCarty C, Dieppe P, Taping the patella medially: a new treatment for osteoarthritis of the knee-joint, *BMJ* 1994;308:753-755

Das A, Hammad TA Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulphate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage* 2000

Emrey P, Foster W, Suarez-Almazor M (2002) Rheumatoid arthritis, 1253-1266, in: *Best Clinical Evidence*, BMJ Publishing Group, Oxford, 2002

Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in RA. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-735.

Garner S, Fidan D, Frankish R Rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis (Cochrane Review) in: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002

Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Towheed T, Wells G, Tugwell P. Rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

Geba GP, Lisse JR, Polis AB, et al. Gastrointestinal tolerability in primary care patients treated with naproxen or rofecoxib for osteoarthritis: the ADVANTAGE trial, European League Against Rheumatism 2001

Geba GP, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee, JAMA, 2002;287:64-71

Goldstein jL, Eisen G, Bensen W, et al. SUCCESS in osteoarthritis (OA) trial: celecoxib significantly reduces the risk of upper gastrointestinal (UGI) hospitalisations compared to diclofenac and naproxen in 13274 randomised patients with OA, European League Against Rheumatism 2001

Gotzche PC, Patients' preference in indomethacin trials: an overview, Lancet 1989;88-91

Gotzche PC, Meta-analysis of NSAIDs: contribution of drugs, doses, trial designs and meta-analytic techniques, Scand J Rheumatol 1993;22:255-260

Gotzche P Non-steroidal anti-inflammatory drugs, 1203 - 1211, in: The Best Clinical Evidence, BMJ Publishing Grup, Oxford, 2002

Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Juvenile Chronic Arthritis. <http://www.ampainsoc.org/whatsnew/031502.htm>.

Gulácsi L, Az emlőrákszűrés lehetséges haszna és költsége hazánkban; hatékonyság és eredményesség, Egészségügyi Gazdasági Szemle, 1999;37,3,279-299

Gulácsi L, Kósa Zs A csípőcsonttörések megelőzésére végzett csontsűrűség mérés és terápia hatékonysága, Egészségügyi Gazdasági Szemle, 1999;37, 2, 154-171

Gulácsi L Az emlőrákszűrés lehetséges haszna; hatékonyság és eredményesség, Nővér, 1999;12, 1, 3-6

Gulácsi L, Kovács A A prosztataspecifikus antigén (PSA) teszt használata a prosztatatarák korai felismerése céljából (Irányelvjavaslat), Egészségügyi Gazdasági Szemle, 1999;35, 4, 374-380

Gulácsi L, Kovács A, Költséghatékonyság: PSA szűrés, Egészségügyi Gazdasági Szemle, 1997,35, 4, 381-387

Herold G. Belgyógyászat (a magyar kiad. főszerk.: Dr. Romsics László) B+V (medical and technical) Lap- és Könyvkiadó Kft. , 2001; p:552-558

Hawkey CJ, Karrasch JA, Szcsepanski L et al. Omeprazole compared with nonsteroidal antiinflammatory drugs, Omeprasole versus misoprostol for NSAID-induced ulcer management (OMNIUM) study group, N Engl J Med 1998;338:727-734

Herings RMC, Kungel OH, An epidemiological approach to assess the economic burden of NSAID-induced gastrointestinal events in The Netherlands, Pharmacoeconomics, 2001;19:6:655-665

Hawkey C, Laine L, Simon T et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastrointestinal mucosa of patients with osteoarthritis, Arthritis & Rheumatism, 2000;43:2:370-377

Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis, Part 1. Osteoarthritis of the hip, American College of Rheumatology, Arthritis Rheum 1995;38:11:1535-1540

HunscheE, Chancellor JVM, Bruce N, The burden of arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory treatment; a European literature review, Pharmacoeconomics, 2001;19:Suppl 1,1-15

Huskisson EC, Woolf DL, Balme HW, et al. Four new anti-inflammatory drugs: responses and variations, BMJ;1976:1048-1049

