



**Egészség-gazdaságtani és
Technológiaelemzési
Munkacsoport**

Közszolgálati Tanszék

1093 Budapest, Fővám tér 8.

Tel: +36-1-482-5147

Fax: +36-1-482-5033

hecon.uni-corvinus.hu

HunHTA az  tagja
INAHTA

A biológiai szerek szerepe a spondylitis ankylopoetica kezelésében, különös tekintettel az infiximab (REMICADE®) terápiára

Egészségügyi technológiaelemzés

**Budapest
2005. szeptember 30.**

**Szerzők:
dr. Nagy Mariann
dr. Péntek Márta
dr. Brodszky Valentin
dr. Gulácsi László**

Szakmai konzulens: Prof. dr. Géher Pál

A biológiai szerek szerepe a spondylitis ankylopoetica kezelésében, különös tekintettel az infliximab (REMICADE®) terápiára

Egészségügyi technológiaelemzési riport
2005. szeptember 30.

Budapesti Corvinus Egyetem

Közszolgálati Tanszék

Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport

dr. Nagy Marianna – Pest megyei Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai osztály, szakorvos

dr. Péntek Márta – Pest megyei Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai osztály, adjunktus;
Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája, PhD hallgató

dr. Brodszky Valentin – Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport,
Közszolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem, Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája,
PhD hallgató

dr. Gulácsi László PhD – munkacsoport vezető, egyetemi docens, Egészségügyi
Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport, Közszolgálati Tanszék

Szakmai konzulens:

Prof. Dr. Géher Pál - Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

A tanulmány a Schering Plough Central East AG felkérésére készült.

Vezetői összefoglaló

- spondylitis ankylopoetica (SPA)

A spondylitis ankylopoetica (SPA) egy heterogén, gyulladással gerinc- és ízületi érintettséggel járó betegség. Az SPA a gerinc kisízületeinek, szalagjainak és íntapadási helyeinek krónikus, hullámzó lefolyású, mai tudásunk szerint gyógyíthatatlan gyulladással megbetegedése. Az SPA lefolyása során a különböző szervek, például a szem, szív és tüdő megbetegedése is kialakulhat. A betegség nem ritkán súlyos, deformáló ízületi elváltozásokkal járó megbetegedés.

A betegség legsúlyosabb szövődménye a kis traumára bekövetkező csigolyatörés, emellett ritkán amyloidosis, és mind a trabecularis mind a corticalis csontállományt érintő csonttritkulás, osteoporosis (incidencia 18,7-62%) fordul elő.

- a betegség előfordulása/epidemiológia

A betegség prevalenciája a korai eseteket is figyelembe véve, 0.2-1%-ra tehető, amely alapján feltehető, hogy hazánkban 20 – 100 ezer beteg szenved ebben a betegségben. Hazánkban 1977-ben közzétett felmérés szerint a felnőtt magyar férfiak 0.4%-a és a nők 0,08 %-a szenved spondylitis ankylopoeticában.

- fokozott halálozási kockázat

A rendelkezésre álló adatok 50%-ban fokozott halálozási kockázatot írtak le, ennek háttérében a kardiovaszkuláris eltérések fontos szerepet játszanak.

- társadalmi teher

Az SPA nagyrészt a fiatalokat érinti, az esetek 90%-ban a betegség 15-40 éves kor között kezdődik. A betegség kezdetekor az átlagos életkor 28,3 év. Az SPA befolyásolja a

munkaképességet. A betegséggel összefüggő munkaképesség csökkenést, egészségügyi igénybevételt és költségeit a 6. fejezetben tekintjük át részletesen.

- terápia

Napjainkig a spondylitis ankylopoetica fő és valójában tüneti terápiais lehetősége a fizioterápia, és a nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és a DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) terápia volt, a terápia azonban az eddig rendelkezésre álló gyógyszerekkel nem megoldott. A kezelés irányelveit a 2005. augusztus 26-án megjelent ASAS/EULAR ajánlások írják le, a gyógyszerekkel kapcsolatosan az ASAS/EULAR ajánlások az NSAID, DMARD és biológiai szerekre térnek ki:

- hagyományos terápia

- **a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)** a fájdalom és a gyulladás csökkentése révén hatnak, azonban spondylitis ankylopoetica-ban ezen hatásuk alátámasztására gyakorlatilag nem tartalmaz tudományos bizonyítékokat a szakirodalom. Ezen gyógyszerek alkalmazása nem elhanyagolható szövödményekkel terhelt.¹

- **a bázisterápiás, vagy betegséget módosító antireumatikus szerek (DMARD):** methotrexat, sulfasalazin, leflunomid, cyclosporin A, arany-készítmények, malária ellenes szerek, azathioprin, a cyclosporin A,

¹ A gasztrooduodenális 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, 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.

A szakirodalom szerint az NSAID-t szedők 2-4%-ánál alakul ki évente súlyos gasztrointesztinális (GI) szövödmény: perforáció, fekély és vérzés, rizikótényezők: 65 éven felüli életkor; gasztrointesztinális fekély, vérzés vagy perforáció az anamnézisben; Helicobacter pylori pozitivitás; szteroid terápia; véralvadás gátló terápia.

A DMARD-ok, melyek más krónikus gyulladásozó ízületi megbetegedésekben (rheumatoid arthritis) hatékonyak voltak, SPA-ban csak korlátozott hatékonyságot mutattak, ill. hatástalanok.

Az arany-készítmények, a malária ellenes szerek és az azathioprin esetén nem áll rendelkezésre olyan tudományos bizonyíték, amely ezen szerek hatásosságát alátámasztaná a spondylitis ankylopoetica terápiájában.

- biológiai szerek: klinikai hatásosság

A spondylitis ankylopoetica kezelése során alkalmazott **biológiai szerek** - infliximab, etanercept - hatásosságát jól tervezett és kivitelezett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokból származó jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá.

A biológiai szerekkel folytatott terápia eredményeképpen a klinikai terápias cél, az elsődleges végpont² az ASAS20-as válasz volt, melyet a betegek 59-61%-a ért el. A mellékhatások enyhék, ill. közepesen erősek voltak, mindkét szer jól tolerálhatnak bizonyult.

- biológiai szerek: költség-hatékonyság

Kobelt (2004) **egészség-gazdaságtani vizsgálatai** azt mutatják, hogy a terápias célcsoport esetén a biológiai szerek (infiximab és etanercept) **költség-hatékonysága** a szokásosan ajánlott költség-hatékonysági sávban van. Rövidtávon a költség/QALY 30.000-40.000 £, hosszútávon vélhetően 10.000 £., kanadai viszonyok közt ez az érték 10.264-54.137 \$/QALY-nak adódott. Boonen (2005) vizsgálatai szerint a növekményi költség-hasznosság³ arány 42.914-123.761 €/QALY volt etanercept, 67.207-237.010 €/QALY infliximab esetén, a szokványos terápiákhoz képest.⁴

² Az elsődleges és másodlagos végpont definícióját és értelmezését lásd:4.2 fejezetben, illetve részletesen Gulácsi (1999).

³ növekményi költség-hasznosság arány: részletesebben lásd: 7.2. fejezet illetve Gulácsi L. (szerk) Egészség-gazdaságtan, Medicina, Budapest, 2005.

⁴ Az infliximab és az etanercept közötti költség-hatékonysági különbségek az eltérő – az Egyesült Királyságban készült a tanulmány – kezelési költségekből erednek. Magyarországi alkalmazás esetén az infliximab és az etanercept költségei között nincs jelentős eltérés, ezért alkalmazásuk esetén feltehetően nem mutatkozik különbség költség-hatékonyságban.

- 'régi' terápiák (NSAID és DMARD) és az 'új terápiák' biológiai szerek hatásosságának az összevetése

Az SPA kezelése során, a napi terápiában alkalmazott szerek (NSAID és DMARD) és a biológiai szerek összehasonlítása alapján elmondható, hogy jelenleg a spondylitis ankylopoetica kezelésében használatos terápiák közül, csak a biológiai szerek hatásossága támasztható alá jó minőségű tudományos bizonyítékokkal.

- a biológiai terápiák hazai célpopulációja

Az SPA terápiájában a biológiai terápia hazai célpopulációjának nagysága a szakertői becslés szerint 400-500 főre tehető.

Tartalom

Vezetői összefoglaló	3
A tanulmányban használt legfontosabb kifejezések angolul és magyarul	11
1. Bevezetés	13
2. A spondylitis ankylopoetica megbetegedés legfontosabb jellemzőinek és terápiájának rövid összefoglalása	18
2.1. A spondylitis ankylopoetica definíciója	18
2.2. A spondylitis ankylopoetica diagnosztikus lehetőségei és kritériumai	19
2.2.1. Anamnézis	19
2.2.2. Fizikális vizsgálat	19
2.2.3. Laboratóriumi diagnosztika	19
2.2.4. Képkötő eljárások	20
2.2.5. Klasszifikáció	20
2.2.6. Diagnosztikus kritériumok	20
2.3. Etiológia	21
2.3.1. Genetika és patogenezis	21
2.3.2. Hisztopatológia	21
2.4. Epidemiológia; nemzetközi kitekintés és a magyarországi adatok	22
2.4.1. Nemzetközi kitekintés	22
2.4.2. Magyarországi adatok	22
2.5. Klinikai tünetek	23
2.6. A diagnózis megállapításának időpontja	23
2.7. A betegség progressiója	24
2.8. Betegségteher	25
2.9. Terápia	25
2.9.1. Terápiás lehetőségek – ASAS/EULAR ajánlások (2005)	26
2.9.2. Rövid összefoglaló a nem biológiai terápiák hatásairól	27
2.9.3. A terápia hatásának mérése	28

3. Biológiai terápiák	30
3.1. Az infliximab, etanercept és adalimumab; rövid ismertetés	30
3.2. A biológiai szerek terápiás hatása	31
4. A szakirodalom szisztematikus áttekintése biológiai terápiákkal végzett randomizált kontrollált vizsgálatokra SPA-ban	33
4.1. Módszer	33
4.1.1. Keresési kulcsszavak és kombinációik	33
4.1.2. Vizsgált orvosi adatbázisok	35
4.1.3. Vizsgált egészségügyi technológia elemzők	35
4.2. Randomizált kontrollált vizsgálatok	36
4.2.1. Rövid összefoglaló a biológiai terápiák randomizált kontrollált vizsgálatairól	47
4.3. A randomizált kontrollált vizsgálatokban használt mércék	48
5. Biológiai terápia irányelvek SPA-ban	49
5.1. Nemzetközi kitekintés	49
5.1.1. Az ASAS ajánlása biológiai terápia alkalmazására (2005)	49
5.1.2. A Brit Reumatológusok Egyesületének irányelvei (2005)	51
5.1.3. A Kanadai Reumatológus Egyesület javaslata biológiai terápia alkalmazására SPA-ban (2002)	52
5.1.4. Biológiai terápia irányelvekkel kapcsolatos vizsgálatok	53
5.2. Módszertani levél Magyarországon	54
6. Betegségteher, különös tekintettel a munkaképességre, foglalkoztatottságra SPA-ban	56
6.1. Áttekintések (1980-2000)	56
6.2. Vizsgálatok (2000 - 2005)	56
6.2.1. Boonen és munkatársai (2002, 2003a, 2003b); 'három ország' felmérés	56
6.2.1.1. Direkt költségek	56
6.2.1.2. Indirekt költségek	59
6.2.2. Egy országra kiterjedő vizsgálatok	61

6.2.3. Magyarországi adatok	65
7. Biológiai szerek költséghatékonysága, egészség-gazdaságtani modellek	
SPA-ban	67
7.1. Költséghatékonyság vizsgálat RCT-k alapján – Absztrakt	67
7.2. Költséghatékonyság modellezés	67
7.2.1. A költség-hatékonysági / hasznossági modellek eltérő eredményeinek okai	71
8. Megbeszélés, javaslatok	72
Irodalomjegyzék	81
Mellékletek	100
1. sz. Melléklet: A spondylitis ankylopoetica diagnosztikus lehetőségei, klasszifikációja és kritériumai	101
2.sz Melléklet: Az SPA etiológiája	105
3. sz. Melléklet: Betegség tünetek, lefolyás	107
4. sz. Melléklet: Terápiás lehetőségek	110
5. sz. Melléklet: Betegség kimenetel (outcome) mérések	117
5.1. sz. Melléklet: Az Assessment of Ankylosing Spondylitis (ASAS) ajánlása SPA értékelésére	118
5.1.1. Melléklet: Az ASAS core set:	118
5.1.2. Melléklet: ASAS20 javulás kritériumai:	119
5.1.3. Melléklet: A Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)	119
5.1.4. Melléklet: Dougados Funckcionális Index (DFI)	120

5.2. sz. Melléklet: Jelentősebb szakirodalmi közlemények a beteg véleményén alapuló mérőmódszerekről	120
5.3. sz. Melléklet: Vizsgáló által mért módszerek: a gerinc mobilitása	125
5.3.1. Melléklet: Kombinált gerinc mobilitást mérő módszer: a Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)	125
5.3.2. Melléklet: Gerinc oldalraajlás mérése Domján szerint	126
5.4. sz. Melléklet: Radiológiai mérések	127
5.4.1. Melléklet: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI)	127
5.4.2. Melléklet: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS)	127
6. sz. Melléklet: Direkt és indirekt költségek	129
7. sz. Melléklet: Az emberi erőforrás és a súrlódási költségek megközelítése	132
8. sz. Melléklet: BASDAI Index hozzáférhető magyar verziója	141
9. sz. Melléklet: BASFI Index hozzáférhető magyar verziója	144
10. sz. Melléklet: ASQoL betegség specifikus életminőség kérdőív validált magyar verziója.	145
11. sz. Melléklet: Biológiai terápiára vonatkozó, 2000. január 1. és 2005. augusztus 31. közötti időszakban publikálásra került, randomizált kontrollált kettős-vak vizsgálatok főbb paraméterei.	146
12. sz. Melléklet; NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) mellékhatások, prevenciók lehetőségek	148
13. sz. Melléklet: Gasztrointesztinális szövődmények epidemiológiája	154

A tanulmányban használt legfontosabb rövidítések, kifejezések angolul és magyarul

AIMS	Arthritis Impact Measurement Scale (arthritis kérdőív)
AP	Arthritis psoriatica (pikkelysömörhöz társuló ízületi gyulladáshoz kapcsolódó betegség)
ASAQ	Assessment in Ankylosing Spondylitis Questionnaire (SPA kérdőív)
ASAS	Assessment of Ankylosing Spondylitis (SPA munkacsoport)
ASAS20	ASAS 20%-os javulási kritérium rendszer
AS-AIMS2	Ankylosing Spondylitis-specific Arthritis Impact Measurement Scale (arthritis kérdőív)
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life (életminőség kérdőív)
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (betegség aktivitás index)
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (funkcionális index)
BAS-G	Bath Ankylosing Global Score (ankylosis értékelő módszer)
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASRI	Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (radiológiai index)
BSR	British Society of Rheumatologists (Brit Reumatológusok Egyesülete)
Crot	Cervical rotation (nyaki rotáció)
CRP	C-reaktív protein (akut fázis fehérje)
DFI	Dougados Functional Index (funkcionális index)
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs (betegség lefolyását módosító antireumatikus gyógyszerek)
EQ-5D	általános egészségi állapot kérdőív (régi neve: EuroQoL)
ESR	erythrocyta sedimentation rate (vörösvértest süllyedés, régebbi szerzői név rövidítése We)
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group (Európai Spondylarthropathia Munkacsoport)
HLA	Human Leukocyte Antigen (fehérvérsejt sejtfeszíni antigén)
IBP	inflammatory back pain (gyulladáshoz kapcsolódó hát/derék gerincfájdalom)
ICF	International Classification of Functioning (a működés nemzetközi osztályozása)
LFF	lumbar forward flexion (lumbalis gerinc előrehajlás, kezujj-föld távolság)

LLF	lumbar lateral flexion (lumbalis lateralflexio)
MAF	Multidimensional Assessment of Fatigue (kimerültség mérés)
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory (kimerültség mérőmódszer)
MHC	Major Histocompatibility Complex (hisztokompatibilitási komplexum)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (mágneses rezonancia vizsgálat, MR)
MSI	Módosított Schober Index
NSAID	Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek
PsA	Psoriatic arthritis (arthritis psoriatica, AP)
PET	Patient Elicitation Technique
PGI	Patient Generated Index
ReA	Reactive Arthritis (reaktív arthritis betegségcsoport)
RLDQ	Revised Leeds Disability Questionnaire (rokkantságmérő kérdőív)
SF-36	Short form 36 (általános egészségi állapot kérdőív)
SpA	spondylarthritis vagy spondylarthropathia (betegségcsoport)
SPA	Spondylitis Ankylopoetica (angol szakirodalomban: ankylosing spondylitis, AS)
TNF	tumor necrosis factor (tumor nekrózis faktor, gyulladásozó elem)
TWD	tragus-to-wall distance (tragus-fal távolság, fültől mért távolság falig)
VAS	Vizuális Analóg Skála

1. Bevezetés

A spondylitis ankylopoetica (SPA) heterogén, gyulladásos gerinc- és ízületi érintettséggel járó betegség. Az SPA a gerinc kisízületeinek, szalagjainak és íntapadási helyeinek krónikus, hullámzó lefolyású gyulladásos megbetegedése. Az SPA lefolyása során a különböző szervek, például a szem, szív és tüdő megbetegedése is kialakulhat. A betegség nem ritkán súlyos, deformáló ízületi elváltozásokkal járó megbetegedés.

A betegség legsúlyosabb szövődménye a kis traumára bekövetkező csigolyatörés, emellett ritkán amyloidosis, és mind a trabecularis mind a corticalis csontállományt érintő csontritkulás, osteoporosis (incidencia 18,7-62%) fordul elő.

A spondylitis ankylopoetica (SPA) kialakulásának pontos oka ismeretlen.

A spondylitis ankylopoetica (SPA) az egész szervezetet érintő megbetegedés. A betegség előrehaladtával jellegzetes ízületi deformitások alakulnak ki.

A betegség lefolyása változó és megjósolhatatlan, a betegek jelentős része a diagnózist követő tíz éven belül munkaképtelenné válik, arra nézve is vannak szakirodalmi adatok, hogy a megbetegedés fennállása jelentősen (50%) növeli a mortalitást és megrövidíti a várható élettartamot.

A betegség aktivitása és a kialakuló funkcionális károsodás leírására megfelelő validitású mérési kritériumokkal rendelkezünk. (Betegség aktivitás: BASDAI, funkcionális károsodás: BASFI). A BASFI alkalmas a betegség progressziójának követésére (a HAQ illetve HAQ-S index ezirányú validitása kétséges SPA-ban). A kezdeti BASDAI/BASFI arány jó előrejelzője lehet a betegség progressziójának szakirodalmi adatok szerint. Mindkét index szoros korrelációt mutat az életminőséggel (EQ-5D) és a direkt és indirekt költségekkel. A BASDAI bizonyult a legjelentősebbnek a költségek előrejelzésében.

Az spondylitis ankylopoetica (SPA) prevalenciáját a különböző tanulmányok 0,2% és 1% között becsülik, amely azt jelenti, hogy hazánkban a betegség előfordulása 20.000 - 100.000 főre tehető. Hazai spondylitis ankylopoetica (SPA) regiszter országos szinten nincs, pontos incidencia és prevalencia adatok nem ismeretesek.

A spondylitis ankylopoetica (SPA) az orvostudomány jelenlegi ismeretei szerint nem gyógyítható.

A alkalmazott terápiával kapcsolatosan a következő három kérdésre kell választ adnunk:

- mi a terápia célja?
 - hogyan mérjük a terápia hatását? és
 - milyen terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre?
-
- a terápia célja

A terápia célja a mortalitás, a gyulladás, a fájdalom csökkentése, az ízületi destrukciók megelőzése, lassítása, a mozgásfunkciók megőrzése ill. a funkcióvesztés csökkentése, az életminőség fenntartása illetve javítása, az ízületen kívüli (extraarticularis) szövődmények kezelése. Krónikus betegségről lévén szó, a mellékhatások elkerülése döntő jelentőségű. Fontos cél, hogy a betegek jól informáltak, együttműködők, elégedettek legyenek – ellenkező esetben a nem megfelelő együttműködés (compliance) miatt romlik a terápia hatékonysága és költség-hatékonysága.

- a terápia hatásának mérése

A terápia hatásának mérésszolgáló mérőmódszerek három nagy csoportba sorolhatók:

- Beteg véleményén alapuló módszerek
- Vizsgáló által mért paraméterek, a mozgástartomány mérései
- Képkötő eljárásokon alapuló indexek

(Részletesen: lásd 5. sz. Melléklet)

- milyen terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre?

Tüneti szerek: nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) és szteroidok

A tüneti szerek a betegség tüneteinek – gyulladás és fájdalom – mérséklése révén fejtik hatásukat, kevés és bizonytalan tudományos bizonyíték áll rendelkezésre hatásosságukról.

Bázisterápiás készítmények, DMARD-ok

A DMARD-ok, melyek más krónikus gyulladással járó ízületi megbetegedésekben (rheumatoid arthritis) hatékonyak voltak, SPA-ban csak korlátozott hatékonyságot mutattak, ill. hatástalanok.

Biológiai szerek

A **biológiai szerek**, a TNF- α gátlók – ezek közé tartozik az infliximab (REMICADE), etanercept (ENBREL) és adalimumab (HUMIRA) megjelenése új lehetőséget jelent a terápiás palettán. A TNF- α gátló szerek gyors, a publikált randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) eredményei szerint hatásos szereknek bizonyultak és kevés mellékhatás volt észlelhető ezen betegeknél. Ezen terápiák költsége jelentősen magasabb az eddigiekben alkalmazott gyógyszereknél és jelenleg a gyógyszereknél nem állnak rendelkezésre elég hosszú idősorok a terápia közép és hosszútávú hatásainak a megítéléséhez. Ilyen adatok nem is állhatnak rendelkezésre, hiszen a biológiai szerek spondylitis ankylopoetica terápia RCT vizsgálatai esetén a rendelkezésre álló 7 RCT közül 3 RCT származik 2002-ből, 2 RCT származik 2003-ból, 1 RCT 2004-ből és 1 RCT-t 2005-ben publikáltak, a terápiás indikációja (spondylitis ankylopoetica) pedig napjainkban került bejegyzésre illetve folyamatban van (FDA, EMEA).

- az egészségügyi technológiaelemzési és egészség-gazdaságtani vizsgálat célja

A tudományos alapú orvoslás legfontosabb forrásai, a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok, amelyek azt mutatják meg, hogy az adott terápia mennyire hatásos.

Jelen tanulmányban a legfontosabb vizsgálat kérdések a következők:

- Hatásos-e a gyógyszer?
- Mi a haszon?
- Hogyan mérhető a haszon?
- Mekkora a gyógyszer alkalmazásából származó haszon?

Emellett ismertetjük a szakirodalom álláspontját a következő kérdésekben:

- Hány beteget érint hazánkban, azaz mekkora a célpopuláció?
- Költség-hatékony-e a gyógyszer?

- eredmények rövid összefoglalása

A biológiai terápiák hatásosságát erős tudományos bizonyítékok támasztják alá. Az eddigiekben 7 randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) eredményei állnak rendelkezésre, amelyekben összesen 882 beteg vett részt.

A 2003-ban publikált Davis és a 2005-ben közzétett Assert tanulmányban van der Heijde (2005) a beválogatási kritériumok mindkét esetben a módosított New York-i kritériumok voltak, aktív betegséggel, ugyanakkor az Assertben kritérium volt a negatív mellkas felvétel, negatív PPD teszt is. A kizárási kritériumok között megemlítendő, hogy az Assertben nem volt megengedett az összes bázis terápiás szer ill. korábbi TNFgátló alkalmazása, szemben a Davis és munkatársainak vizsgálatában, ahol állandó dózisban a MTX, a leflunomid és a hydroxychoquine alkalmazható volt. Mindkét esetben az elsődleges végpont⁵ az ASAS20-as válasz, melyet az Assert tanulmányban a betegek 61%-a, míg Davisnél 59%-a ért el. A mellékhatások mindkét esetben enyhék, ill. közepesen erősek voltak, mindkét szer jól tolerálhatnak bizonyult.

Kobelt (2004) **egészség-gazdaságtani vizsgálatai** azt mutatják, hogy a terápiás célcsoport esetén a biológiai szerek (infiximab és etanercept) **költség-hatékonysága** a szokásosan ajánlott költség-hatékonysági sávban van. Rövidtávon a költség/QALY 30.000 - 40.000 £, hosszútávon vélhetően 10.000 £.. Kobelt (2005) vizsgálata megerősíti, hogy a betegség súlyossága és a betegség fennállás ideje összefügg a költséggel és az életminőséggel, aktív SPA betegeknél az infiximab terápia költséghatékony, 10.264-54.137 \$/QALY, kanadai viszonyok közt. Boonen (2005) szerint a kumulatív költség szokványos kezelés esetén 5 év alatt 49.555 – 69.982 €, etanerceptnél 59.574 – 91.183 €, infiximabnál 28.333 – 106.775 €. Így a növekményi költség-hasznosság arány 42.914 - 123.761 €/QALY volt etanercept, 67.207 - 237.010 €/QALY infiximab esetén, a szokványos terápiákhoz képest.

⁵ Lásd a 4.2. fejezetben

Az infliximab és az etanercept közötti költség-hatékonysági különbségek egyértelműen az eltérő – az Egyesült Királyságban készült a tanulmány – kezelési költségekből erednek. Magyarországi alkalmazás esetén az infliximab és az etanercept költségei között nincs jelentős eltérés, ezért alkalmazásuk esetén feltehetően nem mutatkozik különbség költséghatékonyságban.

Tanulmányunkban a biológiai terápiák hatásosságát vizsgáljuk spondylitis ankylopoetica (SPA) terápiájában.

Először áttekintést adunk a betegség definíciójáról, epidemiológiájáról, etiológiájáról, patogeneziséről, kórlefolyásáról a legújabb nemzetközi és hazai publikációk alapján. Ezt követően ismertetjük a betegség kezelésében használt készítményeket és ezek hatását értékelő mércéket.

Ezután részletesen ismertetjük a biológiai terápiák hatásosságát spondylitis ankylopoeticában vizsgált összes RCT-t. Az eredményeket összehasonlítjuk a jelenlegi terápiás gyakorlat hatásosságára vonatkozó tudományos bizonyítékokkal. Végül ismertetjük a jelenleg rendelkezésre álló költséghatékonysági adatokat.

A tanulmányt az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelvének megfelelően készítettük.

2. A spondylitis ankylopoetica megbetegedés legfontosabb jellemzőinek és terápiájának rövid összefoglalása

2.1. A spondylitis ankylopoetica definíciója

A spondylitis ankylopoetica (SPA) egy heterogén, gyulladásos gerinc- és ízületi érintettséggel járó betegség csoportnak az ún. spondylarthritiszeknek (v. spondylarthropathiák, SpA) a leggyakoribb képviselője.

A spondylarthritiszek csoportjába ezen kívül tartozik még:

- az arthritis psoriatica (AP, pikkelysömörhöz társuló ízületi gyulladás, angol szakirodalomban psoriatic arthritis, PsA),
- a reaktív arthritis (angol szakirodalomban elterjedt rövidítése ReA),
- az enteropathiás arthritis (gyulladásos bélebetegségekhez társuló ízületi gyulladás) és
- a nem differenciált spondylarthropathia.

Ezek között az egyébként jellegzetes tünetekkel jellemezhető betegségek között létezik egy széles átfedési sáv. Feltételezhető, hogy a spondylarthropathiák egy nagy általános betegségcsoportnak tekinthetők, melyek a betegségtípustól függően sajátos tünetekkel rendelkeznek (gerinc érintettség, perifériás arthritis, enthesitis, dactylitis, bőr érintettség, szemgyulladás, gyulladásos bélbetegség) (Healy 2005). Másik elmélet a fent említett betegségeket ezzel szemben külön csoportokba sorolja (Nash 2005).

A spondylitis ankylopoetica (SPA) a gerinc kisízületeinek, szalagjainak és íntapadási helyeinek krónikus, hullámzó lefolyású, multifaktoriális kóreredetű (részben genetikai háttér, részben még ismeretlen külső kórokok), mai tudásunk szerint gyógyíthatatlan gyulladásos megbetegedése. A betegséghez a tőízületek és ritkábban a perifériás ízületek gyulladásai is társulhatnak. Az SPA lefolyása során extraartikuláris manifesztációk (szem, szív, tüdő) is felléphetnek. A betegség diagnózisát a jellemző klinikai tünetek és a radiológiai elváltozások együttes megléte esetén állíthatjuk fel. (Géher, 2004)

2.2. A spondylitis ankylopoetica diagnosztikus lehetőségei és kritériumai

Az irreverzibilis károsodások kialakulását megelőzően a betegség diagnosztizálása a szegényes klinikai kép miatt nehézségekbe ütközik. Az első tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között több év is eltelhet. Diagnosztikus lehetőségeink a részletes anamnézis (kórtörténet) felvétel, a laboratóriumi diagnosztikus eszközök és a képalkotó (röntgen, CT és MR) vizsgálati eszközök alkalmazása.

A diagnosztikus lehetőségek és kritériumok részletes ismertetését lásd az 1. sz. Mellékletben.

2.2.1. Anamnézis

A gyulladással járó gerinc fájdalom (inflammatory back pain, IBP) az SPA vezető klinikai tünete (Sieper 2005), melynek szenzitivitása 75%-s SPA-ban (Rudwaleit 2004). Jellemzője a hajnali tompa, keresztcsonti vagy ágyéki gerinc fájdalom, reggeli gerinc merevség, fizikai aktivitásra - egy rövid ideig tartó fokozódás után - fájdalom csökkenés, nyugalomban fájdalomfokozódás (Géher, 2004).

2.2.2. Fizikális vizsgálat

Leggyakoribb eltérés a gerinc mobilitásának csökkenése, az előre- (Schober-jel, föld-kézujj távolság) és hátrahajlás korlátozottsága, a csökkent mellkasi légzéskiterés, és a keresztcsonti ízület gyulladásának jele, az ízresre nyomáskor és a mozgásra (Mennel-jel) jelentkező fájdalom. (Gömör-Bálint 1989)

2.2.3. Laboratóriumi diagnosztika

Biztos diagnózist adó laboratóriumi teszt nem létezik. A fehérvérsejt hisztokompatibilitási antigén (Human Leukocyta Antigen, HLA), a HLA-B27 altípusának előfordulása 90-95%-os a kaukázusi populációban. Általános gyulladással járó tünetként a C-reaktív protein (CRP) szint, ill. gyorsult a vörösvértest süllyedés (ESR, We) 50-70%-ban emelkedett. Ezek mellett enyhe fokú vérszegénység (normocrom, normocyter anaemia), szérumszintű foszfatáz enzim (ALP) és szérumszintű immunglobulin-A (IgA) szint emelkedés is előfordulhat. A légzésfunkciós

vizsgálatok csökkent vitálkapacitást és megnövekedett funkcionális reziduális kapacitást mutattak. (Sieper 2002, Gömör-Bálint 1989)

2.2.4. Képkeltő eljárások

A betegség diagnosztikája szempontjából fontos a keresztcsonti gyulladás, a sacroileitis detektálása. Jelenleg a képkeltő eljárások közül a hagyományos radiológiai vizsgálatnak, a Tc^{99m} csontscintigraphiás vizsgálatnak és a mágneses rezonancia (MR) vizsgálatnak van kiemelt jelentősége (Evangelisto 2004). Blum és társai (1996) által elvégzett prospektív vizsgálat szerint az MR vizsgálat a legérzékenyebb képkeltő technika a sacroileitis kimutatására (MRI 95%, izotóp vizsgálat 48%, hagyományos röntgen vizsgálat 19%-s érzékenység). A károsodás radiológiai számszerűsítésére (van der Heide 2004) léteznek elfogadott értékelő pontrendszerek (scoring system): BASRI (MacKay 1998), SASSS (Averns 1996), mSASSS (Wanders Astrid 2004).

2.2.5. Klasszifikáció

Jelenleg az 1984-ben módosított New York-i klasszifikációs kritériumok vannak érvényben (Linden 1984). A fenti kritérium a gerinc mozgások beszűkülésén és a radiológiai elváltozás meglétéén alapul, ami már egy előrehaladottabb betegséget, kialakult károsodásokat tételez fel. Az 1990-es évek elején két új klasszifikációs kritérium rendszert is bevezettek. Ezekben a kritériumokban a radiológiai sacroileitisnek a hiánya is megengedett volt (Amor kritériumok 1990, European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) kritériumok, Dougados, 1991) . Jelenleg is felmerül új klasszifikációs kritériumokra való igény tekintettel az alacsony specificitásra és az elérhető új diagnosztikus eszközökre (Rudwaleit 2005).

2.2.6. Diagnosztikus kritériumok

Diagnosztikus kritériumok hiányában a napi gyakorlatban a diagnózis felállításához segítségként gyakran a klasszifikációs kritériumokat használják, ugyanakkor ezzel a módszerrel a téves diagnosztizálás lehetősége megnő.

Rudwaleit és munkatársai (2004) leírtak a reumatológusok számára használható, a betegség korai diagnosztikájában, radiológiai tünetekkel még nem járó eseteiben alkalmazható

diagnosztikus algoritmust, melyben valószínűség számítás használatával 90% feletti betegség valószínűséget lehet elérni.

2.3. Etiológia

2.3.1. Genetika és patogenezis

Jól ismert tény a betegség családi halmozódása, és a szoros asszociáció a HLA-B27 génnel.(Brewerton 1973) Ugyanakkor úgy tűnik a teljes genetikai kockázatnak csak 40%-a köthető a HLA-B27 génhez, és valószínűleg más fő hisztokompatibilitási komplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) és nem MHC gén is szerepet kap a betegség beindításában (Reveille 2001). Az is bizonyossá vált, hogy genetikai tényezőkön kívül környezeti faktorok is szerepet játszanak a patogenezisben. A HLA-B27-s géntermékeknek feltehetőleg központi szerepük van a betegség patogenezisében. Szóba jövő utak: 1. HLA-B27 molekula misfolding, 2. elégtelen intracelluláris baktérium elimináció, 3. HLA-B27 molekula, mint autoantigén működik (Reveille, Arnett 2005). Jelenleg is folynak további kutatások egyéb nem MHC génekkel (Reveille 2005).

2.3.2. Hisztopatológia

Biopsziás mintában gyulladásos szövettani elváltozásokat írtak le: íntapadási helynek megfelelően csonthártyagyulladást (enthesitis), az ízületi belhártya gyulladását (synovitis), a porc alatti, subchondralis csontvelő oedemás gyulladását illetve csontszöveti gyulladást (osteitist). A mikroszkópos képre aktivált makrofágok, fibroblasztok és limfociták mellett gyulladásos citokinek (IL-1, TNF- α) jelenléte volt jellemző. (Géher 2005)

A hisztopatológia részletes ismertetését lásd a 2. sz. Mellékletben.

2.4. Epidemiológia; nemzetközi kitekintés és a magyarországi adatok

2.4.1. Nemzetközi kitekintés

- prevalencia

A spondylitis ankylopoetica prevalenciáját a különböző szerzők eltérően írják le.

Kobelt és munkatársai 2004-es közleménye szerint az SPA prevalenciája 0.6 és 1.9 % között változik. (Kobelt 2004) Németországi berlini adatok szerint 9.3%-s HLA-B27-s gyakoriság mellett a prevalencia becsült értéke 0.86%.(Braun 1998). 1997-ben közzétett finnországi adatok alapján a felnőtt lakosság körében az SPA prevalenciája 0.15% (Kaipianinen-Seppanen 1997), és Norvégiában 1.1.-1.4% (férfiak esetén 1.9-2.2, nők esetén 0.3-0.6%) (Gran 1985). Két alaskai felmérés szerint a betegség teljes prevalenciájának becslése az eszkimók körében 2.5% (Boyer 1994). Észak-kelet kínai adatok szerint itt a prevalencia 0.2%, (Cao 2000) míg Japánban 0.01%-s prevalencia adatot közöltek (Hukuda 2001, Feltkamp 2001).

Prevalencia becslések alapján, a korai eseteket is figyelembe véve, az SPA prevalenciája 0.2-1%-ra tehető. (Sieper, 2005)

A férfiak általában 3-7x gyakrabban érintettek, mint a nők. A betegség nemtől függően különböző mintázatot mutat, férfiaknál gyakrabban érintett a gerinc és a medence, míg a nőknél enyhébb gerinc érintettség mellett gyakoribbak a nagyízületi (térd, csukló, boka és csípő) érintettség.

- incidencia

Incidencia adatokat nem találtunk a szakirodalomban.

2.4.2. Magyarországi adatok

1977-ben közzétett felmérés szerint a felnőtt magyar férfiak 0.4%-a és a nők 0.08 %-a szenved spondylitis ankylopoeticában (Gömör 1977).

2.5. Klinikai tünetek

Az első *tünetek* a 2-3. évtizedben kezdődnek. Jellemző az alattomos, tompa, kezdetben keresztcsonti vagy ágyéki gerinc fájdalom és ugyanezen a területen jelentkező általában órákig tartó reggeli ízületi merevség. A fájdalom gyakran hajnalban jelentkezik és jellemző, hogy a fizikai aktivitásra - egy rövid ideig tartó fokozódás után - a fájdalom csökken, míg nyugalomban fokozódik. Emellett kétoldali csípőízületi elváltozás, aszimmetrikus oligo- vagy polyarthritisz jelentkezhet. Legsúlyosabb *szövődmény* a kis traumára bekövetkező csigolyatörés, emellett ritkán amyloidosis, és mind a trabecularis mind a corticalis csontállományt érintő csontritkulás, osteoporosis (incidencia 18,7-62%) fordul elő (Bessant 2002). A betegségnek néhány súlyos *extraartikuláris manifesztációja* (nem az ízületeket érintő, ízületen kívüli) is ismert, leggyakrabban a szem, a szív és a béltraktus érintett. A SPA fokozott mortalitásának hátterében a kardiovaszkuláris eltérések fontos szerepet játszanak (Peters 2004). A szemet érintő leggyakoribb elváltozás az akut írisz- és sugártest gyulladás (anteroír uveitis) (Martin 2002). Gyakori, közel 60% a tünetszegény gyulladáshoz társuló bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) (Mielants 1996), ritkán restriktív légzőszervi zavar következtében tüdő felső lebenyének fibrosisa alakulhat ki.

A klinikai tünetek részletes ismertetését lásd a 3. sz. Mellékletben.

2.6. A diagnózis megállapításának időpontja

Az esetek 90%-ban a betegség 15-40 éves kor között kezdődik. (Feldtkeller 1999). Egy német reumatológiai adatbázis (n= 8776) elemzése szerint a betegség kezdetekor az átlagos életkor 28.3 év (Brophy 2001). Ugyanakkor a diagnosztikus nehézségek miatt a betegség diagnosztizálásának átlagos életkora 32.7 év (Boonen 2001). Létezik az SPA-nak egy késői kezdetű formája, ahol a betegség kezdetekor észlelt életkor 50 évnél magasabb, de a klinikai kép hasonló, mint a szokványos életkorban kezdődő formáknál. Epidemiológiája nem teljesen ismert, az összes SPA 6-8%-ra tehető (Toussirot 2005).

2.7. A betegség progressziója

Egy korai prospektív tanulmány (Carette 1983) szerint a betegség első 10 éve meghatározó a későbbi lefutást illetően. Általában jellemző, ha az első 10 évben a gerincérintettség enyhe, a későbbiekben sem várható súlyos elváltozás, míg a már kezdetben súlyos gerincérintettséggel járó esetek 81%-ban az első 10 éven belül kialakul a súlyos fokú mozgáskorlátozottság, funkcióvesztés.

Amor és munkatársai (Amor 1994) vizsgálatai szerint a súlyos betegség prediktív faktorai lehetnek egyrészt a csípőízületi érintettség, másrészt az alább felsorolt, első 2 évben kialakuló eltérések közül legalább három jelenléte:

- $We > 30 \text{ mm/h}$,
- NSAID hatástalanság,
- gerincérintettség,
- kolbász-ujj,
- oligoarthritis,
- $16 \geq$ kezdeti életkor).

Így a súlyos betegség kialakulásának a specificitása: 97.5%, amennyiben a fenti paraméterek közül az első két évben egy sem jelentkezik enyhe lefolyás jósolható meg (specificitás: 78%, szenzitivitás: 92.5%).

Progresszióra ható tényezőket vizsgálva Ward és munkatársai (Ward 2002) szerint a betegség progresszió 0,0168 HAQ-S egység évente 5 éves intervallumot vizsgálva. Időseknél (változás +0.0007 HAQ-S egység/év) ill. azoknál, akik dohányoznak (változás +0.0313 HAQ-S egység/év) a progresszió gyorsabb. Ugyanakkor a funkcionális károsodásban javulást irtak le rendszeresen végzett gyógytorna hatására (változás -0.0019 egység/év) és a jobb szociális helyzet esetén (változás -0.003 egység/év). A HLA-B27 antigént nem hordozó betegek betegség lefolyása lényegesen nem tér el a HLA-B27 pozitív betegektől, a betegség később kezdődik, nincs családi esethalmozódás.

Úgy tűnik, létezik különbség a lefolyásban is férfiak és nők között. Korábban nőknél leírtak enyhébb lefolyást, későbbi kezdetet és több extraspinalis (gerincen kívüli) érintettséget. Egy retrospektív tanulmány statisztikailag nem szignifikáns különbséget talált a kezdetekkor észlelhető tünetekben a két csoportban (Jimenez-Balderas 1993). A nők esetében a betegség kevésbé volt súlyos az uveitis (nem szignifikáns), a hosszabb aszimptomatikus periódus és az alacsony fehérvérsejt szám és gamma-globulin szint (szignifikáns) tekintetében.

A rendelkezésre álló adatok alapján Braun és munkatársai (Braun 2002) 50%-ban fokozott mortalitási kockázatot írtak le.

2.8. Betegségteher

Az SPA betegséggel összefüggő funkcionális károsodás, rokkantság, életminőség változás objektívizálható mérésére standardizált, validált mérőeszközök állnak rendelkezésre. Részletes szakirodalmával, a mérés lehetőségeivel az 5. sz. Mellékletben foglalkozunk.

Az utóbbi évek nemzetközi szakirodalma alapján kimondható, hogy az SPA befolyásolja a munkaképességet, ezirányú hazai adatok azonban korlátozottan állnak rendelkezésre. A betegséggel összefüggő munkaképesség csökkenést, egészségügyi igénybevételt és költségeit a 6. fejezetben tekintjük át részletesen.

2.9. Terápia

2.9.1. Terápiás lehetőségek – ASAS/EULAR ajánlások (2005)

A spondylitis ankylopoetica kezelésének célja módosítani a gyulladós mechanizmust és ezáltal meggátolni a betegség progresszióját.

Napjainkig a spondylitis ankylopoetica fő és valójában tüneti terápiás lehetősége a fizioterápia, és a nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) terápia volt. A kortikoszteroidok és az úgynevezett betegség lefolyását módosító antireumatikus gyógyszerek (DMARD), melyek más krónikus gyulladós ízületi megbetegedésekben (rheumatoid arthritis) hatékonyak voltak, SPA-ban csak korlátozott hatékonyságot mutattak, ill. hatástalanok voltak.

A tumor necrosis factor- α (TNF- α) gátló terápiák alkalmazásával célzottan sejtszinten lehet megakadályozni a gyulladós folyamatokat, így az SPA-ban gyors és kifejezett javulást lehetett elérni csaknem minden szinten, úgymint a betegség aktivitás, fizikai funkció, gerinc mobilitás, perifériás arthritis, enthesitis és az akut fázis fehérjék szintje (De Keyser 2004, Sieper J 2005).

A nem biológiai terápiák részletes ismertetését lásd a 4. sz. Mellékletben.

Az ASAS/EULAR ajánlása az SPA kezelésére (2005)

Az ASAS/EULAR nemzetközi munkacsoport – Magyarországról Géher Pál részvételével – a szakirodalom szisztematikus elemzése és a szakértők véleménye alapján kidolgozta és publikálta az SPA kezelésére 2005. évi ajánlásait. (Zochling 2005) Az ajánlások elhangzottak a Magyar Reumatológusok Egyesülete 2005. évi Soproni Vándorgyűlésén felkért előadásként (Géher 2005), és magyar nyelven írott formában is ismertetésre kerültek, ezt a magyar verziót idézzük:

1. Az SPA kezelését az alábbiak figyelembevételével kell alakítani:
 - a betegség aktuális tünetei (axialis, perifériás, enthesitis, extra-artikuláris), azok súlyossága, a fizikális vizsgálat és a prognosztikai tényező;
 - a betegség aktivitása;
 - a fájdalomszint;
 - a funkció, fogyatékoság és károsodás;
 - strukturális károsodás, csípő érintettség, gerincdeformitás;
 - az általános állapot (életkor, nem, komorbiditás, egyidejűleg szedett gyógyszerek);
 - a beteg kívánságai és elvárásai.
2. Az SPA-s beteg vizsgálata a beteg tünetei alapján magába kell, hogy foglalja: az anamnézist (pl. kérdőív), klinikai paramétereket, laboratóriumi vizsgálatokat, képalkotó eljárásokat, valamint az ASAS alapvizsgálatokat. A vizsgálatok ismétlésének gyakoriságát egyénre szabottan a beteg tünetei, azok súlyossága és a gyógyszeres kezelés szabja meg.
3. Az SPA helyes kezelése a „nem gyógyszeres” és a gyógyszeres kezelési módok kombinációjából áll.
4. Az SPA „nem gyógyszeres” kezelésének tartalmaznia kell a beteg felvilágosítását és a rendszeres tornát. Egyéni és csoportos fizioterápia megfontolandó. A beteg egyesületek és az önsegítő csoportok hasznosak lehetnek.
5. SPA-s beteg fájdalma és merevsége esetén a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) az elsőként választandó készítmények. Azokban az esetekben, amikor az esetleges

- gyomor- bélrendszeri komplikáció kockázata magas, nem-szelektív COX-2 gátló és gastroportektív szerek együttes adása **vagy** szelektív COX-2 gátló adása szükséges.
6. Azoknál a betegeknél, akiknél a fájdalomcsillapításra az NSAID hatástalan, kontraindikált és/vagy rosszul tolerált, megfontolandó az analgetikum, pl. paracetamol vagy opioid adása.
 7. A mozgásszervrendszer helyi gyulladására kortikoszteroid injekció adása megfontolandó. A gerinc panaszokra a **szisztémás** kortikoszteroid hatékonyságára nincs bizonyíték.
 8. **Nincs** tudományos bizonyíték a gerincpanaszok bázisterápiás kezelésére, beleértve a sulfasalazint és a methotrexatot. Perifériás arthritiben a sulfasalazin megfontolandó.
 9. Anti-TNF kezelés – az ASAS ajánlásai szerint – azoknak a betegeknél javasolt, akik betegsége tartósan aktív és más kezelések sikertelenek maradtak. Nincs tudományos bizonyíték arra, hogy az axiális panaszokra adott anti-TNF kezelést kötelezően meg kell előznie vagy a kezeléssel párhuzamosan bázisterápiát kellene alkalmazni.
 10. Csípő TEP azoknál a betegeknél javasolt, akiknek kezeléssel dacoló fájdalma és/vagy fogyatékosága és strukturális károsodást kimutató radiológiai elváltozása van, még akkor is, ha az illető fiatal. Gerincsebészet (pl. korrekciós osteotomia vagy stabilizációs eljárások) kiválasztott esetekben javasolt.

2.9.2. Rövid összefoglaló a nem biológiai terápiák hatásairól

A *fizioterápia* célja a gerinc mobilitásának, az általános erőnléti állapotnak a megőrzése javítása és a fájdalomcsökkentés. A 2004-s Cochrane áttekintő elemzés (Dagfinrud 2001) a rendszeres egyéni vagy csoportos fizioterápiát megfontolandónak, és az önsegítő csoportok szerveződését (Feldtkeller 2002) hasznosnak tartja.

A spondylitis ankylopoetica első vonalbeli terápiájába jelenleg a *NSAID-k* (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) tartoznak a fájdalom és az ízületi merevség csökkentésének tekintetében (Dougados 2002.) Folyamatos, éveken keresztül, maximális dózisban történő alkalmazásuk esetén (Wanders 2004) radiológiai betegségprogresszió csökkenés volt elérhető. Ugyanakkor folyamatos alkalmazás során megnövekszik a gastrointestinalis (gyomor-bélrendszeri), kardiovaszkuláris események kockázata.

SPA-ban a *kortikoszteroidok* alkalmazásának megfontolandó formája fájdalom csillapítás céljából az ízületbe (intraarticularisan) a gyulladás helyére adott injekció, különösen keresztcsonti ízületi gyulladás (sacroileitis) esetén (Maugars 1992, Luukkainen 1999). Gerinc érintettség esetén a kortikoszteroidok szisztémás alkalmazását evidencia nem támasztja alá.

A *bázisterápiás, avagy betegséget módosító antireumatikus szerek (DMARD, Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) szerek* pontos hatásmechanizmusuk nem teljesen ismert. Ide tartozik, többek között, a sulfasalazin, a methotrexat és a leflunomid.

A rendelkezésre álló adatok alapján gerinc érintettséggel járó (axiális) betegség esetén jelenleg nincs bizonyíték a DMARD-k (methotrexat, sulfasalazin) pozitív hatására a gerinc fájdalomra és funkcióra vonatkozóan. (Chen 2003, Zochling 2005). Sulfasalazin alkalmazása megfontolandó dominálón perifériás érintettséggel járó SPA esetén. (Chen 2005)

Igazolták egy intravénásan alkalmazott *biszfoszfonát* származék, a pamidronate pozitív hatását a gerinc fájdalomra és funkcióra (Maksymowych 2002, 2004).

Az SPA *orthopéd sebészeti kezelése* nem oki terápia, hanem rehabilitáció és rekonstrukció céljából végzik. A csípőízületi arthroplastica (protézis műtét) elvégzése a radiológiai eltéréssel, funkció beszűküléssel és fájdalommal járó esetekben jön szóba. Korrekciós gerinc osteotomiára (Van Royen 1999) ritkán kerül sor, megfelelő indikáció szükséges (kifejezett háti gerincgörcbület, amely az a vízszintes látást korlátozza, fájdalom, egyensúly problémák).

2.9.3. A terápia hatásának mérése

A szakirodalomban számos mérő módszer jelent meg SPA-ra vonatkozóan. A mérő módszerek három nagy csoportba sorolhatók:

- Beteg véleményén alapuló módszerek
- Vizsgáló által mért paraméterek, a mozgástartomány mérései
- Képkötő eljárásokon alapuló indexek

A biológiai terápiák hatásosságát a randomizált kontrollált vizsgálatok döntően a beteg által megítélt szubjektív paraméterekben mérték SPA-ban.

Az ASAS ajánlásaiban is SPA értékelésre többségben a beteg véleményén alapuló módszerek szerepelnek és a gerinc mobilitásának vizsgálata is mérendő. Biológiai terápia esetén is ezek a

paraméterek a döntőek, a radiológiai módszerekkel mérhető nyereség értékelésére további vizsgálatok szükségesek. Biológiai terápia esetén az ASAS ajánlása szerint az „ASAS core set” és BASDAI méréseket kell vizsgálni.

A betegség kimenetel méréseket részletesen lásd az 5. sz. Mellékletben.

3. Biológiai terápiák

3.1. Az infliximab, etanercept és adalimumab; rövid ismertetés

2002 óta van lehetőség a biológiai terápiára gyakorlati alkalmazására. A biológiai terápiás szerek olyan ellenanyagok (antitestek), melyek a gyulladásos folyamatban jelentős szerepet játszó proinflammatorikus citokinek (gyulladás folyamatát erősítő), a tumornecrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), hatásának gátlása révén hatnak. Immunhisztológiai vizsgálatok az SPA során jelentkező gyulladásos eltéréseknek megfelelően TNF α mRNS-t detektáltak, a termelődő TNF α központi szerepet játszik a gyulladásos folyamat kifejlődésében (Braun 1995).

- infliximab

Az infliximab egy géntechnológiai eljárásokkal előállított kiméra (1/4 rész egér- 3/4 rész humán) TNF- α monoklonális antitest, mely az RA patogenezisében kulcsszerepet játszó TNF- α solubilis és transzmembrán formájához nagy affinitással kötődik, ezáltal gátolja a receptorhoz való kötődést, és így megszakítja a gyulladásos folyamatot. (Robinson 2005)

- etanercept

Az etanercept szolubilis TNF- α receptor humán IgG1 molekula Fc fragmentumához fúzionálva. A szérumban TNF- α -t a fiziológiásnál nagyobb affinitással köti meg, így biológiailag inaktiválja. (McCormack 2004).

- adalimumab

Rekombináns 100%-ban humán monoklonális TNF- α ellenes antitest, amely köti a sejtfelszíni p55-s és p75-s TNF- α receptorokat, és így megakadályozza a biológiai hatás kiváltását.

3.2. A biológiai szerek terápiás hatása

Az elmúlt évek tapasztalatai azt mutatták, hogy a TNF- ∞ gátló szerek, mint az *infiximab* és az *etanercept* gyorsan és hatékonyan csökkentik a spondylitis ankylopoetica gyulladásos tüneteit legyen szó akár fizikai funkcióról, gerinc mobilitásról, perifériás arthritisről, enthesitistről, akár a gyulladásos laboreltérésről (Braun 2002, 2004, Baraliakos 2004). Az előbb említett szerek alkalmazásával kapcsolatban több RCT is történt az elmúlt években. Az eredmények alapján úgy tűnik mindkét szer hasonló hatékonyságú az SPA kezelésében (Haraoui 2005). Az eredmények szerint a TNF- ∞ gátló szerek terápiás hatékonysága gyorsan kialakul és folyamatos alkalmazással 3 évig is fennáll (Baraliakos 2004). Folyamatosan két évig alkalmazott infiximab terápia MR vizsgálattal igazolva a gerincgyulladást tartósan csökkentette, de nem szüntette meg teljesen (Braun 2003, Sieper 2005, Braun 2005). A biztató adatok ellenére tény, hogy a betegek 50%-a nem érte el betegség aktivitásra vonatkozóan a BASDAI50 javulást (Anandarajah 2005). Azokban az esetekben, amikor a 8 hetente alkalmazott 5 mg/ttkg nem bizonyult hatékonynak és a betegség aktivitásra utaló tünetek perzisztáltak, a dózisok között intervallum 6 hétre történő csökkentésével a terápiás hatékonyság növelhető volt (Collantes-Estevez 2005). A terápia megszakítása esetén nagy százalékban jelentkezik klinikai relapszus (Baraliakos 2005). Mind az infiximab, mind az etanercept terápia alkalmazása során az anterior uveitis (szemgyulladás) számának szignifikáns csökkenését észlelték. (Braun 2005).

Mellékhatások közül etanercept esetén az injekciós reakció, és az infiximab esetén anti-nukleáris antitestek megjelenése fordul elő leggyakrabban. Esettanulmányok ritkán leírtak demyelinizációt, lupus szerű syndromát vagy a már meglévő szívelégtelenség romlását. Emellett fokozott fertőzés kockázatról is beszámoltak, főleg a TBC esetében. (Beaten 2003, Keane 2005).

Kevesebb tapasztalatunk van az SPA terápiájában, a rheumatoid arthritisben már sikerrel alkalmazott, egyéb biológiai terápiás készítményekkel kapcsolatban: a szintén TNF- ∞ gátló *adalimumab* illetve az interleukin1 receptor antagonistá *anakinra*. Egy 2004-ben publikált adalimumab vizsgálatban Haibel és munkatársai szerint SPA-ban hatékonynak bizonyult, RCT azonban egyelőre nem áll rendelkezésünkre (Haibel 2004). Anakinrára vonatkozóan

jelenleg SPA-ban csak hiányos bizonyítékok állnak rendelkezésre. (Efthimious 2005, Zochling 2005).

4. A szakirodalom szisztematikus áttekintése biológiai terápiákkal végzett randomizált kontrollált vizsgálatokra SPA-ban

4.1. Módszer

A betegségre és a biológiai terápiák randomizált kontrollált vizsgálataira vonatkozó kulcsszavakkal keresést végeztünk:

- orvosi adatbázisokban
- egészségügyi technológia elemzőknél és
- közvetlenül orvosi szakfolyóiratokban

2000. január 1. és 2005. augusztus 31. közötti időszakra vonatkozóan.

4.1.1. Keresési kulcsszavak és kombinációik

Keresési kulcsszavak:

ankylosing, spondylitis, „ankylosing spondylitis”, spondyloarthritis, spondylarthropathy, spondylarthropathies, spondyloarthropathy, spondyloarthropathies, spondylarthritides, spondyloarthritides, ankylosans, ankyloses, spondylo-arthropathies, spondylo-arthropathy, infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra, tnf, biologic, thalidomide, Remicade, Enbrel, Humira, Kineret, Rituximab, Rituxan.

Kulcsszó kombinációk (kulcsszó „AND” kulcsszó):

- „Ankylosing spondylitis” infliximab
- „Ankylosing spondylitis” infliximab controlled trial
- „Ankylosing spondylitis” infliximab randomised controlled trial
- „Ankylosing spondylitis” infliximab RCT
- „Ankylosing spondylitis” Remicade
- „Ankylosing spondylitis” Remicade controlled trial
- „Ankylosing spondylitis” Remicade randomised controlled trial
- „Ankylosing spondylitis” Remicade RCT
- „Ankylosing spondylitis” cost
- „Ankylosing spondylitis” costs
- „Ankylosing spondylitis” cost-effectiveness
- „Ankylosing spondylitis” infliximab cost

„Ankylosing spondylitis” infliximab costs
„Ankylosing spondylitis” infliximab cost-effectiveness
„Ankylosing spondylitis” Remicade cost-effectiveness
„Ankylosing spondylitis” etanercept
„Ankylosing spondylitis” etanercept controlled trial
„Ankylosing spondylitis” etanercept randomised controlled trial
„Ankylosing spondylitis” etanercept RCT
„Ankylosing spondylitis” Enbrel
„Ankylosing spondylitis” enbrel controlled trial
„Ankylosing spondylitis” Enbrel randomised controlled trial
„Ankylosing spondylitis” Enbrel RCT
„Ankylosing Spondylitis” etanercept cost
„Ankylosing spondylitis” etanercept costs
„Ankylosing spondylitis” etanercept cost-effectiveness
„Ankylosing spondylitis” Enbrel costs
„Ankylosing spondylitis” Enbrel cost-effectiveness
„Ankylosing spondylitis” adalimumab
„Ankylosing spondylitis” adalimumab controlled trial
„Ankylosing spondylitis” adalimumab randomised controlled trial
„Ankylosing spondylitis” adalimumab RCT
„Ankylosing spondylitis” adalimumab cost
„Ankylosing spondylitis” adalimumab costs
„Ankylosing spondylitis” adalimumab cost-effectiveness
„Ankylosing spondylitis” Humira cost
„Ankylosing spondylitis” Humira costs
„Ankylosing spondylitis” Humira cost-effectiveness
„Ankylosing spondylitis” anakinra
„Ankylosing spondylitis” anakinra controlled trial
„Ankylosing spondylitis” anakinra randomised controlled trial
„Ankylosing spondylitis” anakinra RCT
„Ankylosing spondylitis” Kineret
„Ankylosing spondylitis” Kineret controlled trial
„Ankylosing spondylitis” Kineret randomised controlled trial
„Ankylosing spondylitis” Kineret RCT

„Ankylosing spondylitis” anakinra cost
„Ankylosing spondylitis” anakinra costs
„Ankylosing spondylitis” anakinra cost-effectiveness
„Ankylosing spondylitis” Kineret-re
"Ankylosing spondylitis" Rituximab
"Ankylosing spondylitis" Rituxan

4.1.2. Vizsgált orvosi adatbázisok

Medline, PubMed www.ncbi.nlm.nih.gov
EBSCO <http://search.epnet.com/>
Embase
EISZ
Wiley interscience kiadó összes dokumentumaiban
www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/home
ASAS csoport honlapján www.asas-group.com
Magyar Orvosi Bibliográfia www.eski.hu

4.1.3. Vizsgált egészségügyi technológia elemzők

Cochrane www.cochrane.org
Best Clinical Evidence
INAHTA www.inahta.org
CRD adatbázishoz (DARE, NHS, EED)
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>
<http://144.32.150.197/scripts/WEBC.EXE/NHSCRD/start>
NICE www.nice.org
HEDM www.hedm.be

4.1.4. Közvetlenül is vizsgált szakmai folyóiratok

Lancet www.thelancet.com
AMA American Medical Association
JAMA& Archieves

<http://jama.ama-assn.org/search.dtl>

BMJ <http://bmj.bmjournals.com/>

NEJM New England Journal of Medicine

<http://content.nejm.org/search.dtl>

Journal of Rheumatology

www.jrheum.org

Annals of Rheumatic Diseases (az EULAR újságja)

www.eular.org

Rheumatology Oxford (formerly a British Journal of Rheumatology, a British Society of Rheumatology újságja)

www.rheumatology.oupjournals.org

Arthritis & Rheumatism és az Arthritis Care & Research (American College of Rheumatology újságjai)

www.rheumatology.org

Current Opinion in Rheumatology

www.co-rheumatology.com

4.2. Randomizált kontrollált vizsgálatok

A keresés lezárásáig (2005. augusztus 31.) hét randomizált-kontrollált vizsgálatot találtunk, melyek az etanercept és az infliximab hatékonyságát vizsgálták. Más biológiai terápiás szerrel randomizált kontrollált tanulmányt nem végeztek. 1. táblázat.

1. sz. táblázat: 2000. január 1. és 2005. augusztus 31. között fellelhető randomizált kontrollált vizsgálatok biológiai terápiákkal SPA-ban, a szakirodalom szisztematikus keresése alapján

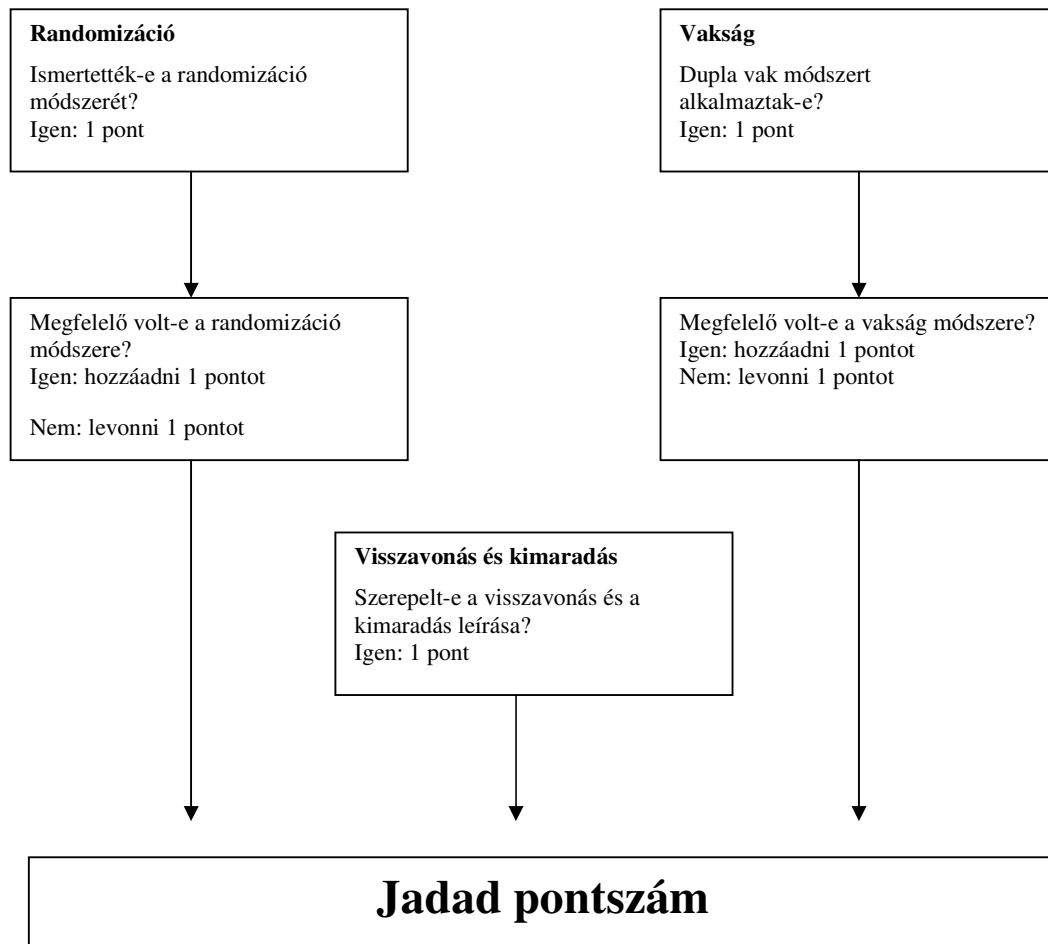
Publikáció éve	Infliximab	Etanercept
2002	Bosch et al. (n=40)	Gorman et al. (n=40)
	Braun et al (n=70)	
<u>2003</u>	-	Brandt et al. (n=30)
		Davis et al. (n=277)
<u>2004</u>	-	Calin et al. (n=84)
<u>2005</u>	Van der Heijde et al. (n=279)	-

„n” – a vizsgálatokba beválogatott betegek száma.

A biológiai terápiára vonatkozó RCT-k mindegyike megfelel az RCT vizsgálatokkal szemben támasztott minőségi követelményeknek – mind a négy tanulmány Jadad pontszám értéke 5.

(1. sz. ábra)

1. ábra. A Jadad pontszám kalkulálása



Az elemzésre került randomizált kontrollált vizsgálatok főbb paramétereit a 11. sz.

Mellékletben található táblázatban (3. táblázat) foglaltuk össze.

- Bosch et al., 2002 március

Az elsőként megjelent randomizált-kontrollált kettős vak összehasonlító vizsgálat egy centrumban történt (monocentrikus), összesen 40 fő került randomizálásra, 4 különböző spondylarthropathia alcsoportokból (1. spondylitis ankylopoetica gerincérintettséggel 2. spondylitis ankylopoetica gerinc és perifériás érintettséggel, 3. arthritis psoriatica 4. nem differenciált spondylarthropathia). A placebo valamint 5 mg/kg infliximab kezelés hatását hasonlította össze elsődleges végpontként⁶ a beteg és a vizsgáló véleménye alapján a betegség aktivitásáról (VAS). Az infliximabbal kezelt csoportban mindkét végpontban szignifikáns javulást lehetett elérni, míg a placebo csoportban nem volt változás. A globális betegség aktivitás tekintetében a beteg véleménye esetén a kezdeti kiindulási értékhez képest 73%-s (67-ről 18-ra csökkent a VAS), és a vizsgáló esetén is hasonló mértékű javulást (76%) írtak le. Már a második héttől észlelhető volt a szignifikáns különbség az infliximab és a placebo csoportok között és ez a különbség a 12. hétig megmaradt. A két elsődleges végpont mellett egyéb paramétereket is vizsgáltak, mint a BASFI, BASDAI, a gyulladásoz gerinc fájdalom, a nyomásérzékeny illetve a duzzadt ízületek száma, CRP, We és ezekben a paraméterekben is szignifikáns javulást írtak le az infliximab csoportban.

Beválasztási kritérium: ESSG kritériumokat teljesítő, legalább 18 éves beteg, negatív terhességi teszttel és megfelelő fogamzásgátlással legalább a vizsgálatot követő 6 hónapig, legalább 1 duzzadt ízület vagy egy aktív tendinitis vagy dactylitis (kolbász-ujj) és/vagy gyulladásoz gerinc fájdalom (inflammatory back pain, IBP) aktív spondylarthropathia (spondylitis ankylopoetica gerinc valamint gerinc és perifériás érintettséggel, arthritis psoriatica és nem differenciált spondylarthropathia)

⁶ Az RCT-k az elsődleges végpontokkal kapcsolatos kérdések megválaszolása érdekében kerülnek elvégzésre. Az elsődleges végpontban keletkezett eredményt megerősítheti az alcsoportokban észlelt ugyanezen végpontra vonatkozó eredmények, illetve a járulékos (másodlagos vagy egyéb) végpontokra vonatkozó eredmények konzisztenciája. Az elsődleges végpontban elmaradó eredmény azonban mással nem helyettesíthető. A másodlagos végpontok hasznosak lehetnek viszont hipotézisek megfogalmazása és további kutatások megtervezése céljából – határozott állítások azonban ezek alapján többnyire nem fogalmazhatók meg. Másfelől a konzisztencia hiánya (akár az összetett elsődleges végpont elemei, akár az egyéb végpontok akár az egyes alcsoportok között mutatkozik) gyengíti az elsődleges végpontra vonatkozó eredményt: minél szélesebb körű a konzisztencia elmaradása, annál szűkebb körű az eredmény. A konzisztencia hiánya (akár az összetett elsődleges végpont elemei, akár az egyéb végpontok akár az egyes alcsoportok között mutatkozik) gyengíti az elsődleges végpontra vonatkozó eredményt.

Kizárási kritérium: 1. súlyos fertőzés (hepatitis, pneumonia, pyelonephritis) az előző 3 hónapban, 2. opportunist fertőzés az előző 2 hónapban, 3. TBC-s anamnézis, 4. malignoma, 5. HIV pozitív, 6. reaktív arthritis, 7. egyéb súlyos megbetegedésre utaló tünetek, 8. mellkas felvételen korábbi TBC-s elváltozásra utaló jelek, 9. az elmúlt 3 hónapban kísérleti gyógyszeres terápia alkalmazása, 10. korábbi TNF-alpha szintet csökkentő terápia alkalmazása

Követés: 12 hét

Terápia gyógyszer csoportban: Infliximab (5 mg/kg 250 ml 0.9%-s NaCl) a 0., 2., 6. héten alkalmazva.

Más terápia: 1. 4 héttel korábban el kellett vonni a korábbi DMARD-t (SSZ, MTX, cyclosporin,), 2. megengedett a NSAID, és/vagy 10 mg/die adagnál kisebb fenntartó szteroid, melynek a dozírozása a vizsgálatot megelőző 4 hétben és a vizsgálat alatt nem változott.

Kimenetel:

Elsődleges végpont⁷ a javulás a beteg véleményében és a vizsgáló véleményében a teljes betegség aktivitásról (100 mm-s vizuális analóg skálán, VAS).

Mellékhatás: az infliximab jól tolerálható, nem volt allergiás vagy anaphylaxiás roham, 20%-ban alakult ki ANA pozitív, 10%-ben anti-dsDNA antitest kifejlődés, de lupus szerű tüneteket nem észleltek,

Drop-out: az infliximab csoportból 2 beteg: 1. disszeminált TBC kifejlődése miatt, 2. 1 beteg synovialis biopsziát követően kialakult arthritis akut exacerbációja (fellángolása) miatt.

- Braun et al., 2002 ápr

Az egy hónappal később publikált 12 hetes placebo-kontrollált multicentrikus vizsgálatban random módon 35 beteget válogattak be az infliximab (5 mg/kg) terápiás csoportba és 35 beteget a placebo csoportba (összesen 70 beteg). Cél volt placebóval összehasonlítani a többször alkalmazott infliximab infúzió hatásosságát súlyos spondylitis ankylopoeticában.

A beválogatott betegek megfeleltek a módosított New York-i kritériumoknak és súlyos aktív betegségben szenvedtek (BASDAI) és sem DMARD, sem kortikoszteroid kezelésben nem részesülhettek. A vizsgálat alatt a NSAID terápia állandó dózisban megengedett volt. A vizsgálat végére az infliximab csoportban a betegek 53%-a érte el a legalább 50%-s aktivitás

⁷ Lásd a 4.2. fejezetben

csökkenést, 44%-al többen mint a placebo csoportban. Emellett szignifikáns javulást észleltek egyéb paraméterekben is, mint a BASFI, a BASMI és az élet minőség. Az infúzió általánosságban jól tolerálható volt, összesen 3 alkalommal kellett megszakítani a kezelést (ok: szisztémás tuberkulózis, allergiás granulomatózis a tüdőben és leukopenia)

Beválasztási kritérium: New York-i kritérium – BASDAI-val meghatározva 4-es fokozat, vagy vizuális analóg skálán (VAS) 4-nél magasabb gerincfájdalom

Kizárási kritérium: 1. elégtelen betegség aktivitás, 2. teljes ankylosis, 3. DMARD terápia, 4. súlyos komorbiditás, 5. TBC megelőző 3 évben, 6. mellkas felvételen látható specifikus (TBC-re utaló) elváltozások, 7. súlyos fertőzés megelőző 2 hónapban, 8. lymphoproliferatív megbetegedés vagy egyéb malignoma a megelőző 5 évben, 9. egyéb súlyos belszervi megbetegedés (vese, máj, haematológiai v. gasztrintestinalis, cardialis), 10. fenntartó szteroid terápia,

Követés: 12 hét

Terápia gyógyszer csoportban: Infliximab (5 mg/kg, 250 ml 0.9%-s NaCl oldatban) a 0., 2., 6. héten alkalmazva.

Kimenetel:

Elsődleges végpont 50% javulás 12 hét alatt BASDAI-ban.

Másodlagos végpontok: a beteg és a vizsgáló véleménye a betegség aktivitásról 10 cm-s vizuális analóg skálán (VAS), BASFI, BASMI, SF36 és a gerinc és a csípőízületi mobilitás.

Mellékhatás: egy súlyos mellékhatás generalizált TBC a nyirokcsomókban, egyéb: 1. átmeneti allergiás granulomatózis a tüdőben, 2. leukopenia

Drop-out 1 beteg még az analízis előtt, mert nem teljesítette a radiológiai kritériumot

- Gorman et al., 2002 május

A két infliximabot alkalmazó vizsgálattal időben párhuzamosan futó etanercept kezelést (hetente kétszer 25 mg sc. inj.) alkalmazó, randomizált, kettős-vak, kontrollált tanulmányban a két terápiás csoportba 20-20 (etanercept és placebo) beteget válogattak be.

A betegek megfeleltek a módosított New York-i kritériumoknak, és betegségük aktív volt. A korábban beállított DMARD (arany inj., MTX, SSZ), NSAID és kortikoszteroid (kevesebb mint 10 mg/die) terápiát változatlanul folytatták. A vizsgálat 4. hónapjának végére az etanercept csoportban 80%-ban, míg a placebo csoportban 30%-ban (P=0.004) értek el a

20%-s javulást a betegségaktivitásban (legalább 3 csoportban az alábbi öt közül: reggeli ízületi merevség, az éjszakai gerinc fájdalom foka, BASFI, ízületi duzzanat, és a beteg globális véleménye a betegség aktivitásáról). Megjegyzendő, hogy a nemek közti elterés elég nagy a placebo és a gyógyszer csoportban és a szteroid arány is jelentősen különbözött.

Az etanercept jól tolerálható volt, nem volt szignifikáns különbség mellékhatások tekintetében a két csoport között.

Beválasztási kritérium: módosított New York-i kritériumok aktív spondylitis, legalább 18 éves életkor. Aktív spondylitis: gyulladáshoz derékfájdalom jelenléte, 45 percig tartó reggeli gerincmerevség, legalább közepes súlyosságú betegség aktivitás a beteg (1-5 súlyossági fokozatban) és a vizsgáló (100 mm-es VAS) szerint.

Kizárási kritérium: 1. egyéb spondylitis (nem SPA), 2. teljes ankylosis klinikai és radiológiai jelei, 3. visszatérő fertőzőes megbetegedés vagy 4. daganatos megbetegedés vagy 5. súlyos máj, vese, hematológiai vagy neurológiai megbetegedés.

Követés: 4 hónapos követés, majd ezt követően felajánlott 6 hónapos nem vak („open-label”) kiterjesztés

Terápia gyógyszer csoportban: 25 mg etanercept subcutan injekció hetente kétszer

Más terápia: folytatható dóziszváltoztatás nélkül NSAID, kortikoszteroid (≤ 10 mg/nap), aranyinjekció (≤ 50 mg/hónap), methotrexate (≤ 20 mg/hét), sulfasalazine (≤ 3 mg/nap).

Kimenetel:

Elsődleges végpont: 20 %-os vagy nagyobb javulás 5-ből legalább 3 mérésben (reggeli gerincmerevség, éjszakai gerincfájdalom foka, BASFI, beteg véleménye a betegség aktivitásról és a duzzadt ízületek pontszáma).

Másodlagos végpont: vizsgáló véleménye a betegség aktivitásról, gerincmobilitás mérése, enthesitis és perifériás ízületi nyomásérzékenység pontszáma, vörösvértest süllyedés, C-reaktív protein szint.

Mellékhatás: a leggyakoribb mellékhatás: injekciós reakció, enyhe infekció (felső légúti), hasmenés, enyhe cellulitis, neurológiai eltérés (egy betegen fülszengés –tinnitus- majd izomrángások), ANA pozitívitás és a 6 hónapos kiterjesztett vizsgálatban ugyanezek eltérések mellett fogászati tályog, fejfájás, egy esetben glykozuria, egy esetben hypoalbuminemia.

Drop-out: kizárást okozó mellékhatást nem észleltek.

- Brandt et al, 2003

Összesen 30 beteg vett részt a vizsgálatban. A tanulmány két részből épült fel: kezdeti 6 hét randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat során összehasonlították a heti kétszer alkalmazott 25 mg etanercept (n=14) és a placebo (n= 16) hatását. A folytatásban a második 6 hét során mindkét csoport egyaránt etanercept kezelésben részesült. Ez az első 12 hét kettős vizsgálat volt. A 12. heti elemzés után a vizsgálat nyílttá vált, és a korábbi placebo csoport tagjai további 6 hétig kaptak etanercept kezelést. Így mindkét csoport összesen 12 hetes etanercept kezelésben részesült. Ezt 12 hetes etanercept terápia nélküli időszak követte, majd ismét vizsgálták a kimeneteleket. Részletesen most az első 6 hetes RCT eredményeit ismertetjük.

A vizsgálatban már legalább 4 hete DMARD és kortikoszteroid terápiában nem részesülő, a New York-i kritériumokat teljesítő, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek kerültek randomizálásra. A vizsgálat mind a kezelőorvosok és a betegek számára vak volt a vizsgálat 12. hetéig. A 6. hétig az 50%-s betegség aktivitás csökkenést az etanerceptes csoport 57%-a, míg a placebocsoportnak csak 6%-a (P=0.004) érte el. A kezdeti 6.5 ± 1.2 BASDAI érték 3.5 ± 1.9 -re javult, míg a placebo csoportban javulás nem volt detektálható (P=0.003 a csoportok között). Súlyos mellékhatást egyik csoportban sem észleltek.

Beválasztási kritérium: módosított New York-i kritérium aktív betegség (BASDAI ≥ 4 , gerincfájdalom ≥ 4 , 0-10-ig numerikus skálán)

Kizárási kritérium: 1. aktív tuberkolózis megelőző 3 évben, 2. komoly fertőzés megelőző 2 hónapban, 3. lymphoproliferatív betegség vagy malignus daganat a megelőző 5 évben, 4. sclerosis multiplex, 5. egyéb súlyos betegség tünetei

Követés: a 6. hétig RCT-ként, illetve mindkét csoportban (az etanercept adásától számított) 24 hétig

Terápia gyógyszer csoportban: 25 mg etanercept subcutan injekció hetente kétszer

Más terápia: a vizsgálat előtt 4 héttel a DMARD és kortikoszteroid terápiát elvonták, csak NSAID terápia volt megengedett dózisévelés nélkül.

Kimenetel:

Elsődleges végpont: 6. héten értékelt 50% BASDAI,

Másodlagos végpont: BASFI, BASMI, SF36, gerinc fájdalom (numerikus skálán), CRP szint és ESR (vörösvértest süllyedés)

Mellékhatás: súlyos mellékhatást nem észleltek, leggyakoribb mellékhatás: injekciós reakció, enyhe fertőzés (felső légúti)

- Davis et al, 2003

Ebben a multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált, kettős-vak tanulmányban az etanercept hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták aktív spondylitis ankylopoeticában. A módosított New York-i kritériumoknak megfelelő aktív betegséggel rendelkező betegeket sorolták random módon a placebo (139 fő) és az etanercepttel kezelt (138 fő) csoportba (összesen 277 beteg), és összehasonlították a hetente kétszer, subcutan injekcióban alkalmazott 25 mg etanercept és a placebo hatását. A betegek folytathatták a korábban megkezdett methotrexat, hydroxychloroquin és sulfasalazin terápiát változatlan dózisban, de egyéb DMARD kezelés nem volt megengedett. Az elsődleges végpont az ASAS20-s választ elérők százaléka volt a 12. és a 24. héten. Az etanercept csoportban a 12. héten a betegek 59%-a és a 24. héten 57%-a érte el az ASAS20 választ, szemben a placebo 28% és 24%-val ($P < 0.0001$). Egyéb másodlagos kimenetekben, mint a betegség értékelése, a fájdalom, a funkció és a gyulladás, a gerincmobilitás mérések, a labor eltérések hasonlóan szignifikáns javulást értek el. Mellékhatások hasonló arányban jelentkeztek mindkét csoportban, a leggyakoribb mellékhatás az etanerceptes csoportban ($P < 0.05$) az injekciós reakció, felsőlégúti infekció és a véletlenszerű sérülés.

Beválasztási kritérium: 18 és 75 év közötti életkor, módosított New York-i kritériumok teljesítése, aktív betegség (reggeli merevség pontszám ≥ 30 mm (VAS)), ill. ≥ 30 mm legalább két esetben a következő 3-ból: 1. beteg véleménye a betegség aktivitásról, 2. derékfájdalom, 3. BASFI)

Kizárási kritérium: 1. teljes ankylosis (radiológiai), 2. korábban alkalmazott TNF gátló terápia, 3. súlyos fertőzés az elmúlt 4 hétben, 4. terhesség

Követés: 24 hét

Terápia gyógyszer csoportban: 25 mg etanercept subcutan injekció hetente kétszer

Más terápia: megengedett volt hydroxychloroquine, sulfasalazine, methotrexate állandó dózisban. Emellett NSAID, prednisolon max. 10 mg/nap dózisban. Emellett analgetikumok standard dózisban alkalmazhatók voltak

Kimenetel:

Elsődleges végpont: ASAS20

Másodlagos végpont: ASAS50 és ASAS70

Mellékhatás: a legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású. Leggyakoribb injekciós reakció, enyhe fertőzés (felső légúti), véletlenszerű sérülés. 4 esetben súlyos mellékhatás (1. lymphadenopathia, 2. cellulitis, 3. sebfertőzés, 4. csonttörés)

Drop-out: Az etanercept csoportban 5 esetben történt megszakítás súlyos mellékhatás miatt: 1.: lázzal asszociálódott injekciós reakció 2.: colitis ulcerosa fellángolása 3.: bélelzáródás 4. és 5.: csonttörés. Ugyanebben a csoportban két esetben történt megszakítás egyéb mellékhatás: 1. gyomorbél traktusbeli vérzés 2. bélperforáció

- Calin et al, 2004

Ebben a vizsgálatban 14 európai centrumban válogatták be a módosított New York-i kritériumoknak megfelelő, aktív spondylitis ankylopoeticával rendelkező, összesen 84 beteget, akiket egy placebo (n=39) és egy etanercept (n=45) terápiás csoportra osztottak a kettős vak tanulmányban. Az elsődleges végpontként szereplő 12. heti ASAS20-as választ szignifikánsan több etanerceptes beteg (60%), mint placebót kapó beteg (23%) érte el ($P < 0.001$), és ugyanígy szignifikáns volt a válasz az etanerceptet kapó csoportban a másodlagos végpontként értékelt az ASAS50 és ASAS70 esetén is. A vizsgálatot mellékhatás miatt nem kellett megszakítani, az etanercept jól tolerálható volt, a leggyakoribb mellékhatás az injekciós mellékhatás volt.

Beválasztási kritérium: 18 és 75 éves életkor között, módosított New York-i kritériumok alapján, aktív betegség esetén (aktivitás mérés 100 mm-s vizuális analóg skálával 4 tünet esetén: 1. gerincgyulladás 2. derékfájdalom 3. a beteg véleménye a betegség aktivitásáról 4. fizikális funkció). Aktív betegség: gerincgyulladás pontszám ≥ 30 mm, legalább két esetben a másik háromból ≥ 30 mm.

Kizárási kritérium: 1. teljes ankylosis, 2. korábbi TNF gátló kezelés, 3. DMARD használata (kivéve: hydroxychloroquine, sulfasalazine, methotrexate, ezek megengedettek voltak) többszörös NSAID használata, 10 mg-nál nagyobb dózisú prednisonon, és a két utóbbi esetén a dózis változtatása.

Követés: 12 hét

Terápia gyógyszer csoportban: 25 mg etanercept subcutan injekció hetente kétszer

Más terápia: hydroxychloroquine, sulfasalazine, methotrexate, NSAID monoterápia használata, 10 mg-nál kisebb dózisu prednisolon változatlan dózisban

Kimenetel

Elsődleges végpont: ASAS20 a 12. héten értékelve.

Másodlagos végpont: ASAS20 a 2. 4. és 8. héten, és az ASAS50, ASAS70

Mellékhatás: a legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt, leggyakoribb az injekciós reakció volt. Egy esetben észleltek komoly mellékhatást; acut myocardialis infarktust (folytatta a vizsgálatot)

Drop-out: mellékhatás miatt nem történt.

- Heijde et al, 2005 – ASSERT vizsgálat]

A szerzők 357 beteget szűrték, 78 beteg nem teljesítette a feltételeket, és végül 279 beteget válogattak be random módon, amelyből 201 kapott infliximabot és 78 kapott placebo.

A 2005-ben publikált 279 beválogatott beteg részvételével végzett, multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatban értékelték az 5 mg/kg infliximab hatékonyságát placeboval szemben.

A módosított New York-i kritériumok szerint spondylitis ankylopoeticával rendelkező aktív betegeket egy placebo (78) és egy infliximab (201) terápiás csoportba osztották. A 24 hét végére a 201 infliximabos beteg közül 61.2%, azaz 123 beteg teljesítette az ASAS20-s választ szemben a placebo csoport 19.2%-s eredményével. (P<0.001). A legtöbb észlelt mellékhatás enyhe vagy mérséklet volt, az infliximab csoportban 7 alkalommal (3.5%) észleltek súlyos mellékhatást, de az infúziós kezelés megszakítására nem volt szükség.

Beválasztási kritérium: a módosított New York-i kritériumokat teljesítő felnőtt betegek, akiknél a BASDAI ≥ 4 , gerincfájdalom pontszám ≥ 4 (0-10 cm, VAS), mellkas röntgen negatív és negatív a PPD teszt és az anamnesis tuberkulózisra.

Kizárási kritérium: 1. teljes ankylosis, 2. egyéb gyulladáso reumatológiai betegség, 3. fibromyalgia, 4. súlyos fertőzés 2 hónapon belül, 5. aktív tuberkulózisos kontakt személy, 6. hepatitis, 7. HIV pozitivitás, 8. transzplantált szerv megléte, 9. malignus megbetegedés, 10. sclerosis multiplex, 11. szívelégtelenség

Követés: 24 hét

Terápia gyógyszer csoportban: 5 mg/kg infliximab infúzió 0., 2., 6., 12., 18. héten

Más terápia:

Megengedett terápiák: stabil dózisú NSAID, acetaminophen, tramadol

Nem megengedett terápiák: 1. két héttel a beválogatás előttől a sulfasalazin, methotrexat, 2. hat hónappal a beválogatás előttől az egyéb DMARD, 3. tizenkét hónappal beválogatás előttől cytostaticus terápia, 4. három hónappal a beválogatás előttől TNF gátló terápia, 5. korábbi infliximab terápia, 6. egy hónappal a beválogatás előttől szisztémás kortikoszteroid

Kimenetel:

Elsődleges végpont: ASAS 20 a 24. héten értékelve

Másodlagos végpont: ASAS 40, ASAS részleges remisszió, betegség aktivitás, fizikai funkció, életminőség

Mellékhatás: a legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású, leggyakoribb az enyhe fertőzés, infúziós reakció. 7 esetben észleltek súlyos reakciót: 1. ízületi gyulladás, 2. hányinger, 3. cholecystitis (epehólyag gyulladás), 4. tüdőgyulladás, 5. lágycsér, 6. testfél bénulás (hemiparesis) 7. hasi fájdalom, láz

Drop out: 2 esetben az etanercept csoportban, nem súlyos mellékhatás miatt: 1. fülgyulladás, 2. megfázás

4.2.1. Rövid összefoglaló a biológiai terápiák randomizált kontrollált vizsgálatairól

A 7 randomizált kontrollált kettősvak klinikai vizsgálatot 2002-2005 között végezték, amelyekbe összesen 898 beteget válogattak be. Az alkalmazott biológiai terápiás szerek dózisa egységes volt a vizsgálatokban: az etanerceptet heti 2x 25 mg adagban, az infliximabot 5 mg/testsúlykg adagban adták. Az infliximab infúziót a 0., 2., 6. (és a vizsgálat hosszától függően 12. és 18.) héten alkalmazták. Az összes vizsgált beteg életkor átlaga 32-47.5 év közötti volt, a betegség fennállása 6.5 évtől 16.4 évig változott. Az esetszám szempontjából kiemelendő Davis (2003) (n=277) etanercept és van der Heijde (2005) infliximab 'Assert' (n=279) vizsgálata.

A 2003-ban publikált Davis és a 2005-ben közzétett Assert tanulmányban van der Heijde (2005) a beválogatási kritériumok mindkét esetben a módosított New York-i kritériumok voltak, aktív betegséggel, ugyanakkor az Assertben kritérium volt a negatív mellkas felvétel, negatív PPD teszt is. A kizárási kritériumok között megemlítendő, hogy az Assertben nem volt megengedett az összes bázis terápiás szer ill. korábbi TNFgátló alkalmazása, szemben a Davis és munkatársainak vizsgálatában, ahol állandó dózisban a MTX, a leflunomid és a

hydroxychloroquine alkalmazható volt. Mindkét esetben az elsődleges végpont az ASAS20-as válasz, melyet az Assert tanulmányban a betegek 61%-a, míg Davisnél 59%-a ért el. A mellékhatások mindkét esetben enyhék, ill. közepesen erősek voltak, mindkét szer jól tolerálhatnak bizonyult.

4.3. A randomizált kontrollált vizsgálatokban használt mércék

A szakirodalom szisztematikus áttekintése során azonosított, randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokban alkalmazott végpontok a következők voltak:

Elsődleges végpontok

- Beteg véleménye a betegség aktivitásáról, VAS
- Vizsgáló véleménye a betegség aktivitásáról, VAS
- beteg véleménye a fájdalomról, VAS
- BASDAI
- ASAS20
- We
- CRP
- 20%-os javulás legalább 3-ban az alábbi 5-ből: reggeli merevség ideje, éjszakai fájdalom mértéke, BASFI, átlag gyulladt ízületi score, beteg véleménye a betegség aktivitásáról

Másodlagos végpontok

- BASFI
- BASMI
- SF-36
- ASAS 50, ASAS 70
- ASAS részleges remisszió
- perifériás ízületi számlálás
- gerinc mobilitás
- BASRI
- Gerincfájdalom, VAS
- Newcastle enthesitis index
- Perifériás ízületi nyomásérzékenység

5. Biológiai terápia irányelvek SPA-ban

A nemzetközi szakirodalomban három jelentős irányelvet találtunk biológiai terápiára vonatkozóan SPA-ban (az ASAS ajánlása, brit és kanadai irányelv). Magyarországon a 2004-ben közölt módszertani levél rendelkezik a biológiai terápiákról. Bár az irányelvek nem teljesen azonosak, összefoglalóan elmondhatjuk, hogy a nemzetközi és a hazai irányelvekben egységesen minimum 2 nem szteroid gyulladáscsökkentő hatástalansága előfeltétele a biológiai terápiának (sulfasalazinra különbözőek az előírások). A betegség aktivitása BASDAI-val mérve meghatározó az indikációjában (BASDAI határérték 4) és a kezelésben jártas szakértői vélemény is szempont (ASAS, magyar irányelv). A javulás megítélésében az aktivitás csökkenése meghatározó (BASDAI csökkenés min. 50% vagy 2 egység), melyet a 6-12. héten kell értékelni. A brit irányelv az indikációnál nem a szakértői véleményt, hanem a BASDAI-t és a gerincfájdalmat értékeli (vizuális analóg skála), és ugyanígy a terápia hatásosságának megítélésekor is a BASDAI mellett követelmény a gerincfájdalom objektivizálható csökkenése.

5.1. Nemzetközi kitekintés

5.1.1. Az ASAS ajánlása biológiai terápia alkalmazására (2005)

A nemzetközi Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) munkacsoport, melyben Magyarország is részt vesz Géher Pál képviseletében, 2003-ban közölte ajánlásait a biológiai terápiák alkalmazásáról SPA-ban (Braun 2003, Pham 2003). Az azóta közlésre került szakirodalmi adatok alapján az ASAS csoport legújabb közleményében módosította az ajánlásait, mellyel a nemzeti irányelvek készítéséhez kíván alapul szolgálni (Braun 2005).

Az ASAS 2005-ös ajánlásai szerint a TNF terápia feltételei:

Diagnózis:

- definitív SPA diagnózis a módosított New York-i kritériumok szerint (Radiológiai kritérium a kétoldali \geq II. stádiumú sacroileitis vagy egyoldali III. vagy IV stádiumú sacroileitis; és az alábbi 3 klinikai kritérium közül pedig 2-nek kell teljesülnie:

1. több mint három hónapja fennálló gerincfájdalom és merevség, mely mozgásra javul de pihenésre nem enyhül, 2. a gerinc mozgástartományának szagittális és frontális síkban beszűkülése 3. a mellkas légzési kitérés csökkenése a kor és nem alapján várható normál értékekhez képest.)

Betegség aktivitás

- aktív betegség legalább 4 héten át
- a BASDAI index ≥ 4 a 0-10 skálán ÉS szakorvosi vélemény szerint is aktív a betegség, (Szakértőnek minősül az a klinikus – általában reumatológus – akinek tapasztalata van gyulladásos gerincbetegségekkel és biológiai szerek használatával. A szakértőt helyileg kell meghatározni. A szakértői vélemény a klinikai tüneteken - kórelőzmény, vizsgálat -, akut fázis fehérjék és/vagy képalkotó eljárások adatain alapul, úgymint gyors progressziót mutató röntgen vagy fennálló gyulladást igazoló MRI)

Terápiás hatástalanság

- Minden betegnél legalább 2 NSAID-el történt megfelelő terápiás próbálkozásnak meg kellett történnie. Megfelelőnek minősül az az NSAID terápia, amelyet legalább 3 hónapon át kapott a beteg, a maximális ajánlott vagy tolerált dózisban (hacsak nem áll fenn kontraindikáció), illetve ha a 3 hónapról korábbi terápia megszakítás intolerancia, toxicitás vagy kontraindikáció miatt történt.
- Tisztán gerincérintettségű pácienseknek nem kell előzőleg DMARD-t kapniuk, a biológiai terápia megkezdhető.
- Perifériás ízületi tünetekkel rendelkező betegeknél legalább egy alkalommal intraartikuláris szteroid injekcióra elégtelen válasz.
- Tartós perifériás ízületi tünetekkel rendelkező betegeknél sulfasalazinnal kell próbálkozni (Legalább 4 hónapon át standard dózisban vagy maximális tolerált dózisban, hacsak nem kontraindikált vagy nem tolerált. 4 hónapról korábbi terápia felfüggesztés intolerancia vagy toxicitás vagy kontraindikáció miatt lehetséges.)
- Enthesitis tünetei esetén lokális kezelésre nem javult.

Kontraindikációk

- Terhes vagy szoptató nő, hatékony fogamzásgátlás kötelező.
- Aktív infekció
- Infekcióra magas rizikójú betegek: krónikus lábszárfekély, előzményben TBC (megjegyzés: helyi ajánlások követése a megelőzésre és a kezelésre), szepszis protézis izületben az elmúlt 12 hónapban, szepszis protézis izületben az elmúlt 12 hónap folyamán vagy bármikor, ha az izület *in situ* marad

- Perzisztáló vagy visszatérő mellkasi infekciók
- Húgycsőkatéter
- Lupus betegség vagy sclerosis multiplex az anamnesisben
- Rosszindulatú betegség vagy daganatot megelőző állapotok, kivéve a basal sejtes carcinomák és több mint 10 éve diagnosztizált és meggyógyított daganatok (ahol magas az esélye a teljes gyógyulásnak)

Betegség megítélése

- ASAS core set (5.1.1. Melléklet) és a
- BASDAI (5.1.3. és 8. Mellékletek) alapján.

Terápiás válasz megítélése

- BASDAI 50%-os relatív javulása vagy 20 mm-es abszolút változása (0-100 skálán) ÉS szakértői vélemény a terápia folytatásáról
- a 6-12. hét között végzendő.

5.1.2. A Brit Reumatológusok Egyesületének irányelvei (2005)

A Brit Reumatológusok Egyesületének (British Society of Rheumatologists, BSR) 2005-ös irányelvei közlésre kerültek (Keat 2005).

TNF-blokkoló terápiára jelölt lehet, akinek

- a diagnózisa SPA a módosított New York-i kritériumok szerint
- a betegsége aktív – a) BASDAI legalább 4 cm, b) és a gerincfájdalom az elmúlt hétre vonatkozóan legalább 4 cm vizuális analóg skálán (VAS), c) *mindkettő*, 4 hét különbséggel mérve, a terápia módosítása nélkül
- két vagy több hagyományos, nem-szteroid gyulladáscsökkentő terápia hatástalansága esetén, mindegyiket folytatólagosan szedve a maximális tolerálhat/ajánlott dózisban 4 hétig.

Kizárási kritériumok

Kizárási kritériumok, mint rheumatoid arthritis esetén. Fontos kizárási szempontok a terhesség vagy szoptatás, aktív jelentős infekció, elmúlt 1 évben szepszikus ízületi gyulladás vagy protézisben, NYHA kritérium szerinti 3 vagy 4 fokozatú szívelégtelenség, demyelinizáló betegség egyértelmű megléte a kórelőzményben.

Terápia megszakításának kritériumai

- súlyos mellékhatás kifejlődése.

- hatástalanság, azaz a BASDAI nem javul 50%-kal vagy nem csökken legalább 2 egységgel és/vagy a gerincfájdalom nem csökken vizuális analóg skálán mérve 2 egységgel 3 havi terápia után.

Terápiás válasz meghatározása

- BASDAI 50%-kal csökken a terápia előtti értékhez képest vagy 2 egységnyit csökken és
- a gerincfájdalom vizuális analóg skálán mérve (az elmúlt hétre vonatkozóan) legalább 2 cm-rel csökken

A vizsgálatot a terápia megkezdése utáni 6. és 12. héten kell elvégezni, a terápiát 12 hét előtt nem kell hatástalanság miatt megszakítani. A hatásmérést 3 havonta kell ismételni. Ha az eredeti terápiás válasz nem marad fenn, 6 hét múlva ismételni kell, ha mindkét esetben nincs meg a szükséges érték, terápiát kell váltani.

Terápiás rezsimek

A gyógyszer előírata szerint. Ha egy tartós válasz kialakult, a terápiát rendszeresen újra kell gondolni, hogy szükséges-e folytatni, mekkora adagban, mennyi időnként, hogy a betegek a minimum hatékony dózisban részesüljenek.

Központi regiszter

Jelenleg nincs, de az Egyesület javasolja létrehozását. Addig is javasolják az adatgyűjtést a gyógyszer dózisára, kimenetekre, toxicitásra vonatkozóan helyi szinten. Mellékhatás-jelentés azonnal szükséges az un. sárga-kártya rendszeren keresztül.

5.1.3. A Kanadai Reumatológus Egyesület javaslata biológiai terápia alkalmazására SPA-ban (2002)

A Kanadai Reumatológus Egyesület (Canadian Rheumatology Association, CRA) javaslatokat állított össze és közölt biológiai terápiára vonatkozóan SPA-ban (Maksymowich 2003). Javaslatuk szerint biológiai terápia javasolt SPA-ban, ha legalább 2 nem-szteroid gyulladáscsökkentő terápia nem volt megfelelő (hatás, biztonság, tolerálhatóság). Az irányelv

megállapítja, hogy a terápia indikálása a kezelőorvos döntésétől függ, a terápiának a megadása gazdasági okokból összeegyeztethetetlen lenne a jelenlegi terápiás standarddal.⁸

5.1.4. Biológiai terápia irányelvekkel kapcsolatos vizsgálatok

Egy legújabb közleményben a Barkham és munkatársai (2005) 246 beteg bevonásával végzett vizsgálatukról számolnak be biológiai terápia jelöltségre vonatkozóan. A betegek kétharmada volt a BASDAI ≥ 40 mm alapján biológiai terápia jelölt, 64% felelt meg az összes, a brit irányelvekben felsorolt betegség aktivitás kritériumnak és az ASAS által előírt szakértői véleménynek. A BASDAI 40 mm határvonal a biológiai terápiához erősnek bizonyult, mivel a vizsgálat szerint megkülönböztette az összes, beteg által tapasztalt aspektust (károsodás, korlátozott aktivitás, részvétel és életminőség). Ugyanakkor felhívják a figyelmet arra, hogy pozitív korreláció mutatkozott az emelkedő BASDAI és a fenti dimenziók indikátorai között, így lehetséges, hogy egyéb BASDAI határértékek is diszkriminatívak lennének. A BSR és az ASAS irányelv is megköveteli a BASDAI 4 hét elteltével való mérését. Biológiai terápia nélkül a BASDAI stabilnak bizonyult 12 hetes időszakot vizsgálva, így vélhetően ez a követelmény nem befolyásolja a biológiai terápia jelöltek számát. Ahol rendelkezésre állt adat, összevetették a szakorvosi vélemény és a BASDAI alapján meghatározott jelöltséget. A 30 esetből mindössze 4-nél volt eltérés (jelentős komorbiditás miatt).

Landewé és munkatársai (2004) 19 holland reumatológus bevonásával végzett felmérést a biológiai terápiára jelölt betegek meghatározására. Legfontosabb paraméterek a következők voltak: funkcionális károsodás kialakulása, az orvos véleménye a betegség aktivitásról és a betegségről globálisan, csípőízületi gyulladás megléte, orvos véleménye a betegség súlyosságáról és az orvosok (röntgenleletek ismerete nélkül) ki tudták választani a betegek közül a súlyos radiológiai károsodással rendelkezőket.

⁸ All therapeutic options should then be equally available according to the best judgement of the treating physician and the informed decision of the patient. It would be below current standard of optimal practice to deny these therapies, when indicated, based solely on economic considerations. To be prescribed when they constitute the best therapeutic alternative and to be discontinued if meaningful improvement is not achieved.

5.2. Módszertani levél Magyarországon

A Magyar Reumatológiai és Fizioerápiás Szakmai Kollégium 2004. január 23-án hagyta jóvá és nyújtotta be az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Miniszternek és még 2004-ben publikálta a biológia terápia gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról szóló módszertani levelét. A módszertani levél moduláris felépítésű, így folyamatosan kiegészíthető, módosítható az újabb eredmények ismeretében. A módszertani levél újabb módosítása szakértők szerint folyamatban van, egyelőre nem került publikálásra.

A módszertani levél rendelkezik a biológiai terápiáról.

„Korrekt diagnózis szükséges a (módosított New York-i kritériumok szerint). Amennyiben legalább két nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatástalannak bizonyult és a betegség aktív (a BASDAI index – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – 4 pontnál magasabb értéket ad), a betegség kezelésében jártas szakértők véleménye alapján (a CRP és a vörösvértest süllyedés, az MRI pozitivitása, a radiológiai progresszió és a beteg kórlefolysa értékelésével) kezdhető meg a biológiai terápia (TNF gátlás). A biztonsági ajánlások a RA-re vonatkozókkal egyezők.” (Nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban. Jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzést legalább 6 hónappal a biológiai terápia előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Krónikus infekciók esetén szerológiai bizonyíték nem fogadható el az aktivitás jelének, kivéve a HIV pozitivitást, azonban pozitív szerológiai eredmény esetén különösen opportunista kórokozónál bizonyítani kell a klinikailag manifeszt infekció hiányát. Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallja a biológiai terápia megkezdését, ANF, anti-DNS és/vagy cardiolipin pozitivitás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség manifesztációinak irányában. Demyelinizáló betegségben biológiai terápia nem indítható. Tisztázatlan hematológiai betegség esetén a biológiai terápiát nem szabad megkezdni. NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenségben biológiai terápia nem indítható. Enyhébb esetben az egy éven belül várható progressziót kell mérlegelni. Tuberkulózis (TBC) lehetőségével kapcsolatban a magyar irányelveket kell szem előtt tartani, aktív TBC esetén ellenjavallt. Látens TBC lehetőségét tuberculin reakció hazai értékelésével kell megítélni. Mellkas rtg és pulmonológus szakvélemény kell a biológiai terápia megkezdése előtt. Látens TBC esetén a magyar irányelveknek megfelelő profilaktikus kezelés mellett a TNF gátlás megkezdhető és lefolytatható, de különös gonddal kell a beteget ellenőrizni, 3 havonta mellkas röntgen és pulmonológiai konzílium.)

Terápia hatásosságának mérése:

„A TNF gátló kezelés folytatható, ha a BASDAI index 50%-os vagy 20 pontos abszolút javulása igazolható 6-12 hetes kezelés után és szakértők a folytatást javasolják.”

Ellátás feltételrendszere:

„Biológiai terápiát a beteget kezelő szakorvos javasolhatja. Az irányelveknek megfelelően dokumentált szakmai javaslatot a biológiai terápia végzésére feljogosított centrum bírálja el, és annak vezetője dönt a terápia megkezdhetőségéről.”

A biológiai terápia indikációjában és nyomonkövetésében előirt BASDAI index magyar verziója validálásáról publikáció nem áll rendelkezésre és szakértők véleménye szerint sem történt meg a kérdőív módszertanilag megfelelő adaptálása.

6. Betegségteher, különös tekintettel a munkaképességre, foglalkoztatottságra SPA-ban

6.1. Áttekintések (1980-2000)

Boonen és munkatársai (2001) a szakirodalom szisztematikus elemzését végezték el 1980 és 2000 közötti időszakra vonatkozóan az SPA-s betegek munkaképességének és az azt meghatározó tényezők vizsgálata céljából.

A szerzők által 18 közlemény került azonosításra, egy kivétellel (Mexikó) mind európai országokból származott. Az életkor átlagot és tartományt, a betegség fennállás idejét több közlemény nem adta meg és hiányosak voltak az adatok a betegség aktivitásra, gerincérintettségén kívüli tünetekre, iskolázottsági szintre vonatkozóan. Nem volt egységes a terminológia a foglalkoztatottságot és rokkantságot illetően.

Ezek figyelembevételével a betegek foglalkoztatottsága 34-96% között volt (45 illetve 5 éves betegség fennállás mellett), a közlemények fele 70% alatti foglalkoztatottságról számolt be. Egy országon belül is különbség mutatkozott a különböző tanulmányokban (Az Egyesült Királyságból származó 5 különböző közleményben a foglalkoztatottság 56% és 86% közötti volt.) A munkaképesség rokkantság (work disability) 3-50% között mozgott, a közlemények felében több mint 20% volt. A betegállomány 12-46 nap/év volt a dolgozó betegek között. A foglalkoztatottság és rokkantság jelentős szórása összefügghet a beteg populációk heterogenitásával, a végpontok eltérő definíciójával és az országoként különböző foglalkoztatottsági szintekkel. A nem, életkor, iskolázottsági szint, a betegség jellemzői befolyásolhatják a munkaképességet, de az erre vonatkozó adatok jelentősen hiányosak illetve ellentmondásosak voltak. A betegség fennállás ideje és a rokkantság közötti összefüggés nem volt tisztázható. Az eredmények alapján a szerzők véleménye szerint SPA-ban a rokkantság és betegállomány vélhetően jelentős, azonban egységes szempontrendszer szerint felépített, követéses vizsgálatokból származó, megbízhatóbb adatokra van szükség.

6.2. Vizsgálatok (2000 - 2005)

Boonen és munkatársai (2002, 2003a, 2003b) vizsgálatai több országra is kiterjedtek, ezért az eredmények áthelyezhetősége szempontjából lényeges publikációk eredményeit részletesebben, a többi vizsgálat eredményeit rövidebben ismertetjük.

6.2.1. Boonen és munkatársai (2002, 2003a, 2003b); 'három ország' felmérés

Boonen és munkatársai (2002, 2003a, 2003b) három ország részvételével (Hollandia, Franciaország, Belgium), 2 éves követéses vizsgálat során, 216 beteg bevonásával vizsgálták az SPA-val összefüggő direkt és indirekt (munkaképesség csökkenés, betegállomány és produktivitás) költségeket (lásd 6. sz. Melléklet: Direkt és indirekt költségek. Gulácsi 2005)

A három országra kiterjedő tanulmány szerzői társadalmi, finanszírozói és beteg perspektívából vizsgálták a költségeket.

6.2.1.1. Direkt költségek

A direkt költség átlag társadalmi perspektívából számolva 2640 €/év/beteg (medián 1242€). Ebből a direkt egészségügyi költségek 82% volt (hospitalizáció 27%, szakápolás ill. más személy segítsége 22%, fizioterápia 13%, gyógyszerek 13%, technikai beavatkozások 8%). A három országban eltérő volt a költségek részletes megoszlása. Szignifikánsnak mutatkozott a különbség a háziorvosi és szakorvosi vizitek, egyéb egészségügyi ellátóhelyek igénybevétele, gyógyszerek, fekvőbeteg ellátás, a segédeszközök és a beteg-egyesületekhez való hozzájárulás költségeiben. A járóbeteg ellátás költségei Belgiumban voltak a legmagasabbak (Belgium 1038 €/év/beteg, Hollandia 738 €/év/beteg, Franciaország 737 €/év/beteg), de ebben az országban voltak a fekvőbeteg ellátás költségei a legalacsonyabbak, bár a rehabilitációs kezelésekre nem voltak adataik, míg a másik két országban igen. Franciaországban a gyógyszerköltségek voltak jelentősen magasabbak (több gyógyszerfogyasztás: fájdalomcsillapítók, nem szteroid gyulladáscsökkentők, azon belül is a meloxicam magas aránya, gastroprotektív szerek). A kiindulási változók illesztése után azonban nem volt szignifikáns különbség a teljes direkt költségekben a három ország között.

A direkt költségek meghatározóit vizsgálva azt találták, hogy a hosszabb betegség fennállás, alacsonyabb iskolázottsági szint, a rosszabb fizikai állapot, a magasabb betegség aktivitás szerepe jelentős. A nők költségei magasabbnak bizonyultak: nők átlag 3439 €/év/beteg (medián 1522 €), férfiak 2318 €/év/beteg (medián 1126 €), mely háttérben a szignifikánsan magasabb szakápolási és más személy segítsége (formal and informal care), a segédeszközök, átalakítások költségei álltak. Az alacsonyabb iskolázottsági szintű betegek átlagköltsége magasabb volt (2830 €/év/beteg, medián 1152 €), mint a magasabb iskolázottságúaké (2146 €/év/beteg, medián 942 €), melyhez döntően a fizioterápia, egyéb egészségügyi ellátások igénybevétele (szakápoló, fizioterapeuta, szociális munkás), segédeszközök, átalakítások járultak hozzá.

A vizsgálatba bevonáskor mért betegség aktivitás (BASDAI) volt a legjelentősebb előrejelzője a magasabb költségeknek. Ha a kiindulási BASDAI érték kisebb volt mint 4, a direkt költség átlag 1468 €/év/beteg (medián 1053 €) volt, ha pedig a BASDAI magasabb volt mint 4, akkor 4722 €/év/beteg (medián 2513 €). A gerincen kívüli tünetek nem hatnak önálló tényezőként a költségekre.

Finanszírozói perspektívából nézve a költségek meghatározói másképp alakulnak, a nemek között nincs különbség, amiből arra következtethetünk, hogy a más személy segítsége (informal care), ami a nőknél jelentősen magasabb volt, a betegekre hárul.

A szerzők a tanulmány limitációjaként értékelendőnek tartják, hogy kórházi reumatológusok által követett betegek vettek részt a vizsgálatban. Hollandiában regiszterből, Belgiumban és Franciaországban egymást követő betegek kerültek bevonásra. A holland betegek esetén igazolható volt, hogy a minta reprezentatív a reumatológusok által gondozott betegekre, míg a másik két ország betegei esetén nem volt országos adat az összehasonlításhoz.

A szerzők a szakirodalomból egy franciaországi, 1978-79-es tanulmányt idéznek, melyben 2686 €/év/beteg volt a direkt költség (jelen vizsgálatban Franciaországban 2064 €/év/beteg), a különbség valószínűleg a fekvőbeteg napok számának csökkenéséből adódik. Egy jelen amerikai vizsgálatban a direkt költség 1493 €/év/beteg (medián 951 €) volt. Cooper és munkatársai áttekintő közleményükben 12 vizsgálat adatai alapján 1626 – 6155 €/év/beteg volt a direkt költség.

Megjegyzés

A nemzetközi közlemények alapján a direkt költségek legjelentősebb részét a kórházi ápolás teszi ki. Az eredmények közvetlen transzferálhatósága azonban az eltérő egészségügyi ellátórendszer és költségekben mutatkozó különbségek miatt azonban jelentősen korlátozott.

Magyarországon 2004-ben egy krónikus ápolási nap finanszírozási összege: 4010 Ft/nap (16 €/nap) volt (1 € = 250 Ft-tal számolva).

Hollandiában 2003-as árakon egy kórházi ápolási nap összege pedig (1 € = 250 Ft-tal számolva):

- közkórház	84 250 Ft/nap (337 €/nap)
- egyetemi kórház	119 000 Ft/nap (476 €/nap)

6.2.1.2. Indirekt költségek

Az indirekt költségek vizsgálatok az SPA miatti munkából való kiesés költségeit vizsgálták a 16-65 éves munkaképes illetve dolgozni kívánó korosztályban (az idősebbek, a háztartásbeliként élők és a tanulók kizárásra kerültek). A produktivás költségeit kétféle módon vizsgálták. Az egyik scenárió szerint a munkából való kiesésből származó veszteséget annyi időre számították, amíg a munkából kiesett dolgozót helyettesítik: súrlódási költség módszere („friction cost method”) (lásd. 7. sz. Melléklet). Hollandiában ez 4 hónap volt a vizsgálat idején (ez az idő döntően a munkanélküliség arányától függ). A másik scenárió a munkából kiesés költségeinek számításakor a teljes időtartamot vette figyelembe, amit a dolgozó betegsége miatt távol tölt (rokkantság esetén a törvényes nyugdíjkorhatárig eltelt teljes időt): emberi tőke módszere („human capital approach method”). (lásd. 7. sz. Melléklet). A jövedelmet a betegek által közölt átlag bruttó jövedelem alapján számították. EQ-5D kérdőívvel mérték az egészségi állapot hasznosságát. 113 beteg adatai kerültek feldolgozásra (Hollandia 58, Franciaország 40, Belgium 15 beteg). Hollandiában a foglalkoztatottság alacsonyabb volt (55%), mint a másik két országban (72%); és a foglalkoztatottság csak Hollandiában volt alacsonyabb, mint az átlag populációé. A rokkantság Hollandiában 41%, Franciaországban 23%, Belgiumban 9% volt, mindegyik országban magasabb, mint az átlag populációban. Az SPA miatti éves betegállomány a három országban 19 nap (0-130), 6 nap (0-77) illetve 9 nap (0-60) volt. Az EQ-5D átlag országoként 0,69 (0,16), 0,63 (0,29) és 0,67 (0,14) volt, a rokkantaknál alacsonyabb értéket találtak, mint a teljes betegcsoportban. Súrlódási költség módszerrel az éves átlagköltség 1257

€ (0-7356), 428 € (0-5979) illetve 476 € (0-2354) volt betegenként az egyes országokban; átlag 465 €/beteg/év (medián 0 €). Emberi tőke módszerrel 8862 € (0-46818), 3188 € (0-43550) illetve 3609 € (0-34320) volt; átlag 6812 €/beteg/év (medián 90 €). Szociodemográfiai és betegség jellemzők összevetése után azt találták, hogy Hollandiában volt nagyobb az esély a rokkantságra, a betegállományban töltött napok számára és mindkét scenárió szerint számított költségekre. Ezen vizsgálat adatai alapján az országok között talált különbségek jelentősek, amit egészség-gazdaságtani tanulmányokban figyelembe kell venni.

Beteg perspektívából végezve a költségszámítást azt találták, hogy az SPA átlag napi 75 perc többlet időt vesz el (ebből 28 perc a napközbeni pihenés, gyógytorna), rosszabb fizikai állapot, magasabb betegség aktivitás és perifériás ízületi érintettség esetén ez több. (Összehasonlításképp Hollandiában 6 éves betegségfennállás esetén egy másik krónikus sokízületi betegség, a rheumatoid arthritis esetén, a betegség miatti többlet idő 110 perc volt naponta). A betegköltség így átlag 1795 €/beteg/év volt (medián 351 €), melynek 76%-a a betegállomány vagy rokkantság miatti jövedelem kiesésből származott.

6.2.1.3. Összes költség

Súrlódási költség módszer (friction cost method) szerint az összköltség átlag 3105 €/beteg/év, melyből 16% az indirekt költség. Emberi tőke módszer (Human capital approach) szerint az összköltség átlag 9452 €/beteg/év, melyből az indirekt költség 72% tesz ki.

Boonen A és Severens JD összefoglaló közleményében a 3 európai országos vizsgálat adatait összevetette 2 SPA költség vizsgálat eredményeivel. (2. táblázat)

Összefoglalójuk szerint a korai és hosszútávú jelentős funkcióvesztés miatt az élethosszra vonatkozó költségek és a betegség okozta társadalmi, gazdasági teher jelentős SPA-ban. A fizikai képességekben jelentkező veszteség a fő meghatározója a magas direkt és indirekt költségeknek (Boonen, Severens 2002).

2. táblázat: Produktivitás-költségek három tanulmányból

			3 európai ország vizsgálata		
	Franciao.*	USA	Hollandia	Franciao.	Belgium
Rokkantság (%)	17%	13%	48% (41%**)	18% (23%**)	20% (9%**)
Betegállomány (%)		14% ≥ 10nap/év	46% az 1. évben, 36% a 2. évben	42% az 1. évben, 35% a 2. évben	45% az 1. évben, 20% a 2. évben
Munkából távol töltött idő (átlag nap/beteg/év)	Nincs adat	Nincs adat	8,2 (0)	4,5 (0)	5,3 (0)
Human capital costs (átlag és medián (€/beteg/év)	16516 FF (2517 €)	49545 \$ (4229 €)	8862 € (248)	3188 € (0)	3609 € (0)
Friction costs átlag és medián (€/beteg/év)	Nincs adat	Nincs adat	557 € (0)	324 € (0)	247 € (0)
* 18-65 éves populáció					
** életkor és nem szerint azonos alapján					

Forrás: [103.]

6.2.2. Egy országra kiterjedő vizsgálatok

- Zinc (2000), Zinc (2001), Mau (2005); németországi felmérés

Egy 8776 SPA-s beteg adatait tartalmazó, multicentrikus németországi adatbázisban a foglalkoztatottság 71,3% volt (RA-ban ugyanez 52 444-es betegcsoporton 49,5%), és az

iskolázottság hatása szignifikáns volt. 10 évnél régebbi betegség fennállás esetén a munkanélküliség relatív rizikója az RA betegpopulációhoz képest SPA-ban 1.4 volt.

- Sweeney és munkatársai (2001)

Sweeney és munkatársai (2001) szignifikánsan alacsonyabb foglalkoztatottságot találtak SPA-ban (49%) a kontrollcsoporthoz (68%) képest.

- Barlow és munkatársai (2001)

Barlow és munkatársai (2001) 133 beteg vizsgálata alapján 31% volt, aki nem dolgozott betegsége miatt és további 15% változtatott munkát SPA miatt.

- Boonen és munkatársai (2001)

Boonen és munkatársai (Boonen, Chorus 2001) Hollandiában 709 beteg (életkor 16-60 év) bevonásával végzett keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatukban a korra és nemre azonos populációhoz képest férfiaknál 15,4%-kal, nőknél 5,2%-kal alacsonyabb foglalkoztatottságot találtak SPA-ban. A rokkantság 15,7% illetve 16,9%-kal volt magasabb, különösen a részleges rokkantság aránya volt magas. Az SPA diagnózis felállítását követően a dolgozó betegek 1 éven belül 5%-a, 5 év után 13%-a, 10 év után 21%, 115 év után 23%, 20 év után 31% már nem dolgozott (életkor és nem azonos rizikó az átlag populációhoz képest 3,1). A rokkant betegek idősebbek, alacsonyabb társadalmi státuszban voltak, magasabb volt köztük a csípőprotézis műtéten átesettek száma, több volt a perifériás ízületi érintettség és a komorbiditás. A rokkantak rosszabb fizikai képességről (BASFI), magasabb betegség aktivitásról (BASDAI), alacsonyabb életminőségről (BAS-G, RAND-36, MFI) és gerincen kívüli érintettségről számoltak be. A dolgozó betegek SPA miatt a munkanapok 5%-át veszítették el, a betegállomány 10,1 nap/év volt, az országos nem betegség specifikus átlag 12,3 nap/év-hez képest.

- Ward (2002)

Ward (2001, 2002) által közölt prospektív longitudinális kérdőíves vizsgálatban 241 SPA-s beteg bevonásával vizsgálták az egészségi állapotot, egészségügyi igénybevételt, terápiákat és

a munkaképesség csökkenést. Az összköltség átlag 6720 \$/beteg/év volt (medián 1495 \$), melyből az indirekt költségek 73,6% tettek ki (a betegek 39%-ánál volt indirekt költség). A funkcionális károsodás volt a legjelentősebb előrejelzője a magas összköltségnek. Annak az esélye, hogy magas (>10000 \$) éves összköltség legyen háromszorosra nőtt, ha a HAQ-S 1 ponttal emelkedett.

- Chorus és munkatársai (2002)

Chorus és munkatársai (2002, 2003) 658 SPA-s beteg vizsgálatán alapuló közleménye szerint a betegség fennállás idejétől függetlenül csökkent volt a betegek foglalkoztatottsága, és a foglalkoztatottság (az SF-36 kérdőív alapján) az életminőségre ható független tényezőnek bizonyult. A fizikai munka (manual jobs) fokozott kockázatot jelent SPA-ban a munkából való kiesésre (Boonen, Chorus 2002).

- Tubergen és munkatársai (2002)

Tubergen és munkatársai (2002) a hagyományos gyógyszeres kezelést kombinálva heti csoportos gyógyfürdő-gyógytorna terápiával költséghatékonyságra vonatkozóan kedvezőbbnek találták, mint a gyógyszeres kezelést önmagában.

- Boonen és munkatársai (2003)

Boonen és munkatársai (Boonen 2003) kis esetszámú (n= 129) közleménye szerint Hollandiában rosszabb esélyei voltak az SPA-s betegeknek egészségbiztosítás kötésekor.

- Krauth és munkatársai (2003)

Krauth és munkatársai (Krauth 2003) által végzett betegoktatási program költségvizsgálata az indirekt költségekben (munkaképesség) történő megtakarítás eredményességéről számoltak be.

- Listing és munkatársai (2004)

Listing és munkatársai (Listing 2004) vizsgálták az infliximab kezelés hatását a kórházi fekvőbeteg napok számára vonatkoztatva. Egy 12 hetes kettős-vak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat 2 éves nyitott kiterjesztése során 6 hetente 5 mg/kg infliximab infúziós terápiát kaptak a betegek. Külön elemezték a terápiát 2 éven át végigvívó (n=49) és a terápiát megszakító (n=20) betegeket. A betegállományt a dolgozó betegeknél vették figyelembe (n=38). A klinikai randomizált vizsgálatba bevonást megelőző 1 évben 41% került kórházi felvételre, 1 illetve 2 éves terápia után ez 10%-ra csökkent, a kórházban töltött napok száma szignifikánsan csökkent 11,1-ről egy év után 0,6 nap/beteg/évre, 2 év után 2,9 nap/beteg/évre.

- Boonen és munkatársai (2005)

Boonen és munkatársai (Boonen 2005) összehasonlították az SPA (n=111), a krónikus derékfájdalom (n=110) és a fibromyalgia (n=70) költségeit. Társadalmi perspektívából vizsgálva az éves összköltség krónikus derékfájdalom esetén volt a legmagasabb (SPA: 3205 €, fibromyalgia: 7813 €, krónikus derékfájdalom: 8533 €).

- Maksymowych és munkatársai (2005)

Maksymowych és munkatársai (Maksymowych 2005) 1249 SPA-s beteg bevonásával keresztmetszeti kérdőíves retrospektív vizsgálatot végeztek reprezentatív betegmintán. Eredményeik alapján a költség átlag 9008 \$ (3000\$-40000\$) volt, melyben a kórházi kezelés 12%-t, a gyógyszerek 7%, más személy segítsége 30%, az indirekt költségek 38% (ebből a korai nyugdíj 20%) volt. Az EQ-5D egészségi állapot hasznosság átlag 0,67 (0,23) volt, mely szorosan korrelált az életkorral, nemmel, a fizikai képességekkel (BASFI), a betegség aktivitással (BASDAI). (BASDAI <3 esetén az EQ-5D 0.87, BASDAI ≥ 8 esetén az EQ-5D 0.2 volt). A költségek emelkedtek a csökkenő fizikai képességekkel (BASFI<3 esetén 3850 \$, BASFI ≥7 esetén 23330 \$).

6.2.3. Magyarországi adatok

- Géher (1987)

Géher (Géher 1987, 1999) 87 SPA-s beteg 1 éves követése során 19 esetben 1-szer, 6 esetben 2-szer, 2 esetben 3-szor kerültek kórházi felvételre, átlag 7 alkalommal fordultak orvoshoz az 1 év alatt. 60 beteg egyszer sem feküdt kórházban, közülük 15 betegnél történt radiológiai vizsgálat, 36-nál laborvizsgálat. A fizioterápiás kezelések száma 6, a balneoterápiás kezelések száma 8 volt, 46-an illetve 48-an egyáltalán nem kaptak ilyen kezelést. A betegek az 1 év során átlag 140 napon keresztül szedtek gyógyszert, 13-an egyáltalán nem szedtek gyógyszert és 11-en folyamatosan szedtek, 4 betegnél fordult elő ortopédsebészeti beavatkozás.

- Bálint és munkatársai 1994

Bálint és munkatársai 1994-ben (Bálint 1995) önkitöltős kérdőíves vizsgálatot végeztek 39 reumatológiai szakrendelés és fekvőbeteg osztály bevonásával az ott előforduló betegek körében. 9000 kiosztott kérdőívből 2990 került kitöltésre (33,3%), 205 kérdőívről hiányzott az orvos által feltüntetendő diagnózis. Az értékelésre került 2685 kérdőívből 101 betegnek volt SPA diagnózisa. Vizsgálták a kor és nem szerinti megoszlást, a betegség fennállásának idejét. A rheumatoid arthritises és SPA-s betegek között szignifikánsan több volt a rokkantnyugdíjasok száma, az SPA-sok közt százalékosan több volt a rokkantnyugdíjasok száma, mint az RA-sok között (a betegség fennállás idejében és kormegoszlásban nem volt lényeges különbség a két betegségcsoport között). A degeneratív betegségben szenvedőkhöz képest az RA-s és SPA-s betegek szignifikánsan hátrányosabbnak érzik a helyzetüket a közlekedésben, önellátásban, éjszakai alvászavarban, anyagi helyzetének romlásában (szubjektív megítélések alapján)

- Lovas és munkatársai (2002)

Lovas és munkatársai (Lovas 2002) az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Doward 2003) életminőség kérdőív magyarországi adaptációja során 52 SPA-s beteg vizsgálatát végezték el. A beteg 75% férfi, életkor átlag 47.1 (13.8), betegség fennállás időtartama átlag 19 év (14,8) volt, 76,9% állt gyógyszeres kezelés alatt. A betegek 28,8%-a dolgozott teljes munkaidőben, 11,5% részmunkaidőben, 5,8% volt táppénzen, 50% volt

nyugdíjas, 1,9% diák, 1,9% pedig egyéb státuszban a vizsgálat idején. Életminőségre vonatkozóan az ASQoL kérdőív átlaga 9,6 (4,7) volt.

7. Biológiai szerek költséghatékonysága, egészség-gazdaságtani modellek SPA-ban

7.1. Költséghatékonyság vizsgálat RCT-k alapján - Absztrakt

Singh és munkatársai (Singh 2005) infliximab és etanercept költséghatékonyságát elemezték két randomizált kontrollált vizsgálat alapján. Eredményeiket nemzetközi kongresszuson mutatták be (EULAR 2005), hivatkozható absztrakttal. 5 mg/kg infliximab (9 infúzió/év) és 2 hetente adott 25 mg etanercept csoportokat hasonlítottak össze placebo csoporttal. Az etanercept vizsgálatban az átlagos BASFI %-os javulás a 24. héten 30% volt, a placebo csoportban 2%, ami 541\$/BASFI %-nak felel meg. Az infliximab vizsgálatban ugyanez 38,5% illetve 0,1% volt, 490\$/BASFI%.

7.2. Költséghatékonyság modellezés

Az eddig két egészség-gazdaságtani modell került publikálásra:

- Kobelt és munkatársai (2004) költség-hatékonysági modellje, valamint modell alkalmazása kanadai betegeken (2005), és
- Boonen és munkatársai (2005) költség-hasznossági modellje.

- A Kobelt (2004) költség-hatékonysági modell

Kobelt és munkatársai (Kobelt 2004) ugyanezen klinikai vizsgálat és kiterjesztése eredményei felhasználásával modellezték az infliximab kezelés költséghatékonyságát. Általános betegség progresszió és költségek vizsgálatára 3000 beteg bevonásával kérdőíves vizsgálatot végeztek. Ebből 2300 beteg már 1992-1994-ben is részt vett egy kérdőíves vizsgálatban. A további 700 beteg pedig egy rendszeresen gondozott, 9 éve követett beteg kohorszból került bevonásra a jelen kérdőíves felmérésbe. A kérdőív vizsgálta a jelen betegség aktivitást (BASDAI), a fizikai (BASFI) és egészségi állapotot (EQ-5D) és a költségeket. 1100 betegnek volt az 1992-1994-es és a jelen vizsgálatból is adata BASDAI és BASFI mérésre, ezen két mérés alapján modellezték a betegség progressziót és éves abszolút BASFI változásban fejezték ki. Az infliximab terápiás hatást a randomizált klinikai vizsgálatban résztvevő 70 aktív (BASDAI

>4) SPA-s beteg, beteg-szintű adatai alapján vették figyelembe (életkor, nem, betegség fennállás, BASDAI és BASFI alapján azonosított betegek).

Költségszámításnál az infliximab költsége 451,2 £/100 mg volt, melyhez hozzáadták a járóbeteg ellátás költségét. A mellékhatások átlag 73,5 £/beteg-ként kerültek számításra (függetlenül attól, előfordult-e mellékhatás). A költségszámítást társadalmi perspektívából végezték, 6%-os diszkontálással (Egyesült Királyságban a publikáció írásakor megkívánt mérték - azóta változott - , de elvégezték 3%-os diszkontálásra is). Az egészség-gazdaságtani modellezés során a termelékenység költséget/veszteséget (productivity loss), más néven indirekt költségeket (indirect cost) is figyelembe vették az emberi erőforrás (human capital approach) módszer alapján.

Direkt költségeknél a kórházi kezelést (napi költség alapján) vették figyelembe, kivéve ha jelentős sebészeti beavatkozás történt (Homogén Betegségcsoport, HBCS szerint számítás) Az informális ellátást direkt költségként vették figyelembe. Indirekt költségeknél az emberi tőke módszert alkalmazták, férfiaknál 13,22 £/óra (40,9 óra/hét), nőknél 10,73 £/óra (37,5 óra/hét), évente 47 munkahéttel számolva.

Az éves átlagköltség 6165 £/beteg/év volt (166£), az indirekt költségek jelentősek, 57,9% (SPA miatti korai nyugdíjazás volt a legjelentősebb). A nem egészségügyi direkt költségek (beruházás, más személy segítsége) 16,5%-a az összköltségnek.

A költségek szorosan korreláltak a BASDAI és BASFI-val, de a funkcionális képesség (BASFI) sokkal erősebb előrejelzője volt a magas költségeknek.

A modellben a BASFI és a BASDAI súlyosság alapján 5x5-ös mátrixba osztották a betegeket és vizsgálták az adott csoporthoz tartozó átlagos egészségi állapot (EQ-5D) értéket. (A 25 betegcsoport: BASDAI és BASFI 0-10-ig terjedő tartománya 2 pontonként felosztva).

A modellben az első évre az infliximab klinikai vizsgálat eredményeit használták egy az egyben. Ezt követően a beteg a Markov model 3 lehetséges csoportjainak egyikébe lép: terápiát folytatja, nem folytatja vagy meghalt. A modell éves ciklusokban fut addig, míg a betegek kevesebb mint 5%-a marad terápián (30 év). Évente 10% esik ki a terápiából (a klinikai vizsgálat 2 éves nyitott követéses kiterjesztés alapján). A modellben hosszútávon 0,07-es BASFI progresszióval számoltak.

A terápia első évében a költség/QALY 35.400 £ volt. Ha a terápia teljes 2 éven át folytatódik, a költség/QALY 17.300 £. A hosszútávú modellben a költség/QALY 9600£-ra becsülhető.

A vizsgálat alapján a nem egészségügyi költségek és az indirekt költségek tűnnek meghatározónak SPA-ban, ezért az egészség-gazdaságtani elemzéseket a szerzők ajánlása szerint társadalmi perspektívából kell végezni. Az infliximab kezelési költségét részben kompenzálja a betegség-költségekben jelentkező csökkenés és a betegek életminőségének emelkedése, rövidtávon a költség/QALY 30.000-40.000 £, hosszútávon vélhetően 10.000 £.

- A Kobelt és munkatársai modell alkalmazása kanadai betegeken (2005) - absztrakt

Kobelt és munkatársai (Kobelt 2005) a fent ismertetett Markov modellt alkalmazták egy kanadai költség-hatékonyság vizsgálatban. Eredményeiket az európai reumatológiai kongressuson (EULAR 2005) mutatták be, hivatkozható absztrakttal. Az infliximab hatása egy randomizált kontrollált klinikai vizsgálat és egy 4 éves, kanadai infliximab követéses vizsgálat adatai alapján került számításra a modellben. Keresztmetszeti retrospektív kérdőíves vizsgálatot végeztek egy SPA kohorsz betegek között, 545 beteg bevonásával. Eredményeik alapján az összköltség emelkedik a fizikai állapot csökkenésével (BASFI <3: 3850\$; BASFI ≥ 7: 23.330\$). Feltételezve, hogy 6 hetente adott 5mg/kg infliximab kezelés esetén a betegek nem progrediálnak, a költség/QALY 37.491 \$. Konzervatívabb feltételezés esetén (terápia abbahagyását követően a betegek úgy progrediálnak, mint a nem kezelték) ugyanez 54.137 \$. Ha a kanadai infliximab követéses vizsgálat dózisaival számoltak, (75% 3 mg/kg 8 hetente, 15% 3 mg/kg 6 hetente, 10 % 5 mg/kg 8 hetente), akkor a költség/QALY 10.264 \$. Konzervatív számítással ugyanez 18.712 \$. A vizsgálat megerősíti, hogy a betegség súlyossága és a betegség fennállás ideje összefügg a költséggel és az életminőséggel, aktív SPA betegeknél az infliximab terápia költséghatékony (10.264 - 54.137 \$/QALY) kanadai viszonyok közt.

- A Boonen és munkatársai (2005) költség-hasznosság modell

Boonen és munkatársai (Boonen, van der Heijde 2005) infliximab és etanercept növekményi költségét⁹ modellezték aktív SPA-ban. (BASDAI >4). A költségeket és a betegség aktivitáshoz (BASDAI) társítható egészségi állapot hasznosság értékeket egy 2 éves holland kohorsz adataiból származtatták. Az egészség-gazdaságtani modellezés során a termelékenység költséget/veszteséget (productivity loss), más néven indirekt költségeket (indirect cost) is figyelembe vették a súrlódási költségek (friction cost) módszere alapján. A TNF-gátlók hatását, a relapszusokat és toxicitást két európai randomizált kontrollált klinikai vizsgálat adatainak felhasználásával számították (5 mg infliximab/kg 6 hetente illetve 25 mg etanercept 2 hetente). 5 év alatt a szokványos SPA terápia (nem szteroid gyulladáscsökkentők, fizioterápia) mellett a QALY 2,57-2,89 volt, míg etanerceptnél 3,13-3,42, infliximabnál 3,07-3,35 volt. A kumulatív költség szokványos kezelés esetén 5 év alatt, 49.555 – 69.982 €, etanerceptnél 59.574 – 91.183 €, infliximabnál 28.333 – 106.775 €. Így a növekményi költség-hasznossági¹⁰ arány 42.914-123.761 €/QALY volt etanercept, 67.207 – 237.010 €/QALY infliximab esetén, a szokványos terápiákhoz képest.

⁹ A megfelelő összehasonlítás érdekében feltétlenül szükséges, hogy két vagy több egészségügyi szolgáltatás vagy program esetén, a szolgáltatások alkalmazásával elérhető többlethaszon (azonos outcome esetén) és többletköltség különbségét vizsgáljuk. Ez a megközelítés a növekményi vagy inkrementális analízis (incremental cost analysis). (8.12. ábra). A 8.12. ábrán látható, hogy az 'A' terápia vagy beavatkozás a 'H1' hasznot 'K1' költséggel, míg a 'B' terápia vagy beavatkozás a 'H2' hasznot 'K2' költséggel éri el. Az inkrementális elemzés során a két terápia vagy beavatkozás során elérhető 'H2-H1' hasznot és a 'K2-K1' költséget hasonlítjuk össze.

¹⁰ A növekményi költség-hatékonysági / költség-hasznossági elemzés (Incremental cost-effectiveness analysis, ICEA illetve Incremental cost-utility analysis, ICEU) és a növekményi költség-hatékonysági / költség-hasznossági arány (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER illetve Incremental cost-utility ratio, ICER) kalkulálása sokkal informatívabb a döntéshozók számára, mint a költség-hatékonyság elemzés, illetve a költség-hatékonysági arány. A közgazdászok éppen ezért, ha költség-hatékonysági / hasznossági elemzést említenek, ezen általában növekményi költség-hatékonysági / hasznossági elemzést értenek. Ebben az esetben két különböző beavatkozás ('A' és 'B') költségét és hatását vetjük össze.

$$\text{Költség-hatékonysági / hasznossági arány} = \frac{\Delta \text{ költség}}{\Delta \text{ hatás}} = \frac{\text{költség (A)} - \text{költség (B)}}{\text{hatás (A)} - \text{hatás (B)}}$$

Részletesebben: Gulácsi L (szerk) Egészség-gazdaságtan, Medicina, Budapest, 2005.

7.2.1. A költség-hatékonysági / hasznossági modellek eltérő eredményeinek okai

Az spondylitis ankylopoetica (SPA) biológiai terápiájával foglalkozó egészség-gazdaságtani modellek módszertani összehasonlítása nem célja a jelen tanulmánynak a jelentősen eltérő költség-hatékonysági / haszon eredmények azonban rövid magyarázatot igényelnek.

A biológiai szerek költség-hatékonysága Kobelt (2004) szerint a terápiás célcsoport esetén (infiximab és etanercept) rövidtávon 30.000-40.000 £/QALY hosszútávon vélhetően 10.000 £./QALY. Kobelt (2005) szerint az aktív SPA betegeknél az infiximab terápia költség-hatékonysága 10.264-54.137 \$/QALY, kanadai viszonyok közt. Boonen (2005) szerint a növekményi költség-hasznosság arány 42.914-123.761 €/QALY etanercept, 67.207-237.010 €/QALY infiximab esetén.

Az idézett egészség-gazdaságtani modellek igen eltérő módszerrel készültek, jelentősen különböző feltételezésekkel éltek, eltérő az időtávjuk, és más és más országokra vonatkoznak, a költségek is eltérő évre vonatkoznak, ezért a modellek eredményei nem hasonlíthatók össze. A publikációk részletesen leírják a költségek számításának a módját és a költségeket, jelentős az eltérés Kobelt, Andlin-Sobocki, Brophy et al. (2004) és a Boonen, van der Heijde, Severens et al. (2005) költségek és költségszámítás között (utóbbi szerzők esetén a publikációban használatos költségek részletes leírása a Boonen, van der Heijde, Landewe et al. 2003 publikációban található meg).

Megemlítendő az is, hogy ugyan mindkét szerző figyelembe vette a termelékenység költség/veszteséget (productivity loss), más néven indirekt költségeket (indirect cost), azonban Kobelt (2004, 2005) a súrlódási költségek (friction cost) módszere alapján, míg Boonen (2005) az emberi erőforrás (human capital) módszere alapján számolt.

8. Megbeszélés, javaslatok

Megbeszélés

- megbetegedés és szövődmények

A spondylitis ankylopoetica (SPA) egy heterogén, gyulladással járó betegség csoportnak az ún. spondylarthritiseknek (v. spondylarthropathiák, SpA) a leggyakoribb képviselője. Az SPA a gerinc kisízületeinek, szalagjainak és íntapadási helyeinek krónikus, hullámzó lefolyású, multifaktoriális kórereditű, mai tudásunk szerint gyógyíthatatlan gyulladással járó megbetegedése. A betegséghez a tőízületek és ritkábban a perifériás ízületek gyulladása is társulhat.

Az SPA lefolyása során extraartikuláris manifesztációk (szem, szív, tüdő) is felléphetnek. A betegség nem ritkán súlyos, deformáló ízületi elváltozásokkal járó megbetegedés. Hasonlóan más mozgásszervi betegségekhez, a spondylitis ankylopoetica rontja az életminőséget, a társadalmi teher is jelentős.

Legsúlyosabb *szövődmény* a kis traumára bekövetkező csigolyatörés, emellett ritkán amyloidosis, és mind a trabecularis mind a corticalis csontállományt érintő csonttritkulás, osteoporosis (incidencia 18,7-62%) fordul elő. A betegségnek néhány súlyos *extraartikuláris manifesztációja* (nem az ízületeket érintő, ízületen kívüli) is ismert, leggyakrabban a szem, a szív és a béltraktus érintett. A SPA fokozott mortalitásának hátterében a kardiovaszkuláris eltérések fontos szerepet játszanak (Peters 2004). A szemet érintő leggyakoribb elváltozás az akut írisz- és sugártest gyulladás (anteroír uveitis) (Martin 2002). Gyakori, közel 60% a tünetszegény gyulladással járó bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) (Mielants 1996), ritkán restriktív légzőszervi betegség következtében tüdő felső lebenyének fibrosisa alakulhat ki.

- epidemiológia

A betegség prevalenciája a korai eseteket is figyelembe véve, 0,2 - 1%-ra tehető. (Az egyes szerzők az alkalmazott diagnosztikától, a felmérés céljától és módszerétől, országoktól és más tényezőktől függően jelentősen eltérő prevalencia adatokat közölnek.) Hazánkban 1977-ben

közölt felmérés szerint a felnőtt magyar férfiak 0.4%-a és a nők 0.08 %-a szenved spondylitis ankylopoeticában.

A megbetegedés főleg a fiatalokat érinti, az első *tünetek* a 2-3. évtizedben kezdődnek. Az esetek 90%-ban a betegség 15-40 éves kor között kezdődik. A betegség kezdetekor az átlagos életkor 28,3 év

- progresszió és mortalitás, betegségteher

Progresszióra ható tényezőket vizsgálva Ward és munkatársai (Ward 2002) szerint a betegség progresszió 0,0168 HAQ-S egység évente 5 éves intervallumot vizsgálva. Időseknél (változás +0,0007 HAQ-S egység/év) ill. azoknál, akik dohányoznak (változás +0,0313 HAQ-S egység/év) a progresszió gyorsabb.

A rendelkezésre álló adatok alapján Braun és munkatársai (Braun 2002) 50%-ban fokozott mortalitási kockázatot írtak le.

Az utóbbi évek nemzetközi szakirodalma alapján kimondható, hogy az SPA befolyásolja a munkaképességet, ezirányú hazai adatok azonban korlátozottan állnak rendelkezésre. A betegséggel összefüggő munkaképesség csökkenést, egészségügyi igénybevételt és költségeit a 6. fejezetben tekintjük át részletesen.

Napjainkig a spondylitis ankylopoetica fő és valójában tüneti terápiás lehetősége a fizioterápia, és a nem szteroid gyulladás csökkentő (NSAID) terápia volt.

- terápia

A spondylitis ankylopoetica kezelésének irányelveit a 2005. augusztus 26-án megjelent ASAS/EULAR ajánlások (Zochling 2005) írják le. A terápia az eddig rendelkezésre álló gyógyszerekkel nem megoldott. A gyógyszerekkel kapcsolatosan az ASAS/EULAR ajánlások (2005) az NSAID, DMARD és biológiai szerekre térnek ki:

- a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a fájdalom és a gyulladás csökkentése révén hatnak, azonban spondylitis ankylopoetica-ban ezen hatásuk alátámasztására gyakorlatilag nem tartalmaz tudományos bizonyítékokat a szakirodalom. Ezen gyógyszerek alkalmazása nem elhanyagolható szövődményekkel terhelt.

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)

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

A szakirodalom szerint az NSAID-t szedők 2-4%-ánál alakul ki évente súlyos gasztrointesztinális (GI) szövődmény: perforáció, fekély és vérzés. A súlyos gasztrointesztinális (GI) szövődmény rizikótényezői: 65 éven felüli életkor; gasztrointesztinális fekély, vérzés vagy perforáció az anamnézisben; Helicobacter pylori pozitivitás; szteroid terápia; véralvadás gátló terápia. Ezeknek a betegeknek NSAID-ok adása nem javasolt.

- a **bázisterápiás, vagy betegséget módosító antireumatikus szerek (DMARD):** methotrexat, sulfasalazin, leflunomid, cyclosporin A, arany-készítmények, malária ellenes szerek, azathioprin, cyclosporin A.

A DMARD-ok, melyek más krónikus gyulladásos ízületi megbetegedésekben (rheumatoid arthritis) hatékonyak voltak, SPA-ban csak korlátozott hatékonyságot mutattak, ill. hatástalanok voltak.

Az ASAS/EULAR ajánlása az SPA kezelésére (Zochling 2005) 8. pontja kimondja, hogy „**Nincs** tudományos bizonyíték a gerincpanaszok bázisterápiás kezelésére, beleértve a sulfasalazint és a methotrexatot. Perifériás arthritiszben a sulfasalazin megfontolandó.”

A spondylitis ankylopoetica kezelése során alkalmazott **biológiai szerek** - infliximab, etanercept - hatásosságát jól tervezett és kivitelezett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokból származó jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá. Ezen terápiák költsége jelentősen magasabb az eddigiekben alkalmazott gyógyszerekénél és jelenleg e gyógyszerek esetén nem állnak rendelkezésre elég hosszú idősorok a terápia közép és hosszútávú hatásainak a megítéléséhez. Ilyen adatok nem is állhatnak rendelkezésre, hiszen a biológiai szerek spondylitis ankylopoetica terápiás RCT vizsgálatai esetén a rendelkezésre álló 7 RCT közül 3 RCT származik 2002-ből, 2 RCT származik 2003-ból, 1 RCT 2004-ből és 1 RCT-t 2005-ben publikáltak, a terápiás indikációja (spondylitis ankylopoetica) pedig napjainkban került bejegyzésre illetve folyamatban van (FDA, EMEA).

- biológiai terápiák költség-hatékonysága

Kobelt (2004) **egészség-gazdaságtani vizsgálatai** azt mutatják, hogy a terápiás célcsoport esetén a biológiai szerek (infliximab és etanercept) **költség-hatékonysága** a szokásosan ajánlott költség-hatékonysági sávban van. Rövidtávon a költség/QALY 30.000 - 40.000 £, hosszútávon vélhetően 10.000 £., kanadai viszonyok közt ez az érték 10.264 - 54.137 \$/QALY-nak adódott. Boonen (2005) vizsgálatai szerint a növekményi költség-hasznosság arány 42.914 - 123.761 €/QALY volt etanercept, 67.207 - 237.010 €/QALY infliximab esetén, a szokványos terápiákhoz képest.

Magyarországon a két kezelés költsége között nincs számottevő különbség. Egyrészt a hatóanyagok beadási költségében nincs különbség, mert a magyar alkalmazási előírat szerint az infliximab adásához nem szükséges kórházi felvétel, szemben 2004-es brit terápiás gyakorlattal. Másrészt az éves gyógyszerköltség is hasonló Magyarországon (3. táblázat), szemben a brit és a holland árakkal. A technológiaelemzésben az infliximab alkalmazásakor két scenárió kerül elemzésre: 3 vagy 4 ampulla (300 és 400 mg, 60kg illetve 80kg testtömeget figyelembe véve) infliximab felhasználása kezelésként. A költséghatékonysági-modell eredményeit hazai feltételek között értelmezve, azt mondhatjuk, hogy a két hatóanyag költséghatékonysága között Magyarországon feltehetően nincs különbség. Sőt a 3 ampullás

szcenárió esetében az infliximab költséghatékonysága kedvezőbb (azonos beadási és monitorozási költséget feltételezve az alkalmazási előíratoknak megfelelően).

3. táblázat Az infliximab és az etanercept éves költségének összehasonlítása az Egyesült Királyságban, Hollandiában és Magyarországon

	Brit kezelési költség (2004) ¹ : gyógyszer + beadás + megfigyelés	Holland költség (2002) ² gyógyszer + beadás + megfigyelés	Magyar költség (2005): gyógyszer + beadás + megfigyelés
etanercept 25 mg	3.524.500 Ft	3.439.750 Ft.	gy: 3.973.242 Ft ³
infliximab 5 mg/kg 3 ampulla	3.889.935 Ft		gy: 3 239 838 Ft ⁴ t: 3.309.838 Ft.
infliximab 5 mg/kg 4 ampulla	4.978.078 Ft	5.333.750 Ft.	gy: 4.319.784 Ft ⁴ t: 4.389.784 Ft.

- 371 Ft/£ (2004 átlagárfolyam) forrás: www.fn.hu

- fogyasztói árak hazánkban (2005): Infliximab (REMICADE) 100mg 1x 154 278 Ft,
etanercept (ENBREL) 25 mg inj. 4x 152 817 Ft

gy: csak a gyógyszer direkt költsége

t: a gyógyszer beadásának és a megfigyelésnek a költsége

¹ NICE Report (2005)

² Boonen van der Heide, Severens et al.(2005) A kezelés költsége 70 kg-os beteg esetén került kiszámításra. Az etanercept gyógyszer költsége: 13.759 euro/év. Az infliximab gyógyszer költsége 21.335 euro/év, ehhez adódik hozzá alkalmanként a 4 óra infúzió költsége, amely egynapos ellátást nyújtó centrumban (day care centre) történik, ahol a beteg az infúzió 4 órája alatt képzett nővér felügyelete alatt állt, ennek költsége 45 euró alkalmanként. Az euro/Ft. átszámolás 250 Ft./euro átváltást feltételezve történt.

³ Évente 104 injekcióval számoltunk

⁴ Évente átlagosan 7 kezeléssel számoltunk: első évben 8 kezelés, további években 6,5 kezelés. A gyógyszer költségéhez infúzióként hozzáadódik a járóbeteg ellátásban végzett beadás költsége – orvos és nővér idő – amely valamivel kevesebb mint 10 ezer Ft.

Amint az a 3. táblázaton látható, az infliximab és az etanercept költsége/év, a beadási és a megfigyelési költségei feltehetően nem térnek el jelentős mértékben

Javaslatok

A biológiai szerek hatásossága spondylitis ankylopoetica esetén tudományos bizonyítékokkal igen jól alátámasztott. Az orvoszakma és a finanszírozó döntéseinek előkészítése érdekében célszerűnek látszik:

- a betegség lefolyásának/progressziójának hazai betegen történő elemzése
- a biológiai szerek fenntartható finanszírozhatóságának a vizsgálata különböző betegpopulációk esetén
- a biológiai szerek alkalmazása során a költségek és a költség-hatékonyság becslését hazai körülmények között, amelyre több lehetőség is kínálkozik:

A) spondylitis ankylopoetica terápiájával kapcsolatos szakirodalom,

B) a 'hasonló megbetegedések' szakirodalma (pl. rheumatoid arthritis) alapján, illetve

C) hazai adatgyűjtés alapján

- a biológiai terápiák hazai célpopulációja

A hazai szakmai tapasztalatok és gyakorlat mellett, a célpopuláció nagyságának meghatározásakor célszerűnek látszik figyelembe venni a következőket:

- a 4.2. fejezetben ismertetett randomizált kontrollált vizsgálatok, amelyek eredményei összesen 898 beteg bevonásával jöttek létre (Bosch et al. (2002), Braun et al. (2002), Gorman et al. (2002), Brandt et al (2003), - Davis et al. (2003), Calin et al. (2004), Heijde et al. (2005), beválogatási és kizárási kritériumainak figyelembevétele, hiszen a tudományos eredmények interpretálhatósága abban az esetben a legeggyértelműbb amikor a hazai célpopuláció jellemzői megfelelnek/közelítenek (legalábbis nem térnek el lényegesen) az RCT-kben résztvevő betegek jellemzőinek. (Természetesen nem teljes megfelelésre gondolunk – ez a napi gyakorlat körülményei között egyrészt lehetetlen másrészt nem is szükséges – hanem a betegek főbb klinikai paramétereinek egymáshoz való közelítése a fontos.)

- az 5.1. és 5.2 fejezetben ismertetett irányelveket: A) az ASAS ajánlása biológiai terápia alkalmazására (2005); B) a Brit Reumatológusok Egyesületének irányelvei (2005); C) a Kanadai Reumatológus Egyesület javaslata biológiai terápia alkalmazására SPA-ban (2002); D) Módszertani levél Magyarországon

- a betegség lefolyásának/progressziójának hazai betegen történő elemzése

A spondylitis ankylopoetica megbetegedéssel progressziójával kapcsolatos nemzetközi és hazai tapasztalatok összehasonlítása lényeges, hiszen amennyiben a betegség lefolyásának a legfőbb paraméterei hazánkban hasonlatosak a nemzetközi eredményekkel akkor az új biológiai terápiák várható hatását is nagyobb validitással becsülhetjük hazánkban. Hazánkban jól vezetett országos regiszter a spondylitis ankylopoetica esetén még nem került létrehozásra, ezért nagyon fontos lenne olyan ellátó/kutató hely (kórház/klinika) azonosítása, ahol legalább tíz éve szisztematikus adatgyűjtés folyik a spondylitis ankylopoetica területén (lokális regiszter), és ahol ez az adatbázis van olyan minőségű, hogy abból megalapozott hipotézis legyen felállítható a spondylitis ankylopoetica epidemiológiájával és terápiájával kapcsolatosan országos szinten is.

- a biológiai szerek finanszírozhatóságának a vizsgálata

Az RCT-kből származó hatásosság (efficacy) mellett figyelembe kell venni a hazai gyakorlatot (terápia, betegutak, eredmény mérésének lehetősége, és más lényeges elemek) és a rendelkezésre álló finanszírozási lehetőségeket (affordability). A finanszírozás/finanszírozhatóság esetén célszerű vizsgálni egyrészt:

A) az egészségügyre, ezen belül rheumatológiára, ezen belül is a spondylitis ankylopoetica terápiára, fordítható '*plussz/új*' pénzügyi források legjobb felhasználásának/allokációjának módját és

B) ettől teljesen függetlenül az E-Alap által jelenleg finanszírozott – reumatológiában és másutt használatos – gyógyszerekre (és más ellátásokra) költött források újraelosztásának/reallokációjának a lehetőségét is. A gyógyszerek területén jelentős mértékű az E-Alapból történő olyan

finanszírozás amely olyan gyógyszerek esetén kerül kifizetésre ahol nagyon kevés, nagyon gyenge a rendelkezésre álló tudományos bizonyíték illetve egyáltalán nem állnak rendelkezésre tudományos bizonyítékok. Ezekben az esetekben az egészségügyi-közgazdaságtanban legnagyobb mértékben használt haszon-áldozat költség¹¹ rendkívül kedvező, hiszen a reallokáció során nem kell az adott területen az elvont finanszírozás miatti kieső haszonnal számolnunk – amely egyébként levonásra kerül a reallokáció eredménye által finanszírozott gyógyszer által elért haszonból.

¹¹ A haszon-áldozat költség (opportunity costs) vizsgálata során a költségeket az általuk elérhető haszon (érték) alapján vizsgáljuk. A haszon-áldozat költség a lehetséges döntési alternatívák közül azt a döntési esetet reprezentálja, amikor a rendelkezésre álló erőforrások elköltésével elérhető haszon a lehető legnagyobb. Másképpen fogalmazva, a haszon-áldozat költség a felhasznált erőforrások költsége, amelyet a következő (második) legjobb ismert alternatíva céljára történő felhasználás értékével fejezünk ki. Amikor a közgazdaságtanban költségről beszélünk, akkor általában haszon-áldozat költségről van szó. A felhasznált erőforrások értékét annak megfelelően határozzuk meg, hogy mekkora haszon lenne elérhető az erőforrások alternatív felhasználásával, ezért a haszon-áldozat költséget 'alternatív költségnek' is nevezik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet nyilvánítunk a

- **Közszolgáltatások közgazdasági és irányítási kérdéseinek** /oktató, továbbképző és kutató/ **Központja Alapítvány, Budapesti Corvinus Egyetem,**
- **Schering-Plough Central East AG Magyarországi Kereskedelmi Képviselet**

-nek a kutatás támogatásáért

Irodalomjegyzék

Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydmer S, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in treatment of ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2001;30(5):255-9.

Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteres de classification des spondylarthropathies. *Rev. Rum. Mal. Osteoarthric* 1990;57:85-9.

Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for longterm outcome of spondylarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-7.

Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rehabilitation* 2003;17(6):631-36.

Anandarajah A, Ritchlin C. Treatment update on spondylarthropathy *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:247-56.

Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, et al. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *British Journal of Rheumatology* 1996;35:373-76.

Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.

Baraliakos X, Braun J. Current concepts in the therapy of the spondylarthritides. *Biodrugs* 2004;18(5):307-14.

Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Rudwaleit M, Alter R, Burmaster G et al. Clinical response to long-term therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis-results after 3 years. *Arthritis Rheum* 2004; 50(Suppl):S615

Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-R444

Baeten D, Kruithof E, Van Den BF, Van den BN, Herssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondylarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003;62:829-34.

Amsterdam: Excerpta Medica Foundation:1968.p.456-7.

Barkham N, Kong KO, Tennant A, Fraser A, Hensor E, Keenan AM, Emery P. The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology Advance Access published August 16,2005.*

Barlow JH, Wright CC, Williams B, Keat A. Work disability among people with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2001;45:424-9.

Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;1511

Bálint G, Héjj G, Ratkó I, Fabó T, Penczner G, Gömör B. Gyulladásos és degeneratív ízületi- és gerincbetegségekben szenvedők életminőségének vizsgálata Magyarországon. *Magyar Reumatológia* 1995;36:5-13.

Blum U, Buitrago-Tellez. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroileitis - prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J. Rheumatol.* 1996;23:2107-15

Boonen A, Vet H, van der Heide D, van der Linden S. Work Status and Its Determinants Among Patients with Ankylosing Spondylitis. A Systematic Literature Review. *J Rheumatol* 2001;28:1056-62.

Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, Landewé R, Schouten H, et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 1033-9.

Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:353-58.

Boonen A, Chorus A, Landewé R, van der Heijde D, Miedema H, van der Tempel H, van der Linden S. Manual jobs increase the risk of patients with ankylosing spondylitis withdrawing from the labour force, also when adjusted for job related withdrawal in the general population. *Ann Rheum Dis* 2002;61:658.

Boonen A. Socioeconomic consequences of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl 28):S23-6.

Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Spoorenberg A, Schouten H, Rutten-van Mölken M, Guillemin F, Dougados M, Mielants H, de Vlam K, van der Tempel H, van der Linden S. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis* 2002;61:429-37.

Boonen A, Severens JL. Ankylosing spondylitis: what is the cost to society, and can it be reduced? *Best Prac Res Rheum* 2002;16:691-705

Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Rutten-van Mölken M, Dougados M, Mielants H, de Vlam K, van der Tempel H, Boesen S, Spoorenberg A, Schouten H, van der Linden S. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis* 2003;62:732-40.

Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Guillemin F, Spoorenberg A, Schouten H, Rutten-van Mölken M, Dougados M, Mielants H, de Vlam K, van der Tempel H, van der Linden S. Costs of ankylosing spondylitis in three European countries: the patient's perspective. *Ann Rheum Dis* 2003;62:741-7.

Boonen A, van Tubergen A, van der Linden S. Insurance problems among patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1242-3.

Boonen A, van der Heuvel R, van Tubergen A, Goossens M, Severens JL, van der Heijde D, van der Linden S. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:396-402.

Boonen A, van der Heijde D, Severens J, Boendermarker A, Landewé R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared to usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* published online 13 Jul 2005.

Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barca N. Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:121-6.

van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D *et al.* Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65

Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF, Lawrence RC, Heyse SF, et al. Prevalence of spondylarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol* 1994;21:2292-7.

Brandt J, Khariouzov A., Listing J., Haibel H., Sorensen H., Grassnockel L., Rudwaleit M., Sieper J., Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003 jun; 48 (6):1667-75.

Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.

Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Haberle HJ, Eggens U, Mertz A, *et al.* Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996;23:659-64.

Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R, Marzo-Ortega H, Mielants H. Anti-tumour necrosis factor α therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl III):iii51-iii60.

Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheum* 2002;16:573-604.

Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.

Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, van der Heijde D. International ASAS Consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*,2003;62:817-24.

Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandts J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-36.

Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondylarthritides - the current state *Rheumatology* 2004;43:1072-84.

Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005 Aug.;52(8):2447-51.

Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D for the ASAS Working Group. First update of the International ASAS Consensus Statement for the Use of Anti-TNF Agents in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* published online 11 Aug 2005;doi:10.1136/ard.2005.040758.

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Sieper J. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in treatment of ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2005;64:229-34.

Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HLA-B 27. *Lancet* 1973;1:904-7

Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001;28:2283-8.

Braun J, Pincus T: Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002 Nov;20(6 Suppl 28):S16-22.

Brown MA, Wordsworth BP, Reveille JD. Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20 Suppl 28:S43-9.

Calin A, Porta J, Fries JF, Schurmann DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4.

Calin A, Garrett SL, Whitelock HC, Gail Kenedy L et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis. The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1988;15:302-7

Calin A, Edmuns L, Kennedy LG. Fatigue in ankylosing spondylitis – Why is it ignored? *J Rheumatol* 1993;20:991-5.

[Calin A](#), [Dijkmans BA](#), [Emery P](#), [Hakala M](#), [Kalden J](#), [Leirisalo-Repo M](#), [Mola EM](#), [Salvarani C](#), [Sanmarti R](#), [Sany J](#), [Sibilia J](#), [Sieper J](#), [van der Linden S](#), [Veys E](#), [Appel AM](#),

[Fatenejad S.](#) Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1594-600.

Cao T, Han H, Duan C, et al. Epidemiological study of ankylosing spondylitis among males in military service in northeast area of China. *Chin J Rheumatol* 2000;4:307-8.

Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26:186-90.

Chen J, Liu C. Methotrexat for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3.

Chen J, Liu C. Sulfasalazin for ankylosing spondylitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.

Chorus AMJ, Boonen A, Miedema HS, van de Linden Sj. Employment perspectives of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:693-9.

Chorus AMJ, Miedema HS, Boonen A, van der Linden Sj. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1178-84.

Chou CT. Factors affecting the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Clin Med J(Engl)* 2001;114:212-213.

Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulphasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Group. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39:2204-12.

Collantes-Estevez E, Munoz-Villaneuva C, Zarco P et al. Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondyloarthropathies. An open extension of multicentre study, *Rheumatology* 2005; Aug 23; [Epub ahead of print].

Dagfinrud H, Hagen K. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews(4):CD002822, 2001.

Dagfinrud H, Kjekken I, Mowinckel P, Hagen KB, Kvien T. Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. J Rheumatol 2005;32:516-23.

Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J *et al.* Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. A randomised controlled trial. Arthritis Rheum 2003;48: 3230–6.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy and tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trial s. BMJ 2002;325(7365):619-23.

De Keyser F, Beaten D, Van den Bosch F, Kruithof E, Verbruggen G, Mielants H, Veys E. Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor- α therapy in ankylosing spondylitis. Drugs 2004;64(24):2793-811.

Dernis Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology 2003;42:1523-8.

van Denderen JC, Van der Paardt M, Nurmohamed MT, YNMMA De Ryck, BAC Dijkmans, IE Van der Horst-Bruinsma. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005; published online 18 May 2005.

Domján L, Nemes T, Bálint G, Tóth Zs, Gömör B. Egyszerű és gyors módszer a dorzolumbális gerinc oldalhajlásának mérésére. Magyar Reumatológia 1989;30:230-6

Dougados M, Gueduen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amir B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1988;15:302-7.

Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A., et al. and the European spondylarthropathy study Group. The European spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.

Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2002;61:iii40-iii50.

Dougados M, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: how the disease should be assessed? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Sep;16(4):605-18.

Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, McKenna SP, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain MA. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-6.

Efthimiou P, Markenson JA. Role of Biological Agents in Immun-mediated inflammatory diseases. *Southern Medical Journal* 2005;98(2):192-204.

Evangelisto A, Wakefield R, Emery P. Imaging in early arthritis *Best Practice and Research Clin Rheumatol* 2004;18(6):927-43.

Feltkamp T.E.W., Mardjuadi A, Huang F, Chou CT. Spondylarthropathies in eastern Asia *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:285-90.

Feldtkeller E. Age at disease onset and delayed diagnosis of spondylarthropathies. *Z Rheumatol*. 1999;58:21-30.

Feldtkeller E. Do patients self-help organizations help? *Best Pract and Research Clin Rheumatol* 2002;16(4):667-73.

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.

Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359-67.

Géher P. A spondylitis ankylopoetica orvosi és szociális vonatkozásai. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1987.

Géher P. A spondylitis ankylopoetica szociális és gazdasági terhei. *Népegészségügy* 1999;80:58-60.

Géher P, Kelemen J. Egy új radiológiai index spondylitis ankylopoeticában. *Osteol Közlem* 2000;8(3):150-154.

Géher P. A szeronegatív spondarthritiszek. *Praxis*, 2003;12(11):39-43.

Géher P. A spondylitis ankylopoetica. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2004;9:32-37

Géher P. A spondylitis ankylopoetica korszerű kezelése *Orvostovábbképző Szemle* 2005. 12.1.10-5.

Géher P, ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis, Magyar Reumatológusok Egyesülete, Vándorgyűlése, 2005. szeptember 24., Sopron.

Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del Mercado M, et al. Efficacy of methotrexat in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:1568-74.

Gorman J, Sack K, Davis J. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002;346: 1349–56.

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

Gömör B, Bálint G. *Reumatológia, Medicina* 1989;167-75.

Gömör B, Gyódi É, Bakos L. Distribution of HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J Rheumatol* 1977;3(Suppl):33-5.

Gulácsi L (szerk) *Klinikai kiválóság, egészségügyi technológiaelemzés*, Springer, Budapest, 1999.

Gulácsi L. (szerk.) *Egészség-gazdaságtan*, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2005.

Haywood KL, Garratt AM, Dydyic K, Daws PT. Generic measures of health-related quality of life in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2002;41:1380-7.

Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2004;43:750-757.

Haywood KL, Garratt AM, Daws PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology* 2005;44:577-86.

Haibel H, Brandt HC, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Kupper H et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis: Preliminary results of an open-label, 20-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(Suppl):S217.

Haibel H, Rudwaleit M, Braun J et al. Six month open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005 ;64:124-6.

Haraoui B. Differentiating the efficacy of Tumour Necrosis Factors Inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32 Suppl 74:3-7.

Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondylarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:395-99.

Heikkila S, Ronni S, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. Functional impairment in spondylarthropathy and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:1415-9.

van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:951-4.

van der Heijde D. Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Best Pract. And Research Clin. Rheum.* 2004;18, 6, 847-60.

van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582-91

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.

Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, Dougados M, van der Heijde D. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127-32.

Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, deWitte L, Kester A, Dijkmans B, Moolenburgh D. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomised controlled trial. *Arthritis Care and Research* 1993;6(3):117-25.

Hukuda S, Minami M, Saito T, et al: Spondylarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing spondylitis Society. *Rheumatology* 2001;28:554-9.

Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J. Reumatol* 1993;20:2069-72.

Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy GL, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.

Kaipianinen-Seppanen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J. Rheumatol* 1997;24:496-9.

Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005;44:714-20.

Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffnez K, Maryo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P on behalf of the BSR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology* 2005;44:939-47.

Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. The epidemiology of chronic rheumatism. Blackwell Scientific Publications, Vol.1. Oxford::1963.p.326-7.

Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *British Journal of Rheumatology* 1993;32(8):729-33.

Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1158-66.

Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych W. Cost-effectiveness of infliximab for Ankylosing Spondylitis (AS) in Canada. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):406

Krauth C, Rieger J, Bonisch A, Ehlebracht-Konig J. Costs and benefits of an education program for patients with ankylosing spondylitis as part of an inpatient rehabilitation programs-study design and first results. *Z Rheumatol* 2003;62(Suppl2):II14-6

Lányi É, Gömör B, Ratkó I. Spondylitis ankylopoeticában szenvedők gerinc DEXA vizsgálatánál alkalmazható új kiértékelési módszer. Osteológiai Közlemények 1999;7 évf. 2:70-73.

van der Linden SM, Valkenburg HA, De Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum 1984;27:241-9

van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27:361-8.

van der Linden, Landewé R, Rump B, van der Heijde D, van der Linden S. Which patients with ankylosing spondylitis should be treated with tumour necrosis factor inhibiting therapy? A survey among Dutch rheumatologists. Ann Rheum Dis 2004;63:530-4.

Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Zink A, Sieper J, Braun J. Impact of anti-tumour necrosis factor α treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004;63:1670-2.

Lovas K, Géher P, Whalley D, McKenna S, David M, Kalo Y. Betegség specifikus életminőség-kérdőív magyar adaptációja spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek részére. Orv Hetil 2002;143:1893-7.

Luukkainen R, Nissila M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A et al. Periarticular corticosteroid treatment of sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. Clin Exp Rheumatol 1999;17(1):88-90.

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

MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis and Rheumatism* 1998;41:2263-70.

MacKay K, Brophy S, Mack C et al. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index. *Journal of Rheumatology* 2000;27:2866-72.

Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):766-73.

Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, Russel AS, the Spondylarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). Canadian Rheumatology Association Consensus on the Use of Anti-Tumour Necrosis-alpha Directed Therapies in the Treatment of Spondylarthropathies. *Journal Rheumatol* 2003;30:1356-63.

Maksymowych WP. Update in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):143-6.

Maksymowych W, Andlin-Sobocki P, Kobelt G. Cost, quality of life and disease severity of ankylosing spondylitis in Canada. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):406.

Martin T, Smith J, Rosenbaum J. Anterior uveitis: Current concepts of pathogenesis and interactions with the spondylarthropathies. *Curr Op Rheum* 2002; 14:337-41.

Maugars Y, Mathis C, VilonP, Prost A. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1992;35(5):564-8.

Mau W, Listing J, Huscher D, Zeidler H, Zink A. for the german Collaborative Arthritis Centers. Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with general population. *J Rheumatol* 2005;32:721-8.

McCormack PL, Wellington K. Etanercept in ankylosing spondylitis *Biodrugs* 2004;18(3):199-205.

Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10:147-64.

Nash P, Mease PJ, Braun J, van der Heijde D. Seronegative spondylarthropathies: to lump or split? *Ann Rheum Dis* 2005;64:9-13.

Paul S, Keat A. Assessment of patients with spondylarthropathies for treatment with tumour necrosis factor alpha blockade. *Rheumatology* 2005;44:17-23.

Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:134-8.

Peters M, Horst-Bruinsma I, Dijkmans B, Nurmohamed M. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004; 34:585-92.

Pham T, van der Hijde D, Calin A, Khan AM, van de Linden Sj, Bellamy N, Dougados M. for the ASAS Working Group. Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS Group. *Ann Rheum Dis* 2003;62:812-6.

Pincus T, Callahan LF, The 'side effects' of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality, *J Rheumatol* 1993;32:28-37

Pincus T. Long term outcomes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2.59-73.

Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 genetic predisposing factors in spondylarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:265-72.

Reveille J. Arnett F. Spondylarthrititis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine* 2005, 118, 592-603.

Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future *J Rheumatol* 2005;vol 32 suppl: 72

Reumatológiai és Fizioerápiás Szakmai Kollégium. Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásoos reumatológiai betegségben történő alkalmazásáról. *Magyar Reumatológia* 2004; 45 (Suppl): 5-48.

van Riel P, van Gestel A, van de Putte L, Long term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis, *Br. J Rheumatol* 1995;34 Suppl. 2:40-42.

Robertson LP, Davis MJ. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2004;43:1565-8.

Robinson DM, Keating GM. Infliximab in ankylosing spondylitis. *Drugs* 2005;65(9):1283-91.

Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1330-2.

van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis* 1999;58:399-406.

Rudwaleit M, van der Heide D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondylarthritis early. *Ann. Rheum Dis* 2004;63:535-43.

Rudwaleit M, Khan M, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis *Arthritis Rheum* 2005 vol. 52, 1000-8.

Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview *Ann. Rheum. Dis* 2002;61;8-18.

Sieper J, Baraliakos X, Listing J et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 years treatment

with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology*, 2005 Aug 9; [Epub ahead of print]

Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005;64:659-63.

Sigl T, Cieza A, van der Heijde D, Stucki G. ICF-based comparison of disease specific instruments measuring physical function ability for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* published online 20 Apr 2005;doi:10.1136/ard.2004.027185.

Singh G, Tandon N, Bala M. A cost-efficacy analysis of anti-TNF therapy in Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):395

Spoorenberg A, van Tubergen A, Landew; R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, van der temple H, van der Heijde D. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology* 2005;44:789-95.

Sweeney S, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol* 2001;28:1862-6.

van Tubergen A, Landewe R, van der HD, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomised controlled trial. *Arthritis and Rheum* 2001;45(5):430-8.

van Tubergen A, Coenen J, Landewe R, Spoorenberg A, Chorus A, Boonen A, van der Linden S, van der Heijde D. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheum* 2002;47:8-16.

van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, RuttenVan Molken M, van der Heijde D, Hidding A, van der Linden S. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomised controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;47:459-67.

van Tubergen A, van der Heijde D, Anderson J, Landewé R, Dougados M, Braun J, Bellamy N, Udreá G, van der Linden S, for the ASAS Working Group. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis* 2003;62:215-21.

van Tubergen A, Landewé R, Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van de Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Assessment of disability with the World Health Organisation Disability Assessment Schedule II in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:140-5.

Tuossiro E, Wendling D. Late-onset ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies. Clinical and radiological characteristics and pharmacological treatment options. *Drugs Aging* 2005;22(6):451-469.

Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I et al. Inhibition of radiographic progression in ankylosing spondylitis (AS) by continuous use of NSAIDs. *Arthritis Rheum* 2004;(Suppl 1).

Wanders A, Landewé RBM, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiological scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the OMERACT filter. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50:2622-32.

Wanders A, Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation. *Ann Rheum Dis* 2005;64:988-94.

Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999;12:247-55.

Ward MM, Kuyis S. Risk factors for work disability in patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28:315-21.

Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheum* 2002;29:7.

Ward MM. Functional Disability Predicts Total Costs in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthristis Rheum* 2002;46:223-31.

Wijnands MJ, van't Hof MA, van Leeuwen MA et al. Long-term second-line treatment: a prospective drug survival study. *Br. J Rheumatol* 1992;31:253-258.

Wong JB, Ramey DR, Gurkupal S, Long-term morbidity, mortality and economics of rheumatoid arthritis, *Arthritis and rheumatism*, 2001;44:2746-2749.

Zinc A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J and the German Collaborative Arthritis Centers. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German Rheumatological Database. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.

Zinc A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:199-206

Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, Dougados M, Géher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisale-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Strurrock RD, van der Linden S, Wendling D, Böhm H, von Royen.BJ, Braun J. ASAS/EULAR recommandations for the management of ankylosing spondylitis *Ann. Rheum Dis* published online 15. Sep 2005

1. sz. Melléklet: A spondylitis ankylopoetica diagnosztikus lehetőségei, klasszifikációja és kritériumai

Az irreverzibilis károsodások kialakulását megelőzően a betegség diagnosztizálása a szegényes klinikai kép miatt nehézségekbe ütközik. Az első tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között több év is eltelhet, ennek háttérében okként a spondylarthropathiáknak és magának a spondylitis ankylopoeticának a nem reumatológiával foglalkozó szakorvosok körében alacsony ismertsége állhat, valamint az a tény, hogy a radiológiai kimutatható sacroileitis már késői jele a betegségnek.

- Fizikális eltérések

Fizikális vizsgálat során a betegség változatos képet adhat a gerinc enyhe kötöttségétől a teljes elmerevedésig, amelyhez társulhat, változatos kombinációban, a súlyos kétoldali csípőízületi érintettség, egyéb nagyízületi gyulladás és extraarticularis elváltozás.

Vezető tünet a gerinc mobilitásának csökkenése, az előre- (Schober-jel, föld-kézujj távolság) és hátrahajlás korlátozásával és csökkent mellkasi légzéskitéréssel. A mozgásbeszűkülés háttérében a fokozatosan kialakuló elcsontosodás (ankylosis) mellett a fokozott izomspazmus, -görcs is áll. A keresztcsonti ízület gyulladásának jele lehet az ízrésre nyomáskor és a mozgásra (Mennel-jel) jelentkező fájdalom. Jellemző képet ad a végstádiumú gerinc, amikor a háti gerincgörbület fokozódik, a nyaki gerinc előrehajolva rögzül és az ágyéki gerincszakasz fiziológiás görbülete elsimul.

Egyéb általános tünetek nem jellemzőek a betegségre, ritkán heveny kezdet esetén főleg fiatalabb életkorban leírtak fogyást, fáradékonyságot, hőemelkedést. (Gömör-Bálint 1989)

- Laboratóriumi diagnosztika

Biztos diagnózist adó laboratóriumi teszt nem létezik. Az európai és amerikai kaukázusi népcsoportokhoz tartozó betegek között a HLA-B27 előfordulása 90-95%-s. Az aktív betegséggel rendelkezőknél is csak 50-70%-ban emelkedett a C reaktív protein (CRP) szint, ill gyorsult a vörösvértest süllyedés (ESR, We). Ezek mellett enyhe fokú vérszegénység (normocrom, normocyter anaemia) is előfordulhat. Súlyos állapotban a szérum alkalikus

foszfatáz (ALP) szintje megemelkedhet. Előfordul a normálisnál magasabb szérum IgA szint (Sieper 2002, Gömör-Bálint 1989).

Gyulladt ízület punkciójával nyert ízületi folyadékban általános gyulladásra jellemző sejteket lehet detektálni.

A mellkasi légzéskitérés csökkenése miatt légzésfunkciós vizsgálatok során csökkent vital kapacitást és megnövekedett funkcionális reziduális kapacitást mérnek normális ventilációs funkciók mellett.

- Képképző eljárások

A betegség progressziójáról a radiológiai elváltozások ismeretében kapunk képet. Jelenleg a képképző eljárások közül a hagyományos radiológiai vizsgálatnak, a Tc^{99m} csontscintigraphiás vizsgálatnak és a mágneses rezonancia (MR) vizsgálatnak van kiemelt jelentősége.

A betegség diagnosztikája szempontjából fontos a sacroileitis, a keresztcsonti gyulladás detektálása. Hagyományos radiológiai technikával a sacroileitist négy stádiumra különítjük el a New York-i kritérium rendszer alapján.

A sacroileitis radiológiai stádiumai a New York-i kritériumrendszer alapján:

Grade I.: gyanút ébresztő eltérések

Grade II.: az ízület mindkét oldalán, körülírt területen apró kimaródások (eróziók), az ízületi rés tágasságának változása nélkül

Grade III.: nagyobb területen kifejezettebb eróziók, sclerosissal (meszesedés), helyenként ankylosis

Grade VI.: teljes ankylosis (elcsontosodás)

A CT és az MR vizsgálat a sacroileitist már korábbi stádiumban detektálja. MR vizsgálat, kvantitatív sacroiliacalis izotóp vizsgálat és a hagyományos röntgen vizsgálat érzékenységét vizsgáló prospectív tanulmány szerint (Blum 1996) a gyulladásos deréktáji fájdalommal és egyéb SPA-ra jellemző tünetekkel rendelkező betegek esetén az MR vizsgálat volt a legérzékenyebb képképző technika a sacroileitis kimutatására (MRI 95%, izotóp vizsgálat 48%, hagyományos röntgen vizsgálat 19%-s érzékenység).

Radiológiai pontrendszerek

Az ízületi gyulladással járó folyamatok során létrejövő károsodás radiológiai számszerűsítésére léteznek nagy pontrendszerek (scoring system), melyeket a klinikai tanulmányok mellett a mindennapi gyakorlatban is jól lehet hasznosítani a terápiás célok felállításakor ill. a hatékonyság mérésekor.

SPA-ban három nagy pontrendszer ismert, melyek mindegyike alkalmas az ágyéki gerinc károsodásának megítélésére.

- Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index (BASRI) (MacKay 1998)

A rendszer vizsgálja a gerinc 3 komponensét: sacroiliacalis ízület, ágyéki és nyaki gerinc. A pontszámok 0-4 között változnak (normál, gyanús, enyhe, kifejezett, súlyos) mindhárom régióknak megfelelően. Ennek az eredménye a „BASRI-spine” (spine=gerinc). Hasonló rendszert fejlesztettek ki a csípőízületre is, ez az ún. „BASRI-hip” (hip=csípő), és a két pontrendszert összevonva kapjuk a „BASRI-total” eredményét.

Magyarországon a BASRI index alkalmazhatóságának megítélése céljából végeztek felmérést (Géher 2000), amelyben gyors értékelhetőséget (30 sec), alacsony intra és interobserver hibát írtak le.

- Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) (Averns 1996)

Ez egy részletesebb pontozó rendszer kizárólag az ágyéki gerinc vizsgálatára, külön értékelve az elülső és hátulsó részt, valamint a csigolyáknak mind a négy sarkát erosiora, syndesmophytára és csontos hídképződésre (bridging).

- Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) (Wanders Astrid 2004)

Ez az előbbi SASSS rendszer módosított, kiterjesztett változata, amely az előbbieket mellett a nyaki gerinc oldalirányú felvételén az elülső részt hasonló módon pontozza.

- A spondylitis ankylopoetica klasszifikációja

A spondylitis ankylopoetica klasszifikációs kritériumai az 1960-as évek óta jelentős fejlődésen mentek át. Az első klasszifikációs kritérium rendszert 1961-ben Rómában (Kellgren 1963) dolgozták ki. Ennek a kritérium rendszernek az átdolgozott változata lett az

1966-ban felállított New York-i klasszifikációs kritérium (Bennett 1968), melyet 1984-ben (van der Linden) módosítottak Calin és társainak 1977-ban kiadott krónikus gyulladásos gerinc fájdalom kritérium rendszerének felhasználásával. Jelenleg is a módosított New York-i kritériumok vannak érvényben.

- Módosított New York-i kritériumok spondylitis ankylopoeticára

1. Radiológiai kritérium: Sacroileitis, bilaterálisan grade \geq II., vagy egyoldali grade III, IV.
2. Klinikai kritériumok: Deréktáji fájdalom több mint 3 hónapon át, ami mozgásra megjavul, nyugalomban nem enyhül.
3. A szagitális és a frontális síkban csökkenő gerincmozgás, mellkasi légzés kitérés csökkenés

Akkor beszélünk SPA-ról amennyiben a radiológiai kritérium mellett legalább 1 klinikai kritérium is jelen van.

A fenti kritériumok közül a gerinc mozgások beszűkülése és a radiológiai elváltozás jelenléte már egy előrehaladottabb betegséget, kialakult károsodásokat tételez fel.

Az 1990-es évek elején két új klasszifikációs kritérium rendszert is bevezettek a betegségcsoport könnyített klasszifikációjához. Ezekben a kritériumokban a radiológiai sacroileitisnek a hiánya is megengedett volt.

1. Amor kritériumok (Amor 1990)
2. European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) kritériumok (Dougados 1991)

Jelenleg is felmerül új klasszifikációs kritériumokra való igény tekintettel az alacsony specificitásra, az elérhető új diagnosztikus eszközökre tekintettel. (Rudwaleit 2005).

European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) kritériumai (Géher 2003)

Gyulladásosos jellegű gerincfájdalom vagy synovitis (amely aszimmetrikus és főleg az alsó végtag ízületeit érinti

ÉS

egy az alábbiak közül: pozitív családi anamnézis; psoriasis; gyulladásos bélbetegség; felváltva jelentkező gluteális fájdalom; enthesitis.

Szenzitivitása: 77%, specificitása: 89%. Hozzáadva sacroileitist, szenzitivitás: 86%,
specificitás: 87%.

- Diagnosztikus kritériumok

Diagnosztikus kritériumok hiányában a napi gyakorlatban a diagnózis felállításához segítségként gyakran a klasszifikációs kritériumokat használják. Tekintettel arra, hogy a klasszifikációs kritériumokat olyan betegekre alkalmazzák, akiknél a betegséget már diagnosztizálták és a betegek egy egész csoportjára vonatkozik, nem alkalmasak a betegség diagnosztizálásra, különösen a korai időszakban.

Rudwaleit és munkatársai (2004) leírtak a reumatológusok számára használható, egy a betegség korai diagnosztikájában, radiológiai tünetekkel még nem járó esetekben, alkalmazható diagnosztikus algoritmust. Ezzel a valószínűségszámítással egy gyulladós gerincfájdalommal és 3 vagy 4 egyéb SPA-ra jellemző tinnettel rendelkező beteg esetén 90% feletti betegség valószínűséget lehet elérni. Az algoritmusban szereplő különböző diagnosztikus (klinikai, labor, képalkotó) paraméterek: gyulladós gerincfájdalom, enthesitis, perifériás arthritis, acut anterior uveitis, pozitív családi anamnézis, a NSAID terápiára adott jó válasz, emelkedett akut fázis reaktánsok (CRP, ESR), HLA-B27 pozitívítás, MRI.

2.sz. Melléklet: Az SPA etiológiája

- Genetika és patogenezis

Jól ismert tény a betegség családi halmozódása, és a szoros asszociáció a HLA-B27 génnel.(Brewerton 1973) Jellemzően szoros a korreláció az adott populáció HLA-B27 pozitivitás és az SPA prevalenciája között. A HLA-B27 egy az ún MHC (fő hisztokompatibilitási komplex, *Major Histocompatibility Complex*) I. osztályba tartozó gén, melynek gyakorisága a normál populációban 5-8%-s, míg SPA esetén az asszociáció 90%-t is eléri. Fontos az etnikai csoportok között található eltérés is pl: eszkimók között az SPA prevalencia 2.5%, a Haida indiánok között, ahol a HLA-B27 előfordulása is gyakoribb a prevalencia 6%-s. Ezzel szemben az ausztrál őslakók és a feketék között ritkán fordul elő mind a HLA-B27 pozitivitás, mind maga a betegség.

Nagy centrumokban végzett család vizsgálatok is a szoros genetikai determináltságot erősítik meg (Brown 2002). A testvér és ikerpár vizsgálatok azt mutatják, hogy a genetikai tényezőkön kívül környezeti faktorok is szerepet játszanak a patogenezisben. Egypetjű ikerpár esetén a betegség kifejlődésének valószínűsége (konkordancia arány) 75%. A maradék 25%-ért felelősek a környezeti hatások. Úgy tűnik a teljes genetikai kockázatnak csak 40%-a köthető a HLA-B27 génhez, és valószínűleg más MHC és nem MHC gén is szerepet kap a betegség beindításában (Reveille 2001). Jelenleg a HLA-B27-s gén több subtípusa ismert, melyek közül bizonyos subtípusok erősen (B*2705, *2702, *2704, *2707), mások nem vagy kevésbé asszociálódtak az SPA kifejlődésével (B*2706, B*2709). Az előbbi B27-s géntermékeknek feltehetőleg központi szerepük van a betegség patogenezisében. Különböző lehetséges utak jönnek szóba: 1. HLA-B27 molekula misfolding, 2. elégtelen intracelluláris baktérium elimináció, 3. HLA-B27 molekula, mint autoantigén funkcionálása (Reveille, Arnett 2005). Léteznek transzgenikus állatmodellek (HLA-B27-t expresszáló patkányok, melyekben hasonló gyulladási eltérések alakulnak ki, mint a humán betegség során). Jelenleg is folynak további kutatások egyéb nem MHC génekkel: az Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) 2. intronjában VNTR (variable number of tandem repeats) gyenge asszociációt, 6. exonjában 2 SNP (single nucleotide polymorphism) is asszociációt mutat a betegséggel. Hasonló vizsgálatok történtek a mátrix metalloproteináz III (MMP3) gén, egy anorganikus pirofoszfátáz export transzmembrán protein (ANKH) gén, és a T sejtes gyulladás beindulását elősegítő CYP2D6 gén esetén (Reveille 2005). Kockázati tényezők SPA-ra a

HLA-B27 seropozitivitás, a pozitív családi anamnézis, a férfi nem és a gyakori gastrointestinalis fertőzések (Chou 2001). Összehasonlítva HLA-B27 pozitív átlag populációban jelentkező SPA és az HLA-B27 pozitív SPA-s hozzátartozóknál jelentkező SPA gyakorisága 16-szoros (van der Linden 1984)

- Hisztopatologia

Feltehetően az ín- (szalag-, ízületi tok) tapadási helyeken (enthesis) és a keresztcsonti ízületben kezdődik a gyulladásos folyamat. A kutatások során célzott biopszával nyert mintában az íntapadási helynek megfelelően enthesitist, az ízületi belhártyának megfelelően synovitist, a porc alatti, subcondralis csontvelő oedemás gyulladását illetve csontszöveti gyulladást, osteitist írtak le. Szövettanilag a microscopos képre aktivált macrofágok, fibroblasztok és lymphocyták jelenléte volt jellemző, emellett gyulladásos citokineket (IL-1, TNF- α) detektáltak (Géher 2005) A lokálisan kialakuló gyulladásos szövetburjánzásban porcképződés indul el, amely fokozatosan elcsontosodik (enchondrális csontosodás).

3. sz. Melléklet: Betegség tünetek, lefolyás

- Tünetek

Az első tünetek a 2-3. évtizedben kezdődnek. Jellemző az alattomos, tompa, kezdetben keresztcsonti vagy ágyéki gerinc fájdalom és ugyanezen a területen jelentkező általában órákig tartó reggeli ízületi merevség. A fájdalom a betegség előrehaladtával lassan felerősödik, kétoldalivá válik, hajnalban jelentkezik. Jellemző, hogy a fizikai aktivitásra -egy rövid ideig tartó fokozódás után- a fájdalom csökken, míg nyugalomban fokozódik (Géher 2004). Ez az ún. gyulladással járó gerinc fájdalom (inflammatory back pain, IBP) az SPA vezető klinikai tünete (Sieper 2005), melynek szenzitivitása 75%-s SPA-ban (Rudwaleit 2004). A gerincfájdalom mellett a csontok nyomásérzékenysége is az első jelek közé tartozik. Gyakran a korai szakban előfordul a váll és a csípő ízületek gyulladása a betegek felében. Jellemző a csípőízületi elváltozásra a kétoldaliság, amely a betegek rokkantságát döntő mértékben okozza. Az aszimmetrikus polyarthritis a betegség bármely szakában jelentkezhet, főleg az alsóvégtagokat érintve. A nyaki fájdalom és merevség már inkább az előrehaladott megbetegedésre jellemző, jelentős funkcionális károsodást okoz. (Sieper 2002)

- Szövődmények

A legsúlyosabb szövődmény a kis traumára bekövetkező csigolyatörés, amely a rigid, és emiatt sérülékeny gerincen következik be. A nyaki gerincszakaszon történő törés során kialakuló gerincvelő kompresszió miatt tetraplegia (négy végtagi bénulás) is előfordulhat. Hosszú betegség fennállás esetén 15%-ban amyloidosis fordul elő (Gömör-Bálint 1989). Az osteoporosis gyakorisága az egészséges populációhoz viszonyítva 5-10x nagyobb (incidencia: 18,7-62%). Az osteoporosis szignifikánsan növeli a kockázatát a csigolyatörés kialakulásának (SPA-ban annak a kockázata, hogy a diagnózist követő 30 évben csigolyatörés alakuljon ki 14%-s, a normál populációs 3.4%-al szemben). Az ásványi anyag csökkenésének az oka a gyulladással járó folyamat során felszaporodó csontlebontást fokozó anyagok és az immobilitás. Ennek következtében csökken a csigolyák ásványianyag tartalma, de a csontsűrűség mérés szempontjából fontos, hogy a csigolyákat összekötő, másodlagos meszesedések ún.

syndesmophyták megnövelik a hagyományos módon végzett denzitás értékeket (Lányi, 1999).

- Extraartikuláris (nem az ízületeket érintő, ízületen kívüli) tünetek

Miután a spondylitis ankylopoetica az egész szervezetet érintő megbetegedés néhány súlyos extraartikuláris manifesztációja is ismert, leggyakrabban a szem, a szív és a béltractus érintett. Cardiovascularis (szív és érrendszeri) eltérések hátterében a csökkenő fizikai aktivitás, a HLA-B27 jelenléte és az idült gyulladásos folyamat játszik központi szerepet.

A gyulladásos folyamat érinti a szív különböző struktúráit, ennek következtében leggyakrabban (33%) vezetési zavar alakul ki az interventricularis septum, így az atrioventricularis csomó hegesedése következtében. A másik gyakori cardialis eltérés az aorta billentyű elégtelenség, amely közel 5-10%-ban jelentkezik, szintén a gyulladásos folyamat miatt jön létre az aorta billentyű kezdeti gyulladása majd következményes hegesedése, megvastagodása és megrövidülése következtében. Emellett a myocardium érintettsége miatt cardiomyopathia, bal kamra dysfunkció is előfordul. A spondylitis ankylopoetica fokozott mortalitásának hátterében ezek a cardiovascularis eltérések fontos szerepet játszanak (Peters 2004).

A szemet érintő leggyakoribb elváltozás az acut írisz és sugártest gyulladás (anteroír uveitis), amelynek a tünetei a féloldali fokozódó fényérzékenység, könnyezés, jellemző a gyakori recidíva, amely érintheti a másik szemet is (Martin 2002).

Gyakori extraartikuláris manifesztáció a betegek közel 60%-t érintő tünetszegény gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) (Mielants 1996).

A costo-vertebralis (borda-csigolya) és costo-sternalis (borda-szegycsont) ízületek beszűkült mozgásai miatt restritív légzészavar fordulhat elő. A ventillációs zavar mellett a tüdő felsőlebenyének fibrosisa jöhet létre, amelyben klinikailag légszomj, köhögés, esetenként vérköpésként jelentkezik (Gömör-Bálint 1989).

4. sz. Melléklet: Terápiás lehetőségek

Az elmúlt években a spondylitis ankylopoetica esetében a Cochrane három terápiás módszerrel kapcsolatban adott ki áttekintést (2003 július Methotrexat (Chen), 2004 október fizioeterápiás beavatkozások (Dagfinrud), 2005. április sulfasalazyn (Chen)). Keresési stratégia mindhárom esetben hasonló volt. (Adatbázisok: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, minden idevágó közlemény, nyelvi megszorítások nélkül, vizsgálva voltak a randomizált és a félig randomizált tanulmányok. Outcome: fájdalom, merevség, gerincmobilitás, fizikális funkciók, patient global assessment)

- Fizioerápia

A betegség következtében kialakuló elváltozások miatt a fizioerápiát a spondylitis ankylopoetica komplex kezelésének fontos részeként tartják számon. A fizioerápiás kezelés fő célja megőrizni illetve javítani a gerinc mobilitását, az általános erőnléti állapotot és csökkenteni a fájdalmat. Emellett központi szerepe van az életmód és a motiváció kialakításában ebben az élet végéig tartó krónikus megbetegedésben.

2004 októberi publikálási dátummal a Cochrane Collaboration egy áttekintést adott ki, amelyben a fizioerápiás beavatkozások hatékonyságát vizsgálták a fájdalom, merevség, gerincmobilitás, a fizikai funkciók és a beteg globális betegség megítélése tekintetében.

A vizsgálatból levonható következtetés szerint a funkció tekintetében hatékonyabb az otthon rendszeresen végzett tornagyakorlatsor, mint ha a beteg egyáltalán nem tornázna. Ezzel szemben a hetente végzett, irányított gyógytorna hatékonyabb, mind a fájdalom mind a funkció tekintetében, mint az önállóan otthon végzett tornagyakorlatok (Hidding 1993, Analay 2003). Ennél is hatékonyabb a kórházi bennfekvés során végzett fürdőkezelés kombinációja az ezt követően hetente járóbetegként végzett fizioerápiával (van Tubergen 2001). A fizioerápiás kezelések gyakran időigényesek, és fontos a beteg compliance-e, motivációja. Az összefoglaló elkészítését nehezítette a standardizált fizioerápiás beavatkozások és a kimenetelt mérő eszközök hiánya, így a különböző eredmények összehasonlításának bonyolultsága.

- Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

A legfontosabb és a kezelésben elsőként választandó gyógyszerek a nem-szteroid gyulladáscsökkentők. Ezen a néven ismertek a gyakorlatban a különböző kémiai szerkezetű gyulladás- (és emellett fájdalom- és láz-) csökkentő hatású szerek. Drámaian gyorsan és hatékonyan tudják csillapítani a gyulladásos gerincfájdalmakat. Ennek a tulajdonságuknak köszönhetően, mint diagnosztikus eszközt is alkalmazzák a gyakorlatban (NSAID-ra adott jó válasz, Amor 1995 szerinti klasszifikációs kritérium rendszer). Az egyik legrégebben ismert és leghatékonyabb képviselőjük a phenylbutazone a súlyos és gyakori toxicitás miatt már háttérbe szorult. Az újabb második generációs ún. nem szelektív NSAID-k hatékony gyulladáscsökkentők, jobb mellékhatás profillal, de a gastrointestinális mellékhatások (enyhe 10-60% (hányinger, étvágytalanság, gyomorfájdalom), súlyos 1-4% (gyomorfekély, következményes vérzés) itt is gyakoriak. A legújabb generációs ún. szelektív COX-2 gátló NSAID-k gastrointestinális profilja javult (Deeks 2002), hatékonyságuk nem változott, emellett megváltozott cardiovascularis thrombotikus kockázat miatt jelenleg is folynak vizsgálatok (rofecoxib).

Amor (1990, 1994) szerint a gyulladásos gerincfájdalomtól szenvedő betegek 75%-a reagál teljes dózisú NSAID terápiára 48 órán belül nagyon jól, szemben a mechanikai hátfájásos betegek 15%-val. 2003-s eredmények szerint (Wanders 2004) a NSAID-k folyamatos hosszútávú (legalább 2 év) alkalmazása az időszakosan gyógyszert szedő betegekkel szemben kevesebb radiológiai progresszióval járt. A betegség diagnózisának felállítását követően az első választandó terápia a NSAID (lehetőleg a jobb GIT profil miatt a COX2 gátlók) és az adagolás mód tekintetében a folyamatos alkalmazás.

- Kortikoszteroidok

A spondylarthropathiák kezelésében inkább kiegészítő terápiaként alkalmazott gyógyszercsoport. Három alkalmazási lehetősége fordul elő: 1. orálisan folyamatosan alkalmazott kortikoszteroid, 2. közvetlenül az ízületbe (intraarticularisan) adott tartós hatású kortikoszteroid és 3. nagy dózisú, rövid ideig alkalmazott intravénás pulzus terápia.

1. A folyamatosan kis dózisban orálisan adagolt kortikoszteroid esetén nincs olyan tanulmány, amely a hatékonyságot vizsgálná. Klinikai tapasztalatok szerint ez az

alkalmazásmód SPA-ban kevésbé hatékony, mint egyéb krónikus gyulladásozó ízületi megbetegedésben (pl: rheumatoid arthritis).

2. Bizonyított, hogy a CT-vel illetve MR-rel vezérelt keresztcsonti ízületbe adott hosszúhatású szteroid injekció biztonságos és hatékony módja a gyulladásozó fájdalom csökkentésének (a betegek 83%-nál csökkent szubjektíven fájdalom, és ennek a hatása 8.9 hónapig tartott., Braun 1996), emellett hasonló MR vezérelt ízületi injekció során MR vizsgálattal a subcondralis csontvelőgyulladás csökkenését detektálták .
3. Az eredmények szerint a 3 napig, intravénásan, nagy dózisban (375 és 1000 mg) alkalmazott methylprednisolon gyorsan és hatékonyan csillapítja a gyulladásozó fájdalmakat (VAS) és javítja a gerincmobilitást (Schober teszt) 2 hónaptól akár 1 éves időtartamra is (Peters 1992).

- Betegséget módosító antireumatikus szerek (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs)

A bázisterápiás, avagy betegséget módosító antireumatikus szerek (DMARD, Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) pontos hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, de az idült ízületi gyulladással járó betegségekben, mint a rheumatoid arthritis az esetek 50-70%-ában a betegség kimenetelét hatásosan befolyásolják. Ebbe a terápiás csoportba sorolható a sulfasalazin (Salasopyrin EN), methotrexat (MTX), leflunomid (Arava). Rendszeres havonta végzett klinikai és laboratóriumi ellenőrzés kötelező a mellékhatások monitorozására. A terápiás hatás általában néhány hét-hónap alatt áll be, a kezelés ideje alatt áll fenn, megszakításával a betegség újra fellángol, a tünetek visszatérnek, ezért hosszútávú adagolás szükséges.

Spondylarthropathiákban a NSAID kezelésre refrakter vagy intoleráns esetekben alkalmazzuk ezt a gyógyszer csoportot, mint második vonalbeli szerek.

- Methotrexat (MTX)

Jelenleg általánosságban a MTX a legszélesebb körben alkalmazott bázisterápiás készítmény, hatékonyságát rheumatoid arthritisben bizonyították.

A rendelkezésre álló adatok alapján gerinc érintettséggel járó (axiális) betegség esetén jelenleg nincs bizonyíték a methotrexat pozitív hatására a gerinc fájdalomra és funkcióra vonatkozóan. (Chen 2003, Zochling 2005).

A Cochrane Collaboration 2003 júliusában publikált összefoglalója a methotrexat kezelés hatékonyságát és toxicitását vizsgálata spondylitis ankylopoetikában. Eredményként végül két vizsgálatból összesen 81 beteget vizsgáltak különböző kimenetek tekintetében. Nem találtak szignifikáns különbséget a MTX-t kapó és a nem kapó csoport között, és nem észleltek súlyos mellékhatást sem. A vizsgálatok során a 12 hétig illetve 24 hónapig, hetente szájon keresztül adagolt 7.5-10 mg MTX alkalmazása során nem jelentkezett statisztikailag szignifikáns jótékony hatás a következő, vizsgált kimenetekben: fájdalom, perifériás arthritis, reggeli ízületimereség, patient és kezelőorvos global assessment, CRP és WE (Altan 2001, Roychowdhury 2002). Későbbiekben nagyobb betegszámú mintán (a kisebb mintában esetleg a szignifikáns pozitív eredmények nem jöttek ki), hosszabb ideig tervezett, esetleg nagyobb dózisban (a 2002-s ACR ajánlásban 25-30mg/hét dózis szerepel) alkalmazott MTX hatékonyságát érdemes lenne ellenőrizni.

2004-ben Gonzalez és munkatársai (Gonzalez 2004) közöltek egy randomizált kettős vak placebo kontrollált tanulmányt, melyben az alacsony dózisú (7,5 mg/hét) MTX-t kapó kifejezett perifériás tünetekkel rendelkező betegek (n:17) szignifikánsan jobb eredményt adtak (nem validált outcome esetén), mint a placebo csoport (n: 18) tagjai. A vizsgálat értékelhetőségét a kis esetszám és a nem validált outcome rontja.

- Sulfasalazin

Jelenleg a sulfasalazin a legjobban vizsgált bázisterápiás készítmény, annak ellenére, hogy a hatásmechanizmusa nem ismert.

Sulfasalazin alkalmazása megfontolandó dominálónan perifériás érintettséggel járó SPA esetén (Chen 2005). A rendelkezésre álló adatok alapján gerinc érintettséggel járó (axiális) betegség esetén jelenleg nincs bizonyíték a sulfasalazin pozitív hatására a gerinc fájdalomra és funkcióra vonatkozóan.

A Cochrane Collaboration által elvégzett elemzésben hatékonyságát és toxicitását vizsgálták SPA-ban.

Az összesített eredmények alapján a sulfasalazin szignifikánsan csökkenti a vörösvértest süllyedést (bár a 4,79 mm/h különbség klinikailag nem szignifikáns) és enyhíti a reggeli

ízületi merevséget 100 mm-es vizuális analóg skálával (VAS) mérve. Egyéb kimenetekre vonatkozóan nem volt igazolható szignifikáns különbség a különböző terápiás csoportok között, (n=400, 5 vizsgálatból). A tanulmány során ezért külön értékelték az egyes vizsgálatokat is.

Ezek alapján a sulfasalazin hatékonysága (Clegg 1996, Kirwan 1993):

- a sulfasalazin hatékony lehet korai SPA-ban, különösen ha a betegség kevesebb mint 5 éve áll fenn.
- gyorsult vörösvértest süllyedés (>30 mm/h) esetén hatásos lehet, bár ez a laborparaméter nem egyértelmű mutatója a betegség aktivitásnak. A vizsgálatokban bár elvileg aktív betegek kerültek bevonásra, nem volt egységes definíciója a betegség aktivitásnak, eltérő, több esetben szubjektív méréseket alkalmaztak, ez magyarázhatja a különböző eredményeket.
- a sulfasalazin hatékony lehet perifériás arthritiben, azonban a vizsgálatok közül mindössze 1 elemezte külön ezirányban a betegeket és a betegszám kicsi (n=15) volt.
- a fizikai képességek, fájdalom, gerinc mobilitás, enthesitis, beteg- és orvos értékelése (vizuális analóg skála) javulására nincs evidencia

Mellékhatásai:

A vizsgálatokban szignifikánsan több beteg került visszavonásra a sulfasalazin csoportból mellékhatás miatt, mint a placebo csoportból. A sulfasalazint szedő 469 beteg közül betegnél észleltek súlyos bőrreakciót. Ezek alapján elmondható, hogy a sulfasalazin mellékhatás előfordulása egyértelmű, bár a súlyos esetek száma kevés.

- Leflunomid

A rendelkezésre álló adatok alapján SPA-ban jelenleg nincs bizonyíték a leflunomid pozitív hatására a gerinc fájdalomra és funkcióra vonatkozóan, perifériás érintettséggel járó esetekben választható terápiaként szerepel. Egy kis esetszámú (n=20) open-label tanulmány szerint a leflunomidnak (20 mg/die 6 hónapig) nincs effektív hatása a gerinc tünetekre (BASDAI 25-t 35%-ban míg a BASDAI 50-t 25%-ban érték el, hasonlóan mint egy másik studyban a

placebo csoport), míg esetleg a perifériás ízületi gyulladásban (duzzadt ízületek átlaga 1.7-ről 0.2-re csökkent 24 hetes kezelés alatt) választható terápiaként alkalmazható (Haibel 2005).

Egy újabb kis betegszámú vizsgálatban aktív SPA-s betegek placebo-kontrollált (placebo csoport n=15), kettősvak, randomizált kontrollált vizsgálatában napi 20 mg leflunomid terápiával (leflunomid csoport n=30) az ASAS20-al mérve nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. (Van Denderen 2005)

- Arany-sók, antimaláriás szerek, azathioprin

Az arany-sók és az antimaláriás szerek nem bizonyultak hatékonynak a spondylitis ankylopoetika terápiájában. Az azathioprin esetén enyhe javulás mellett gyakori és súlyos mellékhatások fordultak elő (myelotoxicitás, leucopaenia, megaloblastos anaemia).

- Biszfosfonátok, pamidronate

Felmérések szerint az intravénás pamidronát hatásos lehet az SPA-ban a gerincfájdalom és reggeli merevség tekintetében (Maksymowych 2005)

A biszfonát csoport tagjait csontreszorpció-gátló (felszívódás-gátló) tulajdonságukról ismerjük és főként csonttritkulás elleni kezelésben alkalmazzuk. Az utóbbi időben előtérbe kerültek a gyulladásgátló jellemzőik is. A spondylarthropathiákban klinikai tanulmányok biztató eredményeket közöltek, főleg a kezdeti stádiumban, rövid betegség fennállás esetén az intravénás infúzióban alkalmazott pamidronate-tal az axiális gerinc fájdalom és funkció tekintetében (Maksymowych 2002). Mellékhatás profilja jó, leggyakoribb mellékhatás az infúziót követően jelentkező ízületi- és izomfájdalom, láz.

- Ortopéd sebészeti beavatkozások

A betegség mechanizmusa következtében jellemző a szalagok elcsontosodása, így végül a gerinc teljes elmerevedése jöhet létre. Súlyos strukturális károsodás esetén jön szóba a sebészeti beavatkozás. Az SPA orthopéd sebészeti kezelését elsősorban nem oki terápia, hanem a rehabilitáció és a rekonstrukció határozza meg. Leggyakoribb műtéti típusok az

arthroplastica (leggyakoribb a csípő) és a korrekciós gerinc osteotomia. A betegek életminőségét a csípőízületi endoprotézis beültetés nagymértékben javítja.

Szövődményes esetekben létrejövő csigolyatörés, gerinc kisízületi (pl: atlantoaxialis, atlanto-occipitalis) subluxatio, gerinccsatorna-szűkület műtéti megoldására főleg neurológiai tünetek megjelenése, ill. kifejezett fájdalom esetén kerül sor.

5. sz. Melléklet: Betegség kimenetel (outcome) mérések

A szakirodalomban számos mérőmódszer jelent meg SPA-ra vonatkozóan. A mérőmódszerek három nagy csoportba sorolhatók:

- Beteg véleményén alapuló módszerek
- Vizsgáló által mért paraméterek, a mozgástartomány mérései
- Képfalkotó eljárásokon alapuló indexek

A mérések rendszerezése nem egységes a szakirodalomban. Dougados és van der Heijde 2002-ben közölt összefoglalójában (Dougados, van der Heijde 2002) SPA-ban a betegség mérésére alkalmazott módszereket a gerinc, perifériás ízületi érintettség, enthesopathia és extraartikuláris érintettség megítélése szerint sorolta be.

A biológiai terápiák hatásosságát a randomizált kontrollált vizsgálatok döntően a beteg által megítélt szubjektív paraméterekben mérték SPA-ban (Paul 2005).

Újabb közlemények szerint TNF-gátló adására a gyulladás radiológiai csökkenése (mágneses rezonanciás vizsgálatok) is kimutatható volt. A nemzetközi Assessment of Ankylosing Spondylitis (ASAS) munkacsoport (Braun 2005) legújabb ajánlása szerint a radiológiai progresszió változásának, betegség lefolyást módosító hatásának megítélésére azonban további vizsgálatok szükségesek. Paul és munkatársa összefoglaló közleményében áttekintette a spondylarthropathiákban a betegek mérésére vonatkozó publikációkat. Véleményük szerint is amennyiben a biológiai szerek betegség-módosító hatása igazolódik, objektív kritériumok, mint pl. a mágneses rezonancia vizsgálat bevonása szükséges lehet.

Az ASAS ajánlásaiban is SPA értékelésre többségben a beteg véleményén alapuló módszerek szerepelnek és a gerinc mobilitásának vizsgálata is mérendő. Biológiai terápia esetén is ezek a paraméterek a döntőek, a radiológiai módszerek értékelésére további vizsgálatok szükségesek.

5.1. Melléklet: Az Assessment of Ankylosing Spondylitis (ASAS) ajánlása SPA értékelésére

Az Assessment of Ankylosing Spondylitis (ASAS) nemzetközi munkacsoport 1999-ben közölte ajánlásait (van der Heijde 1999), mely dimenziókat és milyen módszerrel kell értékelni SPA-ban a klinikai vizsgálatokban.

Ajánlásuk szerint értékelni kell az alábbiakat:

- fájdalom (intenzitás, VAS),
- gerinc merevség/gyulladás (reggeli merevség tartama, VAS),
- funkcionális képesség (Bath Ankylosing Spondylitis Index - BASFI – vagy a Dougados Functional Index (DFI),
- beteg véleménye egészségi állapotáról (elmúlt hét, VAS),
- gerinc mobilitás.

Biológiai terápia esetén az ASAS ajánlása szerint az „ASAS core set” és BASDAI méréseket kell vizsgálni.

5.1.1. Melléklet: Az ASAS core set:

- funkció (BASFI vagy Dougados Funkcionális Index)
- gerincfájdalom (elmúlt héten éjszakai gerincfájdalom SPA miatt VAS-sal mérve az elmúlt héten gerincfájdalom SPA miatt VAS-sal mérve)
- gerinc mobilitás (mellkas légzési kitérés és Módosított Schober Index és occiput-fal távolság és lumbalis lateralflexio)
- beteg véleménye a betegségről (VAS, elmúlt héten)
- merevség (reggeli gerincmerevség időtartama az elmúlt héten)
- perifériás ízületek és enthesisek (duzzadt ízületek száma 44 ízületben, enthesitis score-k; a Maastrichtban, Berlinben vagy San Francisco-ban kifejlesztett)
- akut fázis fehérjék (vörösvértest süllyedés vagy C-reaktív protein)
- kimerültség (VAS)

5.1.2. Melléklet: ASAS20 javulás kritériumai:

Az alábbi 4 dimenzió közül legalább 3-nál $\geq 20\%$ -os javulás és ≥ 10 egységnyi abszolút javulás (0-100-as skálán):

- Beteg véleménye
- Fájdalom
- Funkció
- Gyulladás

A fennmaradó potenciális dimenziókban rosszabbodás hiánya, amelyhez a rosszabbodás definíciója a $\geq 20\%$ -os és nettó ≥ 10 egység (0-100-as skálán).

ÉS

$\geq 20\%$ -os vagy ≥ 1 egységnyi rosszabbodás hiánya a fennmaradó NEGYEDIK dimenzióban.

Az ASAS javulási kritériumok megfelelő érzékenységűnek és rezponzivitásúnak bizonyultak (van Tubergen 2003).

5.1.3. Melléklet: A Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

A Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 6 kérdésből álló, validált önkitöltős kérdőív, mely az elmúlt hétre vonatkozóan vizsgálja a beteg panaszait. (Néhány vizsgáló a gerinc fájdalmára vonatkozó vizuális analóg skálával egészíti ki a kérdőívet.) A válaszokat 10 cm-es vizuális analóg skálán jelöli meg a beteg. A kérdőív értékelése során az 5 és 6-os, reggeli ízületi merevség súlyosságára és időtartamára vonatkozó kérdések válaszait átlagolni kell, majd összeadni, 2-vel szorozni, 10-zel osztani kell. Maximális BASDAI érték 10, a magasabb érték rosszabb állapotra utal (Garrett 1994).

Az ASAS nemzetközi munkacsoport ajánlásaiban a biológiai terápia indításának egyik meghatározó faktora a BASDAI (aktív a betegség, ha a BASDAI ≥ 4) és a hatás megítélésének egyik mérendő paramétere (50%-os javulás).

Lásd 8. sz. Melléklet.

5.1.4. Melléklet: Dougados Funckcionális Index (DFI)

A Dougados Funckcionális Index (DFI) reumatológusok által kifejlesztett, betegség-specifikus önkitöltős kérdőív, mely eredetileg interjú formátumú volt. 20 tételből áll a mindennapi tevékenységekre vonatkozóan (Dougados 1988).

5.1.5. Melléklet: Bath Ankylosing Functional Index (BASFI)

A Bath Ankylosing Functional Index (BASFI) 10 kérdésből álló kérdőív, mindennapi tevékenységekre vonatkozóan. A válaszadás vizuális analóg skálán történik, de validálták 11 pontos arányskála módszerre is (Calin 1988). Lásd 9. sz. Melléklet.

5.1.6. Melléklet: A Maastricht Enthesitis Score (MASES)

Az 1987-ben publikált Mander Enthesitis Index (MEI) 66 jól meghatározott mérési ponton 4 fokozatban (0-4) vizsgálta nyomásérzékenységet. Az index egyszerűsített változata, ami 13 ponton mér, az ún. Maastricht Enthesitis Score (MASES) is validnak bizonyult (Heuft-Dorenbosch 2003).

5.2. Melléklet: Jelentősebb szakirodalmi közlemények a beteg véleményén alapuló mérőmódszerekről

Haywood és munkatársai (Haywood 2005) összefoglaló közleményükben beszámolnak a szakirodalom szisztematikus kereséséről 1988-2004 közötti időszakra vonatkozóan. Áttekintették a beteg véleményén alapuló mérőmódszereket és értékelték azok megbízhatóságát, reprodukálhatóságát, validitását és reszponzivitását. Összesen 15, többtételű mérőmódszert azonosítottak.

3. Táblázat: SPA- és arthritis specifikus, beteg véleményén alapuló mérőmódszerek

	Mérőmódszer	Mért dimenziók	Válasz skála	Értékelés	Fejlesztés helye
Tünetek, betegség aktivitás					
	BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)	Betegség aktivitás	VAS	0-10	Nagy- Britannia
	Body Chart	Fájdalom	4 pontos	0- (0 = nincs fájdalom)	Nagy- Britannia
Funkció					
	ASAQ (Assessment in Ankylosing Spondylitis Questionnaire)	Funkció/gerinc mobilitás	8 pontos	0-11 (0 a legjobb)	Nagy- Britannia
	BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)	Funkció	VAS	0-10 (0 a legjobb)	Nagy- Britannia
	DFI (Dougados Functional Index)	Funkció	3-5 pontos	0-40 (0 a legjobb)	Franciaország
	HAQ (Health Assessment Questionnaire)	Rokkantság, diszkomfort	4 pontos; 15 cm VAS	0-3 (0 a legjobb)	USA
	HAQ-S	Rokkantság, diszkomfort	4 pontos; 15 cm VAS	0-3 (0 a legjobb)	USA/ Nagy- Britannia
	RLDQ (Revised Leeds Disability Questionnaire)	funkció	4 pontos	0-48(0 a legjobb)	Nagy- Britannia
		Globális jól-lét	VAS	0-10 (0 a legjobb)	Nagy- Britannia
Egészséggel kapcsolatos életminőség					
	ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)	Egészséggel kapcsolatos életminőség	Igen/nem	0-18 (0 a legjobb)	Nagy- Britannia, Hollandia
	AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale)	9 dimenzió	2-6 pontos	0-10 (0 a legjobb)	USA
	AIMS2 (Arthritis Impact Measurement Scale 2)	12 dimenzió	5 pontos	0-10 (0 a legjobb)	USA
	AS-AIMS2 (Ankylosing Spondylitis-specific Arthritis Impact Measurement Scale)	13 dimenzió	5 pontos	0-10 (0 a legjobb)	Franciaország
	PET (Patient Elicitation Technique)	Index	7 pontos	0-49 (0 a legjobb)	Kanada/Hollandia
	PGI (Patient Generated Index)	Index	10 pontos és súlyozó	0-10 (10 a legjobb)	Nagy- Britannia

Forrás: Haywood (2005)

A Body Chart Index validitása gyengének bizonyult. A BASDAI-t, mint betegség aktivitást mérő kérdőívet figyelembe lehet venni, de értékelni kell a tételek tartalmát és a válaszadás formáját. Funkcionális képességekre vonatkozóan az ASAQ, a HAQ és a HAQ-S mérések korlátozottak, a HAQ és a HAQ-S vizsgálatok adatai gyenge minőségűek. Az RLDQ kitöltési aránya jó és nagyon magas a megbízhatósága, de nem ajánlott az alkalmazása az adatok gyenge minősége, a korlátozott funkcionális rokkantság mérés és rezponzivitás miatt. A BASFI és a DFI megbízhatósága megfelelő szintű, a BASFI tartalmi validitása jobb és rezponzivitása jobb fizioterápiára. A BASFI az anti-TNF terápia korai fázisaiban jobb rezponzivitást ad, mint a DFI, 4 hónap után azonban már összevethető volt a két kérdőív. A kérdőívekben alkalmazott VAS kitöltése problémás lehet a betegek részére. A BASFI és a DFI által mért értékek közvetlenül nem hasonlíthatók össze. Bár az ASAS ajánlásaiban szerepel, a BAS-G (egy 1 tételből álló mérés) korlátozottan képes becsülni a globális egészséget. 1999 óta 3 betegség-specifikus kérdőív jelent meg: az ASQoL, az AS-AIMS2 és a PGI. Három arthritis-specifikus kérdőívet is áttekintettek a szerzők: az AIMS, AIMS2 és a PET. Kevés evidencia áll rendelkezésre ezekre vonatkozóan, további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy SPA-ban megbízhatóan alkalmazni lehessen őket. Az ASQoL bár betegek véleménye alapján került fejlesztésre, de a betegek által leggyakrabban említett illetve legfontosabbnak ítélt 10 tétel közül néhányat nem tartalmaz. Nem volt megfelelő a megbízhatósága a kimerültség mérésre alkalmazott Multidimensional Fatigue Index (MFI) és a VAS-al mért kimerültség módszereknek. Az SF-36 az egyetlen általános egészségi állapot kérdőív, amelyről evidenciák igazolták, hogy gyógyszeres és fizioterápiás kezelésre megfelelő rezponzivitású.

A szerzők összefoglaló véleménye szerint további vizsgálatok szükségesek az SPA-specifikus DFI és BASFI kérdőívekre, az egészséggel kapcsolatos életminőség kérdőívekre, a széles körben használt általános kérdőívekre vonatkozóan. Különösen fontos figyelmet fordítani a módszerek hosszútávú rezponzivitására, az értékelések (score) interpretációjára és a beteg véleményén alapuló módszerek alkalmazhatóságára a klinikai döntéshozatalban és a terápiás haszon értékelésében. Bár a klinikai vizsgálatokban alkalmazásra kerülnek ezek a mérések, kevés evidencia áll rendelkezésre a mindennapi klinikai gyakorlatban, beteg-dokumentálásban és az egyén szintjén történő döntéshozatalban való alkalmazásukra.

Singl és munkatársai (Singl 2005) 4, a fizikai képességet mérő, betegség-specifikus kérdőív vizsgálatát végezték el. Összehasonlították azokat a Funkciók Nemzetközi Klasszifikációjával. (International Classification of Functioning) és elemezték, a

klasszifikáció mely területeit fedik le a kérdőívek. A BASFI, a DFI, a HAQ-S és az RLDQ kérdőívek kerültek elemzésre. Összesen 55 különböző ICF kategóriát tudtak kapcsolni a kérdőívekhez: testi funkciók 7, tevékenységek és részvétel 43, környezeti tényezők 5. Dagfingrud és munkatársai (2005) is az ICF kategóriák mentén vizsgálták 152 beteg károsodását, aktivitási és részvételi kötöttségeit. Eredményeik alapján az aktivitási és részvételi képességei csökkenése csak részben volt a károsodásokkal magyarázható.

Spoorenberg és munkatársai (Spoorenberg 2005) egy multicentrikus kohorsz (Hollandia, Belgium, Franciaország) adatai alapján vizsgálták a betegség aktivitás megítélését (VAS) és annak tényezőit a betegek és a szakorvosok véleménye alapján. Magasnak tekintették a betegség aktivitást, ha a $VAS \geq 6$, és alacsonynak, ha a $VAS \leq 4$. Eredményeik alapján a betegek és a szakorvosok eltérően ítélik meg a betegség aktivitást. A betegek véleménye döntően az SPA-val kapcsolatos panaszok meglétével és súlyosságával függ össze, a BASFI is összefüggést mutatott a betegek véleményével. A betegek szempontjából elsődleges, mi az, amit képesek (vagy sem) elvégezni. A betegség aktivitását a szubjektív panaszaik alapján ítélik meg. A szakorvosok véleménye döntően a méréseken (gerinc mobilitás, funkció, labor) alapul. A szerzők fontosnak tartják kiemelni, hogy sem a beteg, sem az orvos véleményén alapuló betegség aktivitás mérés nincs bizonyítottan összefüggésben a hosszútávú betegség kimenetellel SPA-ban.

Robertson és munkatársai (Robertson 2004) 1996-2001 között, több mint 300 beteget tartalmazó kórházi kohorsz alapján vizsgálták a BASFI és BASDAI értékeit betegség progresszióra vonatkozóan. Biológiai terápia nem szerepelt a betegek kezelésében. Eredményeik alapján a betegség aktivitás relatíve konstans maradt, de a funkcionális képesség csökkent. A kezdeti BASDAI/BASFI arány előrejelezheti a súlyos betegség lefolyást.

Heikkila és munkatársai (Heikkila 2002) hasonló funkcionális értékeket mértek BASFI-val SPA-s és fibromyalgiás betegeken.

A BASDAI, BASFI, ASQoL, BAS-G, ISSAS Questionnaire, Dougados Functional Index, BASMI kérdőívek és vizuális analóg skála a beteg, az orvos véleménye a betegség aktivitásról, fájdalomról, éjszakai fájdalomról különböző nyelvi verziói letölthetők az ASAS munkacsoport honlapjáról (<http://www.asas-group.org>). Magyar verzió a BASDAI, BASFI és

ASQoL kérdőívekről áll rendelkezésre a honlapon, publikáció a magyar nyelvi-kulturális validálásról az ASQoL-nak van.

Lásd 10. sz. Melléklet

- Kimerültség („fatigue”) mérése SPA-ban.

Másik jelentős vizsgálati területe a beteg szubjektív megítélésén alapuló módszereknek a kimerültség, („fatigue”) mérése SPA-ban. Az ASAS fontosnak találja és javasolja SPA-ban a kimerültség értékelését, azonban véleményük szerint nem áll rendelkezésre megfelelő mérőmódszer az értékelésére. A vizuális analóg skálával mért kimerültség a BASDAI kérdőív első kérdése is egyben és szerepel a Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) kérdőívben is. A MAF 16 tételből álló mérőmódszer, a kimerültség 5 dimenzióját méri: kimerültség foka, súlyossága, distress, mindennapi tevékenységekre való hatása, az elmúlt hétre vonatkozóan az időbeli megjelenése. A kimerültség mértéke VAS-al SPA-ban egy szakirodalmi publikáció szerint megbízhatónak és validnak bizonyult (Calin 1993).

Tubergen és munkatársai (Tubergen 2002) 812 beteg bevonásával vizsgálták a kimerültséget VAS-al és egy ún. Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) skálával mérve. Az MFI a kimerültség 5 dimenzióját vizsgálja: általános, fizikai kimerültség, csökkent motiváció, csökkent aktivitás és mentális kimerültség. Eredményeik alapján a BASDAI és az MFI egyaránt jó rezponzivitású és reprodukálható volt, az MFI azonban részletesebb információt adott a kimerültségről.

Dernis-Labius és munkatársai (Dernis-Labius 2003) két, nem szteroid gyulladáscsökkentő terápiára vonatkozó, randomizált kontrollált vizsgálat betegek körében vizsgálta a betegek által észlelt kimerültség mértékét vizuális analóg skálával. Összehasonlította és elemezte az adatokat a fájdalom (VAS), BASFI, betegek véleménye a betegségről (VAS), reggeli gerinc/ízületi merevség, Schober-teszt, kézujj-föld távolság mérésekkel. Eredményeik alapján a kimerültség önálló, független dimenzió, amit érdemes rendszeresen értékelni SPA-ban.

- Általános kérdőívek alkalmazása SPA-ban

Haywood és munkatársai (Haywood 2002) összefoglaló közleményükben vizsgálták az SPA-ban alkalmazott EQ-5D és SF-12 általános életminőség kérdőíveket. Külön értékelték az EQ-

5D egészségi állapot vizuális analóg skála eredményeit. Mindkét mérőmódszer megbízhatósága és validitása megfelelőnek bizonyult. Az EQ-5D VAS-a és az SF-12 fizikai dimenziója megfelelő érzékenységgű volt, az EQ-5D és az SF-12 mentális dimenziója gyengének mutatkozott. Ezért csoportvizsgálatokban és az orvosi gyakorlatban az előbbieket alkalmazását javasolják.

Bostan és munkatársai (Bostan 2003) vizsgálták a Nottingham Health Profile (NHP) általános életminőségkérdőívet (melynek publikált magyar validált verziója van) és a BASMI, BASRI, BASDAI indexeket 51 beteg bevonásával. Az NHP mindegyik dimenziója érintett volt, azaz a betegek életminőségében csökkenés volt kimutatható. Az NHP fizikai dimenziója korrelációt mutatott a funkcionális károsodással, míg a mentális dimenziója a betegség aktivitással és a vizuális analóg skálával mért fájdalommal függött össze.

Ward (Ward 1999) az SF-36 kérdőívet alkalmazta 125 SPA-s betegen. Elsődlegesen a fájdalom, merevség, kimerültség és alvás mutatkozott problémásnak. Az alacsonyabb iskolázottságúak alacsonyabbnak értékelték az életminőségüket.

Tubergen és munkatársai (Tubergen 2003) a WHO rokkantsági mérőmódszerét (World Health Organisation Disability Schedule, WHODAS) alkalmazták SPA-ban kontrollált klinikai vizsgálat és követéses vizsgálatok betegek részvételével (n=214) és eredményeik alapján jól felhasználható módszernek tartják SPA-ban a rokkantság mérésére.

5.3. Vizsgáló által mért módszerek: a gerinc mobilitása

Haywood és munkatársai (Haywood 2004) szisztematikus szakirodalom elemzést végeztek 2000-ig bezárólag a gerinc mobilitásának mérésére vonatkozóan, majd az ezek közül kiválasztott 5 módszer validitását 269 beteg bevonásával. 41 mérés került azonosításra. A szakirodalmi adatok alapján a mérések megbízhatósága hasonló szintű volt, bár néhány magasabbnak bizonyult, ami egyénenkénti alkalmazásukat támasztja alá. Ezek közé tartoztak: nyaki rotáció mérése inklinométerrel vagy szalaggal, az occiput vagy tragus-fal távolság. Ezek validitása jónak bizonyult és hasonlóképp a nyaki lateralflexio, mellkas légzési kitérés, a Módosított Schober Index (MSI) és a lumbalis lateralflexio mérése is. A rezponzivitásra vonatkozó adatok korlátozottak, legtöbb evidencia a MSI-ről áll rendelkezésre, mely szerint

gyógyszeres vagy fizioterápia mérésére rövidtávon nem volt megfelelő rezponzivitású. Fizioterápiát követően a kézujj-föld távolság jó rezponzivitású volt.

A szerzők által vizsgált 5 mérési módszer:

- Nyaki rotáció (cervical rotation, Crot)
- Kézujj-föld távolság (lumbalis előrehajlás, lumbar forward flexion, LFF)
- Lumbalis lateralflexio (lumbar lateral flexion, LLF)
- Módosított Schober Index (MSI)
- Tragus-fal távolság (tragus-to-wall distance, TWD)

Az eredményeket összevetették a betegek demográfiai adataival, az ASQoL életminőség kérdőívvel, a BASDAI betegség aktivitást mérő kérdőívvel és az RLDQ funkcionális méréssel. A szakirodalmi adatok és saját vizsgálatuk alapján a gerinc mobilitásának mérésére a Módosított Schober Indexet, a cervikális rotáció mérést (Crot) és a kézujj-föld távolságot ajánlják.

5.3.1. Melléklet: Kombinált gerinc mobilitást mérő módszer: a Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

A Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index BASMI több mérést magába foglaló, összetett módszer, mely során a nyaki rotációt, a lumbalis gerinc előrehajlását (Módosított Schobert Index) és lateralflexióját, tragus-fal távolságot és az intermalleoláris távolságot mérik. Mind az 5 mérést 11 egyenlő részre osztják és a BASMI indexhez átlagértéket számolnak, mely tartománya 0-10 (Jenkinson 1994).

Wanders és munkatársai (Wander 2005) a gerinc radiológiai eltéréseit és 9 mérést hasonlítottak össze (mellkas légzési kitérés, kézujj-föld távolság, occiput-fal távolság, tragus-fal távolság, Módosított Schober Index, lumbalis lateralflexio, nyaki rotáció, intermalleoláris távolság és a BASMI). Eredményeik alapján egyértelmű a kapcsolat a gerinc mobilitása és a radiológiai károsodás között. A lumbalis lateralflexio és a BASMI különböztette meg legkifejezettebben a radiológiai eltéréssel bíró illetve anélküli betegeket. Azonban még a legjobb diszkriminatív képességű mérőmódszerekkel is a betegek 20%-ánál nem volt jósolható a radiológiai eltérés a mérés alapján. Leggyengébbnek az intermalleoláris távolság

bizonyult (30%-os tévesztés). Eredményeik alapján a gerinc mobilitás nem alkalmazható a radiológiai eltérések vizsgálata helyett.

5.3.2. Melléklet: Gerinc oldalrahajlás mérése Domján szerint

A dorsolumbalis gerinc oldalhajlásának mérésére Domján és munkatársai egy gyors módszert dolgoztak ki, mely a hazai mindennapi orvosi gyakorlatban jelenleg is használatos (Domján 1989).

5.4. Melléklet: Radiológiai mérések

5.4.1. Melléklet: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI)

A Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) radiológiai értékelő módszer, mely magába foglalja a sacroiliacalis ízület, az anteroposterior és lateralis lumbalis gerinc, a lateralis nyaki gerinc (0-4 fokozat mindegyik területen). Korábban a csípőízületet is figyelembe vette, a tartománya csípőízülettel 2-12, anélkül 2-16. Megjelent csak a gerincre (BASRI-s) és csak a csípőízületre vonatkozó (BASRI-h) változata is, a kettő együttesen pedig a BASRI-t (MacKay 2000, Braun 2002).

5.4.2. Melléklet: Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS)

A Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) a lumbalis gerinc lateralfelxiója és a sacroiliacalis ízületek vizsgálatán alapul. 0-72-es skálán értékeli a lumbalis gerinc elülső és hátsó oldalát. Creemers által továbbfejlesztett változatában csak az elülső oldalt értékeli, de bevonja a nyaki gerincet is (Averns 1996).

Van der Heijde (2004) összefoglaló közleményében a BASRI indexet és a Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) módszert megbízhatónak értékelte, azonban klinikai vizsgálatokban inkább ez utóbbi alkalmazását javasolja nagyobb érzékenysége miatt.

6. sz. Melléklet: Direkt és indirekt költségek

Költség kategóriák

Amint a 8.1. ábrán látható az erőforrások (költségek) a költségfajták szerint a következőképpen csoportosíthatók:

- a) egészségügyi erőforrások, amelyek közvetlenül szükségesek az egészségügyi beavatkozáshoz;
- b) nem-egészségügyi erőforrások, amelyek szükségesek az egészségügyi beavatkozáshoz;
- c) a betegek ideje, amely a munka-termelékenységben (productivity changes) bekövetkezett változást is tartalmazza;
- d) az informális ellátást biztosítók (informal care givers) ideje, és az informális ellátás más költségei;
- e) az egészségügyi beavatkozás következményeként a jövőben felmerülő egészségügyi költségek

- a) Egészségügyi erőforrások, amelyek közvetlenül szükségesek az egészségügyi beavatkozáshoz (közvetlen egészségügyi költségek - direct medical costs)

A közvetlen (erőforrások) költségek az egészségügyi szolgáltatások folyamata során felmerülő és felhasználásra kerülő költségek. Ilyenek például a laboratóriumi költségek, eszközök, berendezések, gyógyszerek költségei, orvosi fizetések, vizitek, a kórházi ágyak napi költségei. Eszközök, berendezések esetén a teljes életciklus költségeit kell figyelembe venni, amelyek: a bekerülési költség, fenntartási költségek, munkaerő költségei, adminisztrációs költségek, karbantartási költségek, munkaerő tréning költségek, menedzsment költségek, valamint a forgalomból való kivonás költségei. Az egyes közvetlen költségek meghatározása is gyakran nehézségekbe ütközik. Jó példa erre napjainkban a személyi bérek kalkulációjának nehézsége. Hazánkban korábban az egészségügyi dolgozók bérét a HBCS-n alapuló finanszírozás tartalmazta. Jelenleg az 50%-os közalkalmazotti béremelés a HBCS-től függetlenül, külön kerül átutalásra a szolgáltatónak. Emiatt ez az 50%-os béremelés nem jelenik meg a HBCS által reprezentált direkt költségekben. A munkabérrjövedelmek meghatározása szintén problematikus abban az esetben, amikor például a kórház a szolgáltatások egy részét 'kiszerezdi'. Ebben az esetben ugyanis, a kórház költségei között a munkabér aránya csökken.

b) Nem-egészségügyi erőforrások, amelyek szükségesek az egészségügyi beavatkozáshoz (direct non-medical costs)

Ebbe a kategóriába tartoznak például a betegeknek az egészségügyi szolgáltatások igénybevételével kapcsolatos utazási, szállás költségei, a gyermekek, betegek otthoni ápolásának, a lakás esetleges átalakításának költségei. Ide tartoznak ezen felül a megbetegedések esetén a speciális étrendek költségei. A kérdés részletesebb tárgyalására a későbbiekben visszatérünk.

c) A betegek ideje, amely a munka-termelékenységben (productivity changes) bekövetkezett változást is tartalmazza

A betegek ideje, a megbetegedés miatt a fizetett munkából, nem-fizetett munkából való kiesés és a szabadidő értékelésének és pénzben történő kifejezésének kérdése az elmúlt évtized talán legtöbbet kutatott egészség-gazdaságtani kérdése. A kérdés részletesebb tárgyalására a későbbiekben visszatérünk.

d) Az informális ellátást biztosítók (informal care givers) ideje, és az informális ellátás más költségei

Az informális ellátás (nem a szervezett egészségügy által biztosított, másképpen fogalmazva, nem az egészségügyi költségvetésből finanszírozott) fontossága gyorsan nő az egész világon. A formális egészségügy nem képes a betegeket a gyógyulásukig teljes mértékben ellátni, ez krónikus betegségek, állapotok esetében elvileg sem lehetséges. A kisebb-nagyobb problémák, betegségek esetén egyre több beteg fordul tanácsért, segítségért családtagjaihoz, barátaihoz, ismerőseihez, a szomszédokhoz, vagy akár használja az Internet által biztosított szolgáltatásokat. A kórházakban sem a teljes gyógyulásig tartózkodik a beteg, hanem olyan állapotban igyekeznek a betegeket hazabocsátani, hogy azok az előbb említett informális ellátást nyújtók segítségével meggyógyulhassanak. A formális és informális ellátás megfelelő együttműködése esetén a betegek életminősége jelentősen magasabb lehet, és az informális ellátás igen jelentősen közreműködhet az egészségügyi költségek kontrolljában. A kérdés részletesebb tárgyalására a későbbiekben visszatérünk.

e) Az egészségügyi beavatkozás következményeként a jövőben felmerülő egészségügyi költségek

Ilyenek például a gyógyszerterápiát követő maradandó egészségkárosodások (pl. Contergan) miatti költségek, az ezek miatti perek és a biztosítások költségei.

Egy ellentmondásos kategória: nehezen kalkulálható költségek

A szakemberek egy részének véleménye szerint ennek a költségfajtának pénzben történő meghatározása nem lehetséges, sőt nem is célszerű, míg mások szerint a nehezen kalkulálható költségek terminológiával megjelölt tényezők nem is tekinthetők költségeknek. Mivel azonban a kifejezés az egészség-gazdaságtani tankönyvekben tárgyalásra kerül és a legújabb költségszámítási irányelvek is foglalkoznak vele, ezért célszerűnek látjuk ezen a helyen is röviden foglalkozni vele. A nehezen kalkulálható költségek (intangible costs) közé azok a negatív érzések és tapasztalatok tartoznak, amelyek a betegeket az egészségügyi szolgáltatások igénybevétele során érik. Ilyenek például a fájdalom, a rossz közérzet, a szorongás, a szolgáltatásokkal való elégedetlenség. Az ilyen jellegű költségek kalkulálása, 'forintosítása' igen nehéz, ezért ezeket sokszor a kimenet mérése során, az életminőség (quality of life) kalkulálásakor veszik figyelembe.

7. sz. Melléklet: Az emberi erőforrás és a súrlódási költségek megközelítés

Az egészségügyben a termelékenység költség szakirodalma legnagyobb részét azzal foglalkozik, hogy miként lehet értékelni a megbetegedés miatt munkából kiesett időt, illetve szabadidő veszteséget. A munkaidő és a szabadidő veszteség értékelésére legelterjedtebben két jól elkülöníthető módszer használatos: az emberi-tőke megközelítés (human capital approach), és a súrlódási költségek megközelítés (friction cost approach) módszer.

Az emberi-tőke megközelítés

Az emberi-tőke megközelítés (human capital approach) célja az egyének potenciális nettó eredményének (net product) a meghatározása. A nettó eredmény meghatározásához általában az egyének jövedelme használatos. Ez a megközelítés az egyének illetve csoportok tudását, képességeit és tapasztalatait vizsgálja a termelési folyamat (production process) során. Más megfogalmazás szerint az emberi-tőke módszer célja a betegség vagy halál miatt bekövetkező jövőbeni bruttó jövedelem kiesés becslése. A családtagok, hozzátartozók, barátok oldalán felmerülő költségeket ez a módszer nem veszi figyelembe.

Az emberi-tőke megközelítés az emberi életet más gazdasági javakkal azonos természetűnek tekinti. Az emberi-tőke megközelítés során a haszon-áldozat költségek módszer használatos, azaz az adott jószág – jelen esetben az emberi élet – értékét azzal a pénzügyi veszteséggel határozzuk meg, amelyet az egyénnek az adott jószág elvesztése jelentene. Ez a veszteség pedig arányos azzal a teljes jövedelemmel, amely az adott jószág segítségével az adott idő alatt megszerezhető lenne. Például, ha egy motoros futártól, aki naponta 10 ezer forintot keres, ellopják a jogosítványát és az új jogosítványra 1 hetet kell várnia, akkor az (ellopott) irat értéke legalább 70 ezer forint körül van. Ugyanezt a megfontolást emberi életre alkalmazva elmondhatjuk, hogy az élet, mint gazdasági jószág értékét meghatározhatjuk a potenciális nettó eredménnyel. Az emberi nettó eredmény, amely a tudás, a képesség és a tapasztalatok összessége, eszerint a megközelítés szerint a nettó jövedelemmel mérhető. Abban az esetben, ha az egyén betegsége miatt nem képes részt venni a munkában, akkor a veszteség a hasonló munkakörben dolgozó személy napi jövedelme segítségével kalkulálható.

Az emberi-tőke megközelítés három területet vizsgál részletesen: a fizetett munkából való kiesés (halálozás és megbetegedés miatt) értékelése, a nem-fizetett munkaidő változásának értékelése és a megbetegedés következtében a szabadidőben bekövetkezett változás értékelése.

A fizetett munkából való kiesés értékelése

Az első gazdasági elemzések az egészségügyben nagyrészt a költség-haszon elemzés koncepcióján alapultak, amikor az egészségügyi beavatkozás során elért 'haszonnak' a legfontosabb (gyakran az egyetlen) vizsgált összetevője az volt, hogy a beteg ember visszakerült a fizetett munkába. Ezekben a korai vizsgálatokban a munka-termelékenységben bekövetkezett változás által elért hasznot (productivity benefits) - röviden: termelékenység haszon - úgy számolták ki, hogy becsülték az egészségügyi ellátás eredményeképpen munkába visszakerült egyén hátralevő életében a várható teljes jövedelmét, majd ennek a jelenértékét kalkulálták. Ezt a klasszikus emberi-tőke megközelítést sok kritika érte a jóléti közgazdaságtani elmülethez (welfare economic theory) mutatott meglehetősen bizonytan kötődéséért, és azért, mert ez a modell implicit módon feltételezi, hogy az egészségügy célja az országos szintű termelékenység (national productivity) maximalizálása. Az elmúlt 20 évben a költség-haszon elemzés szerepe azonban jelentősen csökkent az egészség-gazdaságtani vizsgálatok terén és a költség-hatékonysági vizsgálatok váltak uralkodóvá. Ez utóbbiak esetén az egészségügy által elért 'hatást' az egészségnyereség, azaz a megnyert életevek és az életminőség változás, illetve az ezekből képezhető QALY tükrözi. Bár a gazdasági elemzésekben az egészségnyereség vált a leggyakrabban vizsgált 'haszon' komponenssé, szükséges a munka-termelékenységben bekövetkezett változások és az egészségügyi beavatkozások idő-költségének (time cost) mérése is, ezért a költség-hatékonysági vizsgálatokban szükség van az emberi-tőke módszerre, mégha nem is ez a legfontosabb a haszon mérése során. Az egészség-gazdaságtani elemzések során az emberi-tőke módszer segítségével értékelni lehet annak az időnek a változását, amelyet az egyén munkában tud tölteni betegség miatti, vagy az egészségmegőrző illetve helyreállító ellátás eredményeképpen. Ezen időtartam értékelésének alapelve a neoklasszikus munka elméletén (labour theory) és a vállalkozások elméletén (theory of the firm) alapul. Eszerint az elmélet szerint a csökkenő határtermelékenység (diminishing marginal productivity) feltételezése mellett a profitját maximalizálni kívánó vállalkozás egészen addig alkalmaz további munkaerőt, amíg az utolsó munkaerő egység által előállított eredmény (termék vagy szolgáltatás) határhaszna egyenlővé nem válik a vállalkozás munkaerő költségével, amely a vállalkozás számára a bruttó

munkabér. A bruttó munkabér magában foglalja a munkaerő foglalkoztatásának addicionális költségeit, azaz a munkaadónak munkavállaló után fizetett biztosítási hozzájárulását és a nyugdíjjárulékot.

Az emberi-tőke megközelítés szerint a betegség illetve az egészségügyi szolgáltatás igénybevétele miatt a fizetett munkától távol töltött idő értékét a bruttó munkabér (gross wage) értékével mérjük. A halálozás és a megbetegedés következményeinek vizsgálata esetén az emberi-tőke megközelítés nem tesz lényeges különbséget. Abban az esetben, ha az egészségügyi szolgáltatás igénybevételének eredményeképpen az egyén élettartama meghosszabbodik (a halálozás rizikója csökken), a termelékenység költségben bekövetkezett változást azon napok összessége mutatja, amely napokat az egyén az élete hátralevő részében fizetett munkában tölt. A napok értékét pedig a bruttó munkabér alapján lehet kalkulálni. Részben ez az érték tükröződik az egyén fogyasztásában (és a hasznosságban) is. Ehhez járulnak még külső hatások is, például a megnövekedett adójövedelem következtében. Megbetegedés esetén, hasonlóan a halálozáshoz, az egészségügyi ellátás eredményeképpen megnövekedett fizetett munkanapok számát is a bruttó munkabér alapján értékeljük. Általában a munkanapok számában bekövetkezett csökkenés is ugyanezen a módon kalkulálható.

A nem-fizetett munkaidő változásának értékelése

A nem-fizetett munkára rendelkezésre álló időben bekövetkezett változásokat is értékelni kell az emberi erőforrás megközelítés során, ilyenek például a házimunka, vagy a háztartáson kívüli önkéntes munka. Habár a gyakorlatban a gazdasági elemzések során ez ritkán történik meg, a gazdasági elmélet szerint azonban ezt az időt is figyelembe kell venni a haszon-áldozat költségek segítségével, amely ebben az esetben lehetséges, hogy a szabadidő értéke lesz. A munka elmélet szerint az elvesztett szabadidőt (pl. megbetegedés vagy az egészségügy igénybevétele miatt) annak a nettó jövedelemnek értékével kell értékelni, amit az egyén megkeresett volna, ha idejét fizetett munkával tölti – ez a fenntartott munkabér (reservation wage). Ennek a nettó jövedelemnek az alsó határát a hasonló társadalmi helyzetű, iskolázottságú és jövedelmű fizetett munkában levő egyének nettó jövedelme alapján lehet becsülni.

Egy másik értékelési mód szerint ezt a nem fizetett munkában töltött időtartamot értékelni lehet egy olyan fizetett munkát végző egyén bruttó munkabére alapján, akinek a munkája a legjobban hasonlít arra a munkára, amit a nem fizetett munkát végző egyén végez. Más szóval, azt a költséget kalkuláljuk, amely akkor jelentkezne, ha az adott szolgáltatást nem biztosítaná a nem

fizetett munkát végző személy. Például, ha valaki beteg rokonát ápolja, akkor az ő idejét egy olyan ápoló bruttó jövedelme alapján lehet értékelni, aki ezt a tevékenységet fizetett alkalmazásban végzi. A fenntartott munkabér alapján történő értékeléstől ez a megoldás abban tér el, hogy ez az összeg valószínűleg a nem fizetett munka értékének a felső határát becsüli, mert ha az egyén a szabadidejét ilyen összegűre becsüli, akkor nagy valószínűséggel megvásárolná, és nem saját maga közvetlenül végezné ezt a szolgáltatást. Az, hogy a nem fizetett munkát végző (az adott téren képzetlen, gyakorlatlan) személy hatékonysága nagy valószínűséggel nem éri el a fizetett munkát végző személy hatékonyságát arra is utal, hogy ezzel a módszerrel a nem fizetett munka értékének a felső szintjét tudjuk becsülni.

A szabadidő változásának értékelése

Megbetegedés miatt a szabadidőben bekövetkezett veszteség szintén értékkel bír az egyének számára. Ez a szempont a termelékenység változás értékelése során explicit módon ritkán érvényesül az emberi erőforrás megközelítésben. A módszer alapelve előírja, hogyan kell ezt a tényezőt figyelembe venni. A neoklasszikus elmélet feltételezi, hogy a szabadidő csökkenő határhasznossága (diminishing marginal utility) miatt az egyén hajlandó fizetett munkát vállalni egészen addig, amíg a munkában eltöltött idő haszon-áldozat költsége egyenlővé nem válik a határhaszonnal, amely a munkavállaló által kapott nettó munkabérnek felel meg. Ha feltételezzük, hogy az egyén idejét fizetett munkaidőre és szabadidőre oszthatjuk, akkor a munkaidő haszon-áldozat költsége az a szabadidő, amelyről az egyén a fizetett munka érdekében lemondott, és amely határhelyzetben (at the margin), nettó munkabérként értékelhető. Az elmúlt években egy másik szempont miatt is fokozott figyelem irányul a szabadidő értékelésére az emberi erőforrás megközelítés keretében. Annak, hogy az egyén a megbetegedés miatt távol van a munkájától, egy olyan vonzata is van, hogy a szabadideje megnövekszik. Elméletileg, a megnövekedett szabadidő értékének valahogyan kárpótolnia kellene az egyént a munkaidő csökkenéséből adódó termelési veszteségért. A gyakorlatban azt tételezzük fel, hogy a megnövekedett szabadidő értéke elhanyagolható az egyén megbetegedése miatt. A költség-hatékonysági elemzések során a betegségek gyógyítása során elérhető egészségnyereség kalkulálásakor a szabadidőben (és annak értékében) bekövetkező változásokat is célszerű figyelembe venni.

Az emberi-tőke megközelítés kritikája

Az emberi-tőke megközelítést sok szakmai kritika érte pontatlansága és a mögötte álló elmélet tarthatatlansága miatt. A neoklasszikus elmélet talaján álló emberi-tőke megközelítés feltételezi az árak rugalmasságát, amely viszont az egyensúlyi állapot kialakulásához, a piac megtisztulásához vezet. Ez a feltételezés azonban bizonyos fokig nélkülözi a realitást, különösen a munkaerőpiaccal kapcsolatosan. Ha a munkaerőpiac úgy működne, ahogyan azt a neoklasszikus teória feltételezi, a bérek rugalmassága biztosítaná azt, hogy a munkaerő kínálata egyenlő lenne a munkaerőre irányuló kereslettel. Ez pedig oda vezetne, hogy csak 'súrlódó' munkanélküliség lenne – azaz az egyéneknek abban a rövid időszakban nem lenne munkájuk, amíg a következő munkaadóval a munkavállalás feltételeiről megegyeznek. A valóságban azonban sok országban a nem önkéntesen munka nélkül töltött időszak sok esetben hosszú és a munkanélküliek aránya is gyakran magas, amely azt mutatja, hogy a munkaerőpiac nem a neoklasszikus modell szerint működik. A nem önkéntes munkanélküliség létezése arra utal, hogy az egyének (mint fizetett munkaerő) és a cégek nem a határkölség és határhaszon alapján hozzák meg döntéseiket a termelékenység értékelése során, mint azt az emberi-tőke megközelítés feltételezi. Ennek a legfontosabb következménye az, hogy abban esetben, ha az egyén nem képes munkába állni megbetegedése miatt, akkor általában léteznek a munkanélküliek egy csoportja, akik közül a megbetegedett egyén pótolható. Habár helyettesítő a megbetegedett egyén, megfelelő személy megtalálása és kiképzése, illetve a súrlódási periódus alatt kiesett termelékenység pénzbe kerül, ennek a termelési veszteségnek értéke jelentősen kisebb, mint ahogy azt az emberi-tőke megközelítés feltételezi, a nulla önkéntes munkanélküliség feltételezésének talaján állva. Elmondható, hogy az emberi-tőke megközelítés a termelési veszteség potenciális értékét, és nem pedig az aktuális valós értékét reprezentálja.

Számos szerző szerint az emberi-tőke megközelítés a potenciális veszteséget kalkulálja, és emiatt az ezzel a módszerrel becsült, társadalmat érintő termelékenység költség a valóságosnál sokkal magasabb. Több szerző szerint az emberi-tőke megközelítés gyengesége az is, hogy diszkriminálja a társadalom azon csoportjait akik nem részei az aktív munkaerő piacnak, például tanulók, otthonukban dolgozók, nyugdíjasok.

A súrlódási költség megközelítés

A súrlódási költség módszer (friction cost approach) az emberi-tőke módszer módosított változata, amelynek célja a tényleges, valós termelési veszteségek kalkulálása, szemben a humán-tőke módszerrel, amelynek célja a potenciális veszteségek becslése. Amíg az emberi-tőke módszer ezt a veszteséget a megbetegedés kezdetétől illetve a haláleset bekövetkezésétől a munkában tölthető időszak végéig vette figyelembe, a súrlódási költség módszere a vizsgálat időtartamát lerövidítette a súrlódási periódusra (friction period). Ez utóbbi azt az időtartamot mutatja, amely ahhoz szükséges, hogy a hiányzó munkaerő helyét megfelelően betöltsék. További alapvető különbség a két módszer között, hogy a súrlódási költség módszere a következőket feltételezi:

- az egyén a betegség miatt kiesett munkáját rövidebb távú hiányzás esetén a munkába való visszatérése után képes bepótolni, esetleg
- az egyén munkáját a külön erre a célra fenntartott belső munkacsoport átveszi, illetve
- nem sürgős munka esetén az adott munka törölhető, és azt, hogy
- a hosszabb távú megbetegedés esetén a munkáltató a munkanélküliek közül alkalmazhat munkatársat a táppénzen levő egyén helyettesítésére.

A súrlódási költség módszer létrehozói a megbetegedés miatt a munkából kiesett idő értékét kívánták meghatározni, mind haláleset, mind betegség esetén. A szabadidő értékének meghatározása nem tartozik a súrlódási költség módszer céljai közé. A súrlódási költség módszer létrehozásának oka az emberi-tőke megközelítés fentebb említett problémái, gyengeségei voltak. A súrlódási költség módszer bizonyos fokig eltérő feltevéseket fogalmaz meg, illetve kissé eltérő megközelítést alkalmaz attól függően, hogy az egyén haláleset, vagy megbetegedés miatt esik ki a munkából.

A súrlódási költségek megközelítés alkalmazása haláleset esetén

Halál esetén a munka-termelékenységben bekövetkezett változás értékelése a súrlódási költségek megközelítés alapján egyszerűen a súrlódási periódusra eső termelékenység költségek értékelésével és számszerűsítésével történik. Azt az időtartamot értékeli, amely a helyettesítő munkatárs megtalálásához, munkába állásához és kiképzéséhez szükséges. A súrlódási periódus az esetek egy részében ennél hosszabb is lehet akkor, ha súrlódási-lánc áll fenn.

Ebben az esetben a meghalt munkatárs helyettesítését egy már ott dolgozó munkatárs bevonásával oldják meg, és később ennek a munkatársnak a helyettesítéséről kell gondoskodni. A helyettesítési lánc a korábban munkanélküli egyén munkába állításáig tart.

A súrlódási periódus hossza emellett a munkaerő piaci szegmensektől függően is változhat. Vannak olyan munkaerőpiaci szegmensek, ahol az elhalálozott munkatársat könnyebb és vannak olyanok, ahol nehezebb pótolni. Látható, hogy az emberi-tőke módszer a bruttó munkabért használja az idő előtti halálozás miatt bekövetkezett munkaidő veszteség számszerűsítésére, míg ezzel szemben a súrlódási költségek módszer csak a súrlódási időszakra eső termelékenység költséget veszi figyelembe. A súrlódási költségek módszer azonban több olyan költséget is figyelembe vesz, ami nem szerepelt az emberi-tőke módszer során figyelembe vett költségek között. Ezek között a legfontosabb a helyettesítő munkatárs megtalálásának és kiképzésének a költsége – ez különböző szinteken történhet a helyettesítési lánc során. A másik költség, amelyet ez a módszer magában foglal az a költség, amely a munkaerő helyettesítésének költsége és a kieső termelékenység költség miatt az egységnyi munkaerő költségben jelentkezik (egységnyi munkaerő költségben hány százalékot jelent ez a hatás). Ennek a nemzetközi versenyre gyakorolt hatását és így a nemzeti jövedelemre gyakorolt hatását is kalkulálja a módszer. Ezt a középtávú makroökonómiai hatást ökonometriai elemzéssel lehet kalkulálni.

A súrlódási költségek megközelítés alkalmazása megbetegedés esetén

Hosszú távú megbetegedés vagy rokkantság esetén, amikor a munkatárs a súrlódási periódust meghaladóan marad távol a fizetett munkától, akkor a megbetegedés miatt munkából kieső idő értékelése azonos a halálessel kapcsolatosan tárgyaltakkal. Ebben az esetben a költségek legnagyobb része a kieső termelékenység miatt a súrlódási periódusban merül fel.

Ha a megbetegedés és a munkából való kiesés rövid ideig tart, a súrlódási költségek metodika alapján három lehetőséget is célszerű figyelembe venni. Az első esetben feltételezhetjük, hogy a beteg egyén a munkából való visszatérése után pótolja kieső munkáját, illetve az adott cég rendelkezik a helyettesítő munkatársak csoportjával, akik bevethetők, a kieső munkaerő pótlására. A rövidtávú hiányszaknak azonban ilyenkor is vannak középtávú gazdasági konzekvenciái. A második esetben a rövidtávú hiányszakot az emberi-tőke megközelítéshez hasonlóan értékelhetjük. Ekkor feltételezzük, hogy a munkatárs nem képes a kiesett időt pótolni, és a hiányszak idejére helyettesítő munkatársat kell beállítani, illetve a többi munkatársat kell költségesebb túlmunkában foglalkoztatni. A harmadik megoldás az első két lehetőség

kombinációja, amikor a munkatárs részben képes pótolni kieső munkáját, de helyettesítő munkatársra is szükség van. Azt, hogy a három lehetséges mechanizmus közül a cégek melyiket választják, nehéz becsülni. Holland szerzők ezt a hatást aggregált adatok segítségével elemezték Hollandiában és azt tapasztalták, hogy a munkanapok számának minden 1 százalékos csökkenése 0,8 százalékos termelés csökkenést eredményez. A súrlódási költségek módszer alkalmazása az adott ország saját paramétereinek használatát követeli meg, hiszen a súrlódási periódus hossza és száma valamint a középtávú makroökonomiai hatása feltehetően ország-specifikus.

Holland szerzők az emberi-tőke és a súrlódási költségek módszer összehasonlítását is elvégezték. Holland adatok alapján a termelékenység költség értékében a szerzők jelentős különbséget találtak a két módszer között. A munkából való hiányzással kapcsolatos termelékenység költség a súrlódási költségek módszerrel számolva kevesebb, mint fele volt az emberi-tőke módszerrel számolt értéknek. Ez a különbség jelentősen nagyobb volt a rokkantság és a halálozás esetén, amikor az emberi-tőke módszerrel számolt érték 327-szer illetve 53-szor volt magasabb a súrlódási költségek módszerrel kapott értéknél. A munkából való kiesés, rokkantság és a halálozás miatt összesen bekövetkező termelékenység költség a súrlódási költségek módszerrel számolva a nettó nemzeti jövedelem 2,1 (1998) illetve 2,6 százalékának (1990), míg az emberi-tőke módszer szerint számolva a nettó nemzeti jövedelem 18 százalékának (1998) adódott. A termelékenység költség megoszlása is figyelemreméltó; a súrlódási költségek megközelítés esetén 2,1 százalékos nettó nemzeti jövedelem kiesés 97 százaléka munkából való hiányzás volt, míg a rokkantság és a halálozás súlya egyaránt 1,5 százalékos. Az emberi-tőke megközelítés szerinti 18 százalékos nettó nemzeti jövedelem kiesés 30 százaléka következett be a munkából való hiányzás miatt, a rokkantság és a halálozás részesedése 61 százalékos illetve 9 százalékos volt. Svéd kutatók által kapott eredmények is azt mutatták, hogy az emberi-tőke módszer és a súrlódási költségek módszer jelentősen különböző eredményekre vezetnek. Más szerzők elemzése szerint az informális ellátás költsége az otthonápolás területén a súrlódási költségek módszerével számolva az emberi-tőke módszerrel számolt érték 18-44 százaléka.

A súrlódási költségek megközelítés kritikája

A súrlódási költségek módszer ellen az egyik legfőbb kritika az, hogy elveti a konvencionális mikroökonomia kulcsfontosságú tételeit. Ezek közül talán az egyik legfontosabb az, hogy ha a

nem önkéntes munkanélküliség jelenléte hatékonyan nullára csökkenti a munkaerő haszon-áldozat költségét a súrlódási periódus után, annak direkt hatása van arra, hogy miként lehet az egészségügy direkt munkaerő input költségét (pl. orvosok ideje) számszerűsíteni az egészség-gazdaságtani számítások során. Másképpen fogalmazva, hogyha a megbetegedett egyén betegsége miatt a munkaidő veszteség okán bekövetkezett termelési veszteség értéke zéró a helyettesítő személy megtalálása és kiképzése után, akkor pontosan ugyanez érvényes arra, hogy miként értékeljük az orvosok és más egészségügyi személyzet idejét a gyakorlatban, a vizsgálatok során. A szerzők véleménye szerint mivel a megbetegedések miatti aggregált termelési veszteséget vizsgálják, ez a hatás makroökonómiai szinten meghaladja a súrlódási periódust.

A további kritika elismeri, hogy a súrlódási költségek módszer helyesen veti fel azt, hogy az a neoklasszikus feltételezés, miszerint a jövedelmek flexibilitása zéró nem önkéntes munkanélküliséget generál, nyilvánvalóan nem állja meg a helyét a legtöbb fejlett országban. A súrlódási költségek módszer azonban azt is feltételezi, hogy a munkanélküliek a szabadidejüket zéró-értékűre értéklik. Ez a feltételezés nem tűnik reálisnak. Abban az esetben, ha a munkanélküliek szabadidejének haszon-áldozat költsége elhanyagolható lenne, akkor a munkanélküliek hajlandóak lennének munkába állni bármely olyan jövedelem elérése esetén, amely meghaladja a munkanélküli segély értékét. Ha azt a feltételezést elfogadjuk, hogy a munkanélküliek számára a szabadidejük értéke nem zéró, akkor ezen a ponton a súrlódási költségek megközelítés módszertani gyengeséget mutat.

A rövidtávú hiányzás esetén a humán-tőke megközelítés és a súrlódási költségek módszer a termelékenység költség meghatározása során közel azonos eredményre vezet, annak ellenére, hogy a súrlódási költségek módszere ebben az esetben is mellőzi a gazdasági elmélet fontos elemeit. Az a feltevés, hogy a termelékenység költség korlátozott lehet abban az esetben, ha a megbetegedett munkatárs a hiányzása után bepótolja a kieső munkáját, több kérdést is felvet. Ezek egyike, hogy a munkatárs a szokásos munkája során esetleg nem teljesíti a munkabérének megfelelő értékben (hiszen munkaidőben van ideje bepótolni a kiesését), vagy ellenkezően a munkába állás után keményebben dolgozik, ami viszont a szabadidejében okozhat veszteséget. Ez utóbbit szintén értékelni kellene, azaz értékét pénzben lenne célszerű kifejezni.

A súrlódási költségek módszer a megbetegedés költségeinek kiszámítása (cost-of-illness studies) során jól használható más célokra, de az alternatív egészségügyi programok társadalmi perspektívából történő költség-hatékonysági elemzésére kevésbé alkalmas.

8. sz. Melléklet: BASDAI Index hozzáférhető magyar verziója

9. sz. Melléklet: BASFI Index hozzáférhető magyar verziója

10. sz. Melléklet: ASQoL betegség specifikus életminőség kérdőív validált magyar verziója.

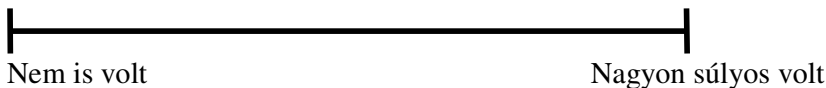
BASDAI Index

Név:

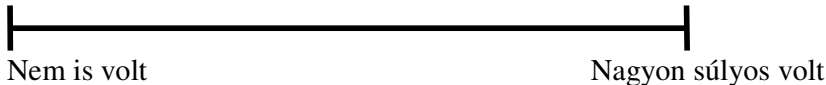
Időpont:

Kérjük jelezze valamennyi kérdés alatt levő vonalon, hogy az Ön állapota az **elmúlt héten** milyen volt.

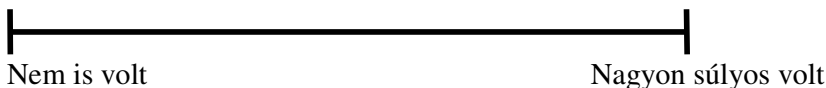
1.) Hogyan jellemezné fáradtságát vagy kimerültségét?



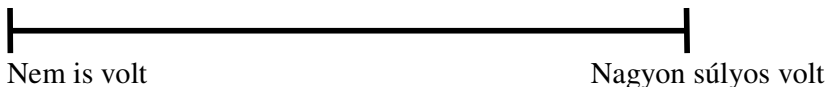
2.) Milyen volt a **nyaki** vagy **háti** vagy **csípőfájdalma**?



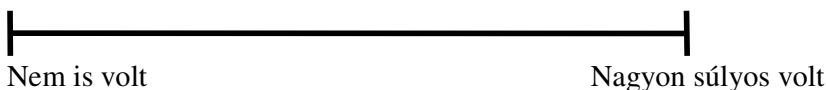
3.) Milyen volt **máshol** a fájdalma?



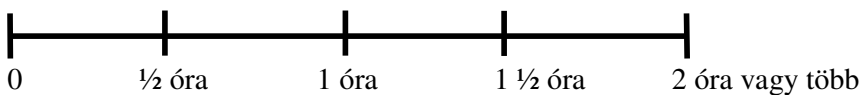
4.) Milyen volt a **nyomásra** jelentkező fájdalma?



5.) Milyen volt a reggeli ízületi és/vagy gerincmerevsége?



6.) Mennyi ideig tartott reggeli ízületi és/vagy gerincmerevsége?



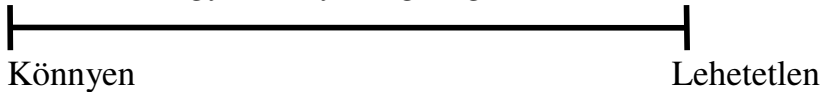
We:

CRP:

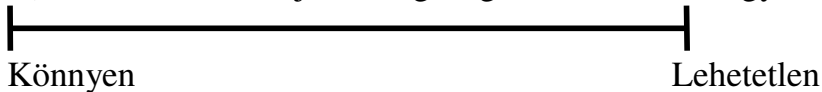
BASFI Index

Kérjük, hogy mindegyik vonalon jelölje meg, hogy az **elmúlt héten** mennyire tudta elvégezni az adott tevékenységet?

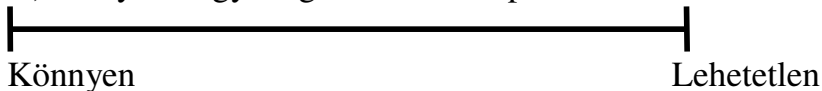
1.) Zoknit vagy harisnyát segítség nélkül felhúzni:



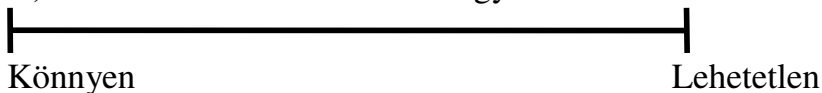
2.) Derékból előrehajolva, segítség nélkül felvenni egy tollat a földről:



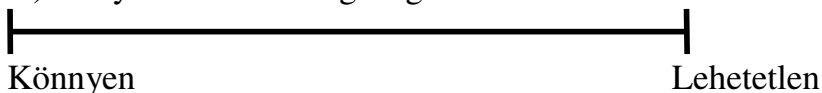
3.) Felnyúlni egy magasabban levő polcra:



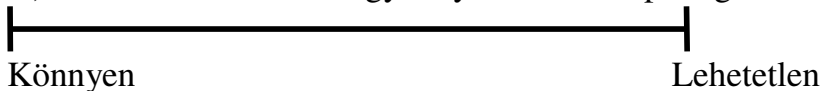
4.) Támaszkodás nélkül felállni egy karfa nélküli székből:



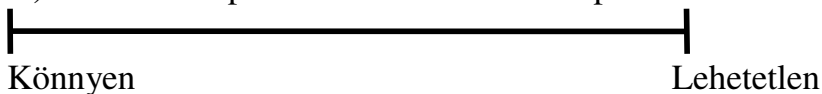
5.) Hanyattfekvésből segítség nélkül felkelni:



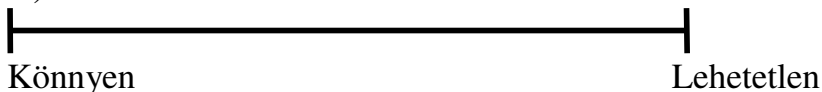
6.) Támaszkodás nélkül egy helyben állni 10 percig:



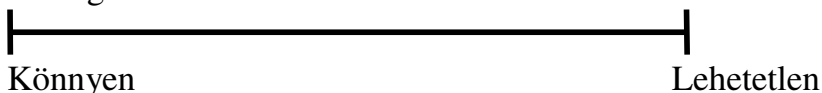
7.) Felmenni kapaszkodás nélkül 12-15 lépcsőn:



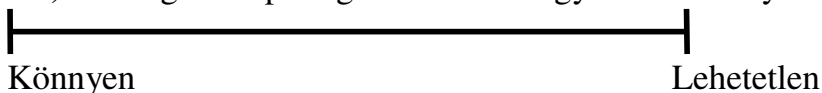
8.) Elfordulás nélkül hátranézni:



9.) Fizikailag igénybevevő tevékenységet (pl. torna, sportolás, kertészkedés) végezni:



10.) Egész nap dolgozni otthon vagy a munkahelyen:



ASQoL

Kérjük olvassa el figyelmesen és tegyen keresztet az IGAZ mellett levő négyzetbe, ha úgy érzi, az állítás érvényes Önre, vagy tegyen egy keresztet a NEM IGAZ mellé, ha az állítás nem érvényes Önre.

Kérjük azt a választ jelölje meg, ami PILLANATNYILAG inkább érvényes Önre.

- | | | |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| 1. A betegségem korlátozza, hogy hová mehetek. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 2. Néha sírhatnékom van. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 3. Nehézséget okoz a felöltözés. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 4. Kínlódva végzem a ház körüli munkákat. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 5. Képtelen vagyok elaludni. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 6. Képtelen vagyok bekapcsolódni barátaim, családom tevékenységeibe. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 7. Állandóan fáradt vagyok. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 8. Rendszeresen félbe kell szakítanom amit csinálok, hogy megpihenjek. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 9. Elviselhetetlen fájdalmaim vannak. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 10. Reggelenként nehezen indul a napom. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 11. Képtelen vagyok elvégezni a ház körüli munkát. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 12. Könnyen elfáradok. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 13. Gyakran bosszant, hogy nem tudom megtenni, amit szeretnék. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 14. Mindig jelen van a fájdalom. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 15. Úgy érzem, sok mindemből kimaradok. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 16. Nehézséget okoz a hajmosás. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 17. A betegségem lehangol. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |
| 18. Félek attól, hogy cserben hagyok másokat. | IGAZ <input type="checkbox"/> | NEM IGAZ <input type="checkbox"/> |

11. sz. Melléklet.

4. Táblázat. Biológiai terápiára vonatkozó, 2000. január 1. és 2005 augusztus 31 közötti időszakban publikálásra került, randomizált kontrollált kettős-vak vizsgálatok főbb paramétereit.

Vizsgálat	Beavatkozás	Esetszám	Ff/nő	Életkor átlag	Betegség fennállása	Bevál.krit.	Kizár.krit.	Korábbi DMARD	Kísérő DMARD	Fenntartó steroid	Vizsgálat hossza	Követett betegek száma	Outcome	Megjegyzés
v.d. Bosch 2002 március	Infliximab (5 mg/kg 250 ml 0,9%-s NaCl oldatban)	20	13/7	46(26-65)	6,5 (1-20)	ESSG* kritériumok Neg. terh. teszt Aktív SpA (AS,ReA, PsA, uSpA)	SSZ, MTX, cyclosporin szedése Súlyos infectio TBC-s anamn. Malignoma HIV+, ReA egyéb súlyos megbet.	4 héttel korábban el kellett vonni	Nem megengedett	≤10 mg/die	12 hét	18	A beteg véleménye a betegség aktivitásról VAS A vizsgáló véleménye a betegség aktivitásról VAS változás	monocentricus, dupla vak
	Placebo	20	14/6	47,5(29-66)	8 (2-34)							19		
J. Braun 2002 április	Infliximab (5 mg/kg 250 ml 0,9%-s NaCl oldatban)	35	23/11	40,6 (8.0)	16,4 (8.3)	NY-i kritérium súlyos aktív spondylitis ankylopoetica	Aktív TBC (3é) Súlyos fertőzés(2h) Malignoma (5é) Egyéb súlyos belszervi megbet.	4 héttel korábban el kellett vonni	Nem megengedett	Nem megengedett	12 hét	34	A betegség aktivitás 50%-s csökkenése (BASDAI, BASFI, BASMI, SF36)	Multicentricus, dupla-vak
	Placebo 2.2mg NaPOH6.1 mg Na2P(OH)2, 500 mg sucrose, 0.5 mg polysorbat80	35	22/13	39,0 (9.1)	14,9 (9.3)							35		
J.D. Gorman 2002 máj.	Etanercept (25 mg sc. 2x hetente)	20	13/7	38±10	15±10	Módosított New York-i kritériumok + aktív AS 18 é fölött	Egyéb spondylitis Teljes ankylosis Infectio Malignoma Egyéb súlyos megbet.	dózis változás nélkül szedhető (MTX, arany inj., SSZ)	dózis változás nélkül szedhető (MTX, arany inj., SSZ)	≤10 mg/die	4 hónap (16 hét)	19	20% feletti javulás a betegségaktivitásban	
	Placebo	20	18/2	39±10	12±9							18		
Brant J 2003 jun.	Etanercept	16	**	39,8±9,1	14,9±8,3	Módosított New York-i kritériumok Aktív AS	Aktív tuberculosis Súlyos fertőzés Lymphoprolif bet. Malignoma SM, egyéb súlyos	4 héttel a study előtt elvonták	Nem megengedett	Nem megengedett	6 hét RCT 24 hét megfigyelési fázis	6. héten 14	50%-s betegség aktivitás csökkenés	1. 6 hét RCT kiterjesztés, amely során mkét csoport max. 12 hétig kapja az etanerceptet 12 hetes
	Placebo	17		32,0±7,5	11,4±8,8							6. héten 16		

							betegség							megfigyelés
J.C. Davis,Jr. 2003 nov.	Etanercept (25 mg) Placebo	138 139	105/33 105/34	42,1 (24-70) 41,9 (18-65)	10,1 (0-30,7) 10,5(0-35,3)	Módosított New York-i kritériumok Aktív AS	Ankylosis Korábban már alkalmazott TNF gátló th. Komoly fertőzés terhesség	Megengedett MTX, SSZ, hydroxychloroquin változatlan dózisban	Megengedett MTX, SSZ, hydroxychloroquin változatlan dózisban	≤10 mg/die	24 hét	126 (91%) 120 (86%)	Az ASAS20-s választ elérők száma a 12. és a 24. héten	
A. Calin 2004 sept.	Etanercept (25 mg 2x egy héten) Placebo	45 39	36/9 30/9	45,3 40,7	15,0 9,7	Módosított New York-i kritériumok Aktív AS	Ankylosis Korábban már alkalmazott TNF gátló th. Egyéb DMARD szedése A megengedett gyógyszerek dózis változtatása	megengedet-től eltérő DMARD 4 héttel a vizsg. előtt	Hydroxy-chloroquin, SSZ, MTX	≤10 mg/die	12 hét	43 39	Az ASAS20-as választ elérők aránya a 12. héten	
v.d. Heijde 2005 ASSERT	Infliximab Placebo	201 78	157/44 68/10	40,0 (32,0-47,0) 41,0 (34,0-47,0)	7,7 (3,3-14,9) 13,2 (3,7-17,9)	AS módosított NYi kritérium Neg. mellkas rtg	Teljes ankylosis gyulladásos reuma bet. Fibromyalgia Súlyos infectio transplantáció Malignoma Sclerosis multiplex Szívelégt.	MTX, SSZ 2 héttel a vizsgálat előtt elhagyandó AntiTNF th 3 hóval Egyéb DMARD 6 hóval Cytotoxicus th 12 hóval	Nem megengedett	Nem megengedett	24 hét	199 75	ASAS20-s választ elérők száma	

12. sz. Melléklet; NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) mellékhatások, prevenciók lehetőségek

Az NSAID gyógyszerek a leggyakrabban szedett gyógyszerek között vannak a világon.

Hazánkban a leggyakrabban használt NSAID-k 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) valamint glucosamine (MS 5%/2000 és MS 5,8%/2001). Hazánkban az összes forgalom ezekből 24 898,6 ezer \$US / 20000 illetve 30 281 ezer \$ US / 2001 volt. Ez utóbbinak a placebohoz viszonyított hatásossága megfelelő vizsgálatokkal gyakorlatilag nem bizonyított, a rendelkezésre álló tudományos tények gyengék. (Gotzche, 2002) Az egyes gyógyszerek igen sok kiszerelésben is hozzáférhetőek. A diclofenac például 18 különböző kiszerelés kapható, ATC kód: M01AB05), naproxen (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 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 és dózisa 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 azoknak a betegeknek az esetén, 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 azoknak a betegeknek az esetén, 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 rheumatoid arthritis esetén azoknál a betegeknél, 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 kis súlyosságú gasztrointesztinális mellékhatásokat, ilyen a hasmenés és a fájdalom. 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 azoknak a betegeknek az esetén, akik legalább 3 hónapig szedték az omeprazole, a

placebóhoz képest szignifikánsan csökkent a 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 COX-2 inhibitor celecoxibot hasonlította össze naproxen (1g) 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)

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 a beteg próbálkozik 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 megnöveli. A toxikus mellékhatásokat a misoprostol és az omeprazole (hatás azonos dózis 800 mikrogram illetve 20-40 mg) 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, Szczepanski 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 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 prevenciók gyógyszerköltség 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 1. táblázaton azok az „árnyékköltség” vagy más néven „iatrogén” költség-szorzók 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.

1. 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
Indomethacin	nem vizsgálták	1,88
Diclofenac / 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.

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 szövödménynek 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 szövödmények esetén.

13. sz. Melléklet: Gasztrointesztinális szövődmények epidemiológiája

Az NSAID-t szedők 2-4%-ánál alakul ki évente súlyos PUB - perforáció, fekély (ulcus) és vérzés (bleeding) - komplikáció. (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.

Alsó gasztrointesztinális szakasz:

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, 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 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 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 outcome-ja (nem endoszkópiás vizsgálat) így mindössze ennek a valós klinikai hatása nyugszik jó minőségű tudományos tényeken. Adagja 800 mikrogramm naponta, ebben a dózisban azonban nagyon sok a toxikus mellékhatás és a betegek gyakran abbahagyják a szedését.

Publikációk

Péntek M, Nagy M, Brodszky V, Tóth E, Géher P, **Gulácsi L**, Spondylitis Ankylopoetica-ban szenvedő betegek költségei a szakirodalom áttekintése alapján, Egészségügyi Gazdasági Szemle, 2006;43:2 és 44:1:86-94.

Géher P, Nagy M, Péntek M, Tóth E, Brodszky V, **Gulácsi L**, A biológiai szerek szerepe a spondylitis ankylopoetica gyógykezelésében, Orvosi Hetilap, 2006;147:26:1203-1213.