



**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



A biológiai szerek szerepe az arthritis psoriatica gyógykezelésében, különös tekintettel az infliximab (REMICADE®) terápiára

Egészségügyi technológiaelemzés

Budapest

2005. szeptember 28.

szervezők: dr. Brodszky Valentin, dr. Péntek Márta, dr.

Nagy Mariann, dr. Gulácsi László

Szakmai konzulens: dr. Koó Éva

A biológiai szerek szerepe az arthritis psoriatica gyógykezelésében; különös tekintettel az infliximab (REMICADE®) terápiára

HTA riport - 2005. szeptember 28.

**Budapesti Corvinus Egyetem, Közszolgálati Tanszék
Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési
Munkacsoport**

Szerzők:

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

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

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

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

Szakmai konzulens:

dr. Koó Éva - osztályvezető főorvos, Budai Irgalmasrendi Kórház, II. Reumatológiai Osztály

A tanulmány a Schering Plough Central East AG felkérésére készült.

Vezetői összefoglaló

Az **arthritis psoriatica** a szeronegatív spondarthritisek (SNSA) csoportjába tartozó kórkép: psoriasisához (pikkelysömörhöz) társuló, rendszerint szeronegatív krónikus ízületi gyulladás.

A Moll-Wright diagnosztikus kritériumrendszer szerint az arthritis psoriatica diagnózisának felállításához a következő feltételek teljesülése szükséges:

- gyulladásos arthritis (perifériás arthritis és/vagy sacroileitis vagy spondylitis),
- psoriasis fennállása,
- a reuma faktor szerológiai tesztje (rendszerint) negatív.

Az **arthritis psoriatica** előfordulásának prevalenciája 0,1-1% a különböző nemzetközi felmérések szerint.

Nem ritka a súlyos, deformáló ízületi elváltozásokkal járó lefolyás. Hasonlóan más krónikus, nem gyógyítható mozgásszervi betegségekhez, az arthritis psoriatica rontja az életminőséget, a társadalmi teher is jelentős.

Az **arthritis psoriatica** kezelése során:

- **tüneti szerek:** ide tartoznak a nem-szteroid gyulladáscsökkentők és a szteroid gyulladáscsökkentők,
 - **bázisterápiás, vagy betegséget módosító antireumatikus szerek (DMARD):** methotrexat, sulfasalazin, leflunomid, cyclosporin A, arany-készítmények, malária ellenes szerek, retinoidok, colchicin, azathioprin, és a
 - **biológiai szerek:** infliximab, etanercept, adalimumab¹
- használatosak.

A tüneti szerek a betegség tüneteinek – gyulladás és fájdalom – mérséklése révén fejtik hatásukat, azonban igen kevés tudományos bizonyíték áll rendelkezésre ezen terápiák hatásosságáról.

¹ A www.pharmindex.hu weboldal, az adalimumab (Humira) alkalmazási előíratában 2005.09.19-én arthritis psoriatica indikációt nem tartalmazott.

A bázisterápiás készítményekkel (DMARD) folytatott terápiák esetén elmondható, hogy a cyclosporin A, az arany-készítmények, a malária ellenes szerek, a retinoidok, a colchicin és az azathioprin esetén nem áll rendelkezésre olyan tudományos bizonyíték, amely ezen szerek hatásosságát alátámasztaná az arthritis psoriatica terápiájában.

A leggyakrabban használatos bázisterápiás készítmények közül csak a methotrexat, leflunomid és sulfasalazin hatásosságával kapcsolatosan állnak rendelkezésre randomizált kontrollált vagy kontrollált klinikai vizsgálatokból származó tudományos bizonyítékok. Ezek a tudományos bizonyítékok azt mutatják, hogy a methotrexat, leflunomid és sulfasalazin hatása csak kis mértékben tér el a placebo hatásától.