Jávor A, Sonkodi B, Maróth G et al. (szerk.) „EGÉSZSÉG ÉVTIZEDÉNEK JOHAN BÉLA NEMZETI PROGRAMJA”

Katz WA, Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain, *Cleveland Clinical Journal of Medicine*, 2001;69 (Supplement 1):SI-65-SI75)

Kirkkley A, Websterboagert S, Litchfield R, The effect of bracing on varus gonarthrosis *J Bone Joint Surg* 1999;91:539-548

Konstam MA, Weir MR, Reicin A Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib, *Circulation* 2001;104:2280-2288

Laine L, Bombardier C, Ramey DR et al., Less use of gastrointestinal (GI) protective agents and GI related procedures with rofecoxib vs naproxen in the VIGOR (VIOXX GI Outcomes Research) study *European League Against Rheumatism* 2001)

La Mantia K, Marks R, The efficacy of aerobic exercises for treating osteoarthritis of the knee *NZ J Physioter* 1995;23:23-30.

Langman MJ, Jensen DM, Watson DG et al., Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs, *JAMA*1999;282:1929-1933

László A, A nem szteroid gyulladáscsökkentők okozta gastropathia profilaxisa és terápiája, *Orvosi Hetilap*, 2002;143:27:1643-1648

Leffer CT, Philippi AF, Leffler SG et al., Glucosamine, chondroitin and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil. Med* 1999;164:85-91

Lema MJ, Emerging options with coxib therapy, *Cleveland Clinical Journal of Medicine*, 2001;69 (Supplement 1):SI-76-SI84)

MacDonald TM, Epidemiology and pharmaco-economic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity, *Rheumatology*, 2000;39(Supplement):13-20

Maetzel A, Krahn M, Naglie G, The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis CCOHTA, Issue 23, Ottawa, 2002

Mailefert JF, Hurdy C, Baron G et al., Laterally elevated wedged insoles in the treatment of medial knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study, *Osteoarthritis Cartilage*, 2001;9:738-745

Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky DJ, COX inhibitors and thromboregulation, *N Eng J med* 2002;347:13:1025-1026

Marshall JK, Pellissier JM, Incremental cost-effectiveness analysis comparing rofecoxib with nonselective NSAID in osteoarthritis, *Pharmacoeconomics*, 2001;19:10:1039-1049

Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 1894620356. Technology Report No. 2002. 39.

Moore RA, Philips CJ, Cost of NSAID adverse effects to the UK national health service *J Med Econ* 1999;2:45-55

Moore A., The social and economic impact of pain and current pain management coxibs: the 'treatment value position', *Osteoporosis International*, 3rd International Symposium on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, Barcelona, Spain November 9

Moore A, Phillips J, Pelessier M, Kong X Health Economics comparisons of rofecoxib versus conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis in the United Kingdom, *Journal of Medical Economics* 2001, 4, 1-17

Mazieres B, Combe B, Phan A et al., Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study, *J Rheumatol*, 2001;28:173-181

McAlindon, LaValley, Gulin et al., Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis; *JAMA*, 2000;283:1469-1475

McKenna F, Weaver A, Fiechtner JJ, et al. COX-2 specific inhibitors in the management of osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled, randomized, double-blind study, *J Clin Rheumatol* 2001;7:151-159

Matheson AJ, Figgitt DP, Rofecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis, *Drugs* 2001;61:833-865

Moynihan R, Az évi 450 haláleset ellenére az FDA nem korlátozza a paracetamol hozzáférhetőségét, *BMJ*, 2002;325:678

Mukkherjee D, Dissen SE, Topol EJ Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors, *JAMA* 2001;286:954-959

Morreale P, Monopulo R, Galati M et al., Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis *J Rheumatol*, 1996;1385-1391

Mutru O, Laakso M, Koota K. ten year mortality and causes of death in patients with RA. *BMJ* 1985;290:1811-1813

OGYI alkalmazási előírás 17.261/41/2001

Pellissier JM, Strauss WL, Wattson DJ et al. Economic evaluation of rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis, *Clinical Therapeutics*, 2001;23:7:1061-1079

Pellissier JM, Straus WL, Watson DJ et al. Economic evaluation of rofecoxib versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of osteoarthritis, *Clin Ther* 2001;23:7:1061-1079

Puett DW, Griffin MR, Published trials of non-medical and non-invasive therapies for hip and knee oasteoarthritis, *Ann Intern Med* 1995;121:133-140

Raskin JB, White RH, Jaszewski R et al. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers a prospective double-blind multicenter study, *Am J gastroenterol*, 1996;91:223-227

Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B et al. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter randomised controlled trial, *Arthritis Rheum* 1999;42:475-482

Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised placebo controlled clinical trial, *Lancet*, 2001;357:251-256

Reicin A, Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) Merck & Co Inc West Point, PA FDA Arthritis Advisory Committee; 2001

Rindone JP, Hiller D, Collacott E, et al. Randomized controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee, *West J Med* 2000;172:91-94

Rostom A, Wells G, Tugwell P, at al. Prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity, in: *The Cochran Library Issue 4* 2001

Rostom A, Wells G Tugwell P et al., Prevention of NSAID-induced gastrointestinal ulcers (Cochrane Review) *The Cochran Library Issue 3*, 2002

Scott D, Smith C, Lohmander S, Osteoarthritis 1213-1237, in: *The Best Clinical Evidence*, BMJ Publsiing Grup, Oxford 2002

Silverstein fe, Graham DY, Senior JR, et al., Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroid anti-inflammatory drugs, A randomised double blinded placebo controlled trial, *Ann Intern Med* 1995; 123:241-249

Singh G, Ramely DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study, *Arch Intern Med* 1996;156:1530-1536

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JI et al., Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study – a randomised controlled trial, *JAMA* 2000;284:1247-1255

Scheiman JM, Outcomes studies of the gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors, 2001;69:SI40-SI-SI-46

Simon LS, Weaver AR, Graham DY, Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis *JAMA*, 1999;282:1921-1928

Shnitzer TJ, Hochberg MC, Cox-2-selective inhibitors in the treatment of arthritis, *Cleveland Clinical Journal of Medicine*, 2001;69(Suppl 1) SI-20-SI30

Singh G, Ramely DR, Morfeld D at al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Arch. Intern Med* 1996;156:1530-1536

Snitzer TJ, Kivitz Aj, Greenwald M, et al. Rofexocib provides superior relief of symptoms of osteoarthritis (OA) compared to celecoxib (abstract SAT0089) *EULAR Prague*, 2001

Svarvar P, Aly A Use of the Acces model to predict the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rhumatoid arthritis in Norway. *Rheumatology* 2000, 39 (supplement 2) 43-50.

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

Thie NMR, Prasad NG, Major PW, Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis, A randomized double blind controlled 3 month clinical trial, *J Rheumatol* 2001

Toda Y, Segal N, Kato A, et al., Effect of a novel insole on the subtalar joint of patients with medial compartment osteoarthritis of the knee *J Rheumatol*, 2001;28:2705-2710

Towheed TE, Hochberg MC, A systematic review of randomised controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee with an emphasis on trial methodology, *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:755-770

Towsheed TE, Anastassiades TP, Shea B, et al., Glucosamine therapy for treating osteoarthritis, in: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002

Towheed T, Shea B, Wells G, et al., Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. in: *The Cochrane Library* Issue 1, 2002.

Towheed T, Hochberg MC, A systematic review of randomised controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee with an emphasis on trial methodology, *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:755-770

Tramèr et al: 'Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use, *Pain* 2000 85: 169-182

van Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomised clinical trials, *Arthritis Rheum* 1999;42:1361-1369

van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. A cost-of-illness study of back pain in The Netherlands. *Pain* 1995 Aug;62(2):233-40

Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR et al., Osteoarthritis: the comparative efficacy of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs for the management of osteoarthritis of the knee, The Cochrane Library, Issue 1, 2002

Winchester R, Dwyer E, Rose S. The genetic basis of RA: the shared epitope hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:761-783

Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Acid suppression trial: ranitidine versus omeprazole for NSAID associated ulcer treatment (ASTRONAUT) study group, *N Engl J Med* 1998;338:719-726

Walley T, Rational Use of Medicines – a Clinical Experience Viewpoint, Prescribing Research Group University of Liverpool UK, DIA Conference 2003 Rome, 2003 March

Wollheim FA, Current pharmacological treatment of osteoarthritis, *Drugs* 1996;52(Suppl 3):27-28

1. sz. melléklet - Randomizált kontrollált vizsgálatok és szisztematikus áttekintések / rofecoxib

Keresés befejezésének időpontja 2003 február

Rofecoxib Randomizált Kontrollált Vizsgálatok

Medline 1996 – 2003 február

Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M et al Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scandinavian-journal-of-rheumatology* 2001; 30(1): 19-24

Bekker A, Cooper P, Frempong B et al Evaluation of preoperative administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib for the treatment of postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery*. 2002 May; 50(5): 1053-7; discussion 1057-8

Bolognese J, Ehrich E, Schnitzer T Precision of composite measures of osteoarthritis efficacy in comparison to that of individual endpoints. *Journal-of-rheumatology* 2001 Dec; 28(12): 2700-4

Bombardier C, Laine L, Reicin A et al Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New-England-journal-of-medicine* 2000 Nov 23; 343(21): 1520-8, 2 p following 1528 (Vigor study 2)

Cannon G, Caldwell J, Holt P, et al Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis-and-rheumatism*. 2000 May; 43(5): 978-87

Chang D, Fricke J, Bird S, et al Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clinical-therapeutics* 2001 Sep; 23(9): 1446-55

Chrubasik S, Kunzel O, Model A et al Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology-(Oxford)*. 2001 Dec; 40(12): 1388-93

Day R, Morrison B, Luza A, et al A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Archives-of-internal-medicine* 2000 Jun 26; 160(12): 1781-7

Ehrich E, Bolognese J, Watson D et al Effect of rofecoxib therapy on measures of health-related quality of life in patients with osteoarthritis. *American-journal-of-managed-care* 2001 Jun; 7(6): 609-16

Ehrich E, Schnitzer T, McIlwain H et al Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *Journal-of-rheumatology* 1999 Nov; 26(11): 2438-47

Geba G, Weaver A, Polis A, Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA*. 2002 Jan 2; 287(1): 64-71

Geusens PP, Truitt K, Sfikakis P, et al. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis, *Scand-J-Rheumatol*. 2002; 31(4): 230-8

Hawkey C, Laine L, Simon T Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Arthritis-and-rheumatism* 2000 Feb; 43(2): 370-7

Hunt R, Bowen, Mortensen E, et al A randomized trial measuring fecal blood loss after treatment with rofecoxib, ibuprofen, or placebo in healthy subjects. *American-journal-of-medicine* 2000 Aug 15; 109(3): 201-6

Issioui T, Klein W, White P et al Cost-efficacy of rofecoxib versus acetaminophen for preventing pain after ambulatory surgery. *Anesthesiology*. 2002 Oct; 97(4): 931-7

Krymchantowski A, Barbosa J Rizatriptan combined with rofecoxib vs. rizatriptan for the acute treatment of migraine: an open label pilot study. *Cephalalgia*. 2002 May; 22(4): 309-12

Laine L, Bombardier C, Hawkey C et al. , Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis, *Gastroenterology*. 2002;123(4): 1006-12 (VIGOR study 1)

Laine L, Harper S, Simon T et al A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology*. 1999 Oct; 117(4): 776-83

Lanza F, Rack M, Simon T et al Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Alimentary-pharmacology-and-therapeutics* 1999 Jun; 13(6): 761-7

Malmstrom K, Daniels S, Kotey P et al Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clinical-therapeutics* 1999 Oct; 21(10): 1653-63

Morrison B, Christensen S, Yuan W Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clinical-therapeutics* 1999 Jun; 21(6): 943-53

Morrison B, Daniels S, Kotey P et al Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstetrics-and-gynecology* 1999 Oct; 94(4): 504-8

Morrison B, Fricke J, Brown J et al The optimal analgesic dose of rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. *Journal-of-the-American-Dental-Association* 2000 Dec; 131(12): 1729-37

Pacor M, Di L, Biasi D Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin-Exp-Allergy*. 2002 Mar; 32(3): 397-400

Pickering A, Bridge H, Nolan J et al Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *British-journal-of-anaesthesia* 2002 Jan; 88(1): 72-7

Reicin A, Brown J, Jove M et al Efficacy of single-dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *American-journal-of-orthopedics-Belle-Mead,-N.J* 2001 Jan; 30(1): 40-8

Reuben S, Bhopatkar S, Maciolek H et al The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesthesia-and-analgesia* 2002 Jan; 94(1): 55-9

Reuben S, Connelly N Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesthesia-and-analgesia* 2000 Nov; 91(5): 1221-5

Reuben S, Fingerroth R, Krushell R et al Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. *Journal-of-arthroplasty* 2002 Jan; 17(1): 26-31

Schnitzer T, Truitt K, Fleischmann R et al The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical-therapeutics* 1999 Oct; 21(10): 1688-702

Schwartz J, Chan C, Mukhopadhyay S et al Cyclooxygenase-2 inhibition by rofecoxib reverses naturally occurring fever in humans. *Clinical-pharmacology-and-therapeutics* 1999 Jun; 65(6): 653-60

Schwartz J, Vandormael K, Malice M, et al Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clinical-pharmacology-and-therapeutics* 2002 Jul; 72(1): 50-61

Stevenson D, Simon R: Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *Journal-of-allergy-and-clinical-immunology* 2001 Jul; 108(1): 47-51

Swan S, Rudy D, Lasseter K et al Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Annals-of-internal-medicine* 2000 Jul 4; 133(1): 1-9

Truitt K, Sperling R, Ettinger W, et al A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. *Aging-Milan,-Italy* 2001 Apr; 13(2): 112-21

Van-Hecken, Schwartz J, Depre Met al Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Journal-of-clinical-pharmacology* 2000 Oct; 40(10): 1109-20

Whelton A, Fort J, Puma J et al Cyclooxygenase-2--specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *American-journal-of-therapeutics* 2001 Mar-Apr; 8(2): 85-95

Metaanalizisek

Hawkey C, Laine L, Harper S, et al Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen in two randomized controlled trials. *Alimentary-pharmacology-and-therapeutics* 2001 Oct; 15(10): 1593-601

Morrison B, Fricke J, Brown J et al The optimal analgesic dose of rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. *Journal-of-the-American-Dental-Association* 2000 Dec; 131(12): 1729-37

Saag K, van derHeijde D, Fisher C et al Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Archives-of-family-medicine* 2000 Nov-Dec; 9(10): 1124-34

Technológai elemzések

Herings R, Klungel O An epidemiological approach to assess the economic burden of NSAID-induced gastrointestinal events in the Netherlands, *Pharmacoeconomics* 2001; 19(6): 655-665

Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 1894620356. Technology Report No. 2002. 39.

Marshall J, Pelessier J, Attard C, Kong S, Marentette M Incremental cost-effectiveness analysis comparing rofecoxib with nonselective NSAIDs in osteoarthritis, *Pharmacoeconomics* 2001; 19(10): 1039-1049

Moore A, Phillips J, Pelessier M, Kong X Health Economics comparisons of rofecoxib versus conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis in the United Kingdom, *Journal of Medical Economics* 2001, 4, 1-17

Svarvar P, Aly A Use of the Acces model to predict the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway. *Rheumatology* 2000, 39 (supplement 2) 43-50.

Szisztematikus irodalmi áttekintések

Bandolier Cox-2 roundup www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band75/b75-2.html

Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Towheed T, Wells G, Tugwell P. Rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software