A methotrexat hatásossága csak a nagy dózisú, vénásan bejuttatott kezelés esetében bizonyított, még a klinikai gyakorlatban a kisdózisú, tablettá formában történő alkalmazás az elterjedt, aminek hatásosságáról nem áll rendelkezésre megfelelő bizonyíték. A sulfasalazin és a leflunomid hatásossága csak kis mértékben különbözik a placebótól, például leflunomid hatására a funkcionális állapotban bekövetkező változás klinikailag nem jelentős.

A arthritis psoriatica kezelésében legújabbán alkalmazott gyógyszer-csoport a biológiai készítmények. Jelenleg a betegség kezelésében az infliximab és etanercept adása engedélyezett² **arthritis psoriatica indikációban** Magyarországon.

A biológiai szerek hatásosságát jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá. Az eddigiekben az arthritis psoriatica biológiai terápiájának hatásosságára vonatkozóan 5 jó minőségű randomizált, kettősvak vizsgálat (RCT) eredményét publikálták, ezek közül 2 infliximab, 2 etanercept és 1 adalimumab (jelenleg absztrakt hozzáférhető). Az infliximab vizsgálatokban 304, az etanercept vizsgálatokban 265 és az adalimumab vizsgálatban 313 beteg vett részt, az 5 vizsgálatban összesen 882 beteg került bevonásra.

² A www.pharminindex.hu weboldal, az adalimumab (Humira) alkalmazási előíratában 2005.09.19-én arthritis psoriatica indikációt nem tartalmazott.

Eredmények – biológiai szerek

- klinikai hatásosság

Az infliximab, az etanercept és az adalimumab hatásos az arthritis psoriatica ízületi és bőrtüneteinek terápiájában. A terápia hatásosságát jól tervezett és kivitelezett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokból származó, jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá. A biológiai szerek a funkcionális állapotra és az életminőségre is kedvező hatással vannak. A placebohoz képest jelentős és szignifikáns különbség tapasztalható a legtöbb vizsgált klinikai végpont³ (outcome) esetében. A funkcionális állapotban (HAQ pontszám: a vizsgálatokban használt elsődleges végpontok eleme, a költséghatékonysági modellekben leggyakrabban használt magyarázó változó) elért javulás meghaladja a klinikailag jelentős változás mértékét mindhárom biológiai szer esetében, szemben a bázisterápiás készítményekkel, ahol a legnagyobb javulás sem éri el ezt a mértéket.

Infliximab esetén két jó minőségű randomizált kontrollált vizsgálat eredménye áll rendelkezésre (Antoni et al.: IMPACT 1 és IMPACT 2). A két vizsgálatban 304 beteg vett részt, 152 beteg kapott infliximab kezelést (az RA-ban szokásos adagnál magasabb dózisban 5 mg/hét, DMARD együttadása nem volt kritérium). Az ízületi tünetek javulását mérő ACR20 kritériumot elérte a betegek 58-65%-a biológiai terápia, 10-11%-a placebo esetében, a bőrtünetek javulását mérő PASI75 kritériumot elérte a betegek 64-68%-a biológiai terápia, 0-2%-a placebo esetében, a betegek funkcionális állapotának (HAQ pontszám) javulása 0,4-0,6 pont biológiai terápia, 0 pont placebo esetében.

Etanercept esetében szintén két jó minőségű randomizált kontrollált vizsgálat eredményei kerültek publikálásra (Mease et al. 2000, Mease et al. 2004). A két vizsgálatban 265 beteg vett részt, 131 beteg kapott etanercept kezelést (2x25 mg/hét sc inj). Az ízületi tünetek javulását mérő ACR20 kritériumot a betegek 59-73%-a érte el biológiai terápia, 13-15%-a placebo esetében, a bőrtünetek javulását mérő PASI75 kritériumot a betegek 23-26%-a érte el biológiai terápia, 0-3%-a placebo esetében, a betegek funkcionális állapotának (HAQ

³ Klinikai végpont (outcome): a terápia olyan eredménye, amely a beteg és az orvos számára egyaránt fontos, interpretálható és a döntések során figyelembe vett kimenet (outcome).

pontszám) javulása 1,2 pont biológiai terápia, 0,1 pont placebo esetében (Mease 2004 vizsgálatban csak a HAQ %-os javulásáról kerül közlésre adat).

Adalimumab esetében egy randomizált kontrollált vizsgálat előzetes adatai kerültek közlésre absztrakt és előadás formájában (Mease 2005, Kavangauh 2005). A vizsgálatban 313 beteg vett részt, 151 beteg kapott adalimumab kezelést. Az ízületi tünetek javulását mérő ACR20 kritériumot elérte a betegek 57%-a biológiai terápia 15%-a placebo esetében, a bőrtünetek javulását mérő PASI75 kritériumot elérte a betegek 59%-a biológiai terápia, 1%-a placebo esetében, a betegek funkcionális állapotának (HAQ pontszám) javulása 0,4 pont biológiai terápia esetében.

A NICE (2005) elemzése szerint - 3 randomizált kontrollált vizsgálat adatai alapján - az infliximab és az etanercept hatásossága között nincs szignifikáns különbség (az IMPACT 2 vizsgálat eredményei nem kerültek feldolgozásra).

- költség-hatékonyság

A legfrissebb **egészség-gazdaságtani vizsgálatok** azt mutatják, hogy a terápiás célcsoport (RCT-k beválogatási és kizárási kritériumainak megfelelő betegek) esetén a biológiai szerek (infliximab és etanercept, több időhorizontot és scenáriót elemezve) **költség-hatékonysága** a szokásosan ajánlott költség-hatékonysági sávban van: 16 855–96 686 £/QALY (6 253 205-35 870 506 Ft/QALY) (2004-es árakon számolva).

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. (Lásd bővebben: 8.1.2.2 fejezet)

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

Az arthritis psoriatica kezelése során, a napi terápiában alkalmazott bázisterápiás szerek (DMARD) közül a methotrexat, sulfasalazin és leflunomid hatásosságával kapcsolatosan állnak rendelkezésre értékelhető tudományos bizonyítékok, amelyek azt mutatják, hogy ezen szerek hatása csak kis mértékben tér el a placebótól.

A biológiai szerek hatásosságát ezzel szemben erős tudományos bizonyítékok támasztják alá.

Elmondható, hogy jelenleg az arthritis psoriatica kezelésében használatos terápiák közül, csak a biológiai szerek hatásossága támasztható alá jó minőségű tudományos bizonyítékokkal.

- a biológiai terápiák hazai célpopulációja

Az arthritis psoriatica kezelésében a biológiai terápiák hazai célpopulációjának kiválasztási kritériumai a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium módszertani levelében - a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségben történő alkalmazásáról – kerülnek meghatározásra. A fenti kiválasztási kritériumok alapján (figyelembe véve a prevalenciára vonatkozó becsléseket), szakértői becslés szerint Magyarországon a célpopuláció nagysága 50-70 fő.

Tartalom

1	A tanulmányban szereplő táblázatok jegyzéke.....	10
2	A tanulmányban használt legfontosabb kifejezések angolul és magyarul.....	11
3	Bevezetés.....	12
4	Arthritis psoriatica	17
4.1	Definíció.....	17
4.2	Diagnózis feltételei.....	17
4.3	Epidemiológia	18
4.4	Etiológia, klinikai kép, kórlefolyás	18
4.4.1	Etiológia és patogenezis	18
4.4.2	Klinikai kép	19
4.4.3	Kórlefolyás	21
4.5	Kezelés eredményének mérése.....	24
4.5.1	PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria:	24
4.5.2	ACR reagálási kritérium:.....	25
4.5.3	DAS - Disease Activity Score	25
4.5.4	HAQ – Health Assessment Questionnaire (egészségi állapot kérdőív)	27
4.5.5	SF 36.....	27
4.5.6	PsAQoL kérdőív	28
4.5.7	PASI	28
4.5.8	Radiológiai jelek.....	29
5	Terápia.....	31
5.1	Tüneti szerek	31
5.1.1	NSAID.....	31
5.1.2	Szteroid gyulladáscsökkentők	32
5.2	DMARDok	32
5.2.1	Methotrexat	32
5.2.2	Arany	33
5.2.3	Cyclosporin A.....	33
5.2.4	Malária ellenes szerek	34
5.2.5	Retinoidok	34
5.2.6	Sulfasalazin	35
5.2.7	Leflunomid	35
5.2.8	Azathioprin és mercaptopurin	36
5.2.9	Colchicin	36
5.3	DMARD-ok összehasonlítása	37
5.4	Biológiai szerek.....	38
5.4.1	Infliximab	40
5.4.2	Etanercept.....	41
5.4.3	Adalimumab	41
5.4.4	Onercept	41
5.4.5	Alefacept	42
5.4.6	Efalizumab.....	42

6	Módszer	44
6.1	Keresési stratégia.....	44
6.2	A vizsgálatok értékelése.....	46
7	Randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT); az arthritis psoriatica biológiai terápiája.....	49
7.1	Etanercept.....	49
7.1.1	Mease et al. 2000.....	49
7.1.2	Mease et al. 2004.....	51
7.2	Infliximab	52
7.2.1	Antoni et al. 2005 IMPACT 1	52
7.2.2	Antoni et al. 2005 IMPACT 2	55
7.3	Adalimumab ADEPT vizsgálat	58
7.4	Mellékhatások a vizsgálatokban.....	58
7.5	Az RCT vizsgálatok eredményei – összegzés	63
8	Technológiaelemzések	64
8.1	NICE technológiaelemzési riport (2005 június).....	64
8.1.1	Hatásosság	64
8.1.2	A biológiai terápiák költség-hatékonysága	65
8.1.2.1	Schering Plough, Wyeth és York-modell.....	65
8.1.2.2	York modell magyarországi adatokkal.....	67
9	Az arthritis psoriatica társadalmi és gazdasági terhe.....	68
10	Hazai helyzet	69
11	Megbeszélés, javaslatok.....	72
12	Köszönetnyilvánítás.....	77
13	Irodalom	78
14	1. sz. Melléklet	85

1 A tanulmányban szereplő táblázatok jegyzéke

1. táblázat: Az arthritis psoriatica differenciál-diagnosztikája.....	20
2 táblázat Általános adatok az első HAQ felmérés időpontjában	23
3 táblázat A betegek besorolása HAQ pontszám szerint.....	23
4 táblázat A betegek besorolása a kezelésre hatására jelentkező DAS illetve DAS28 változás szerint	26
5 táblázat: A PASI index kiszámítása és lehetséges értékei.....	29
6 táblázat A sulfasalazin RCT-k összefoglalása AP-ban	35
7 táblázat A hagyományos bázisterápiák hatásosságának bizonyítottsága AP-ban	38
8. táblázat: Biológiai szerek alkalmazhatósága különböző indikációkban Magyarországon	40
9. táblázat: A 4 RCT értékelése Jadad szerint	47
10. táblázat: A 2 etanercept RCT általános adatainak összehasonlítása (0. hét).....	51
11. táblázat: Az IMPACT 1 és az IMPACT 2 vizsgálat általános adatainak összehasonlítása (0. hét)	54
12. táblázat Az életminőség a funkcionális állapot változása az IMPACT 2 vizsgálatban....	57
13. táblázat: Az 5 RCT legfontosabb jellemzőinek összehasonlítása	60
14. táblázat: Az 5 biológiai terápia RCT és a leflunomid RCT elsődleges és másodlagos végpontjainak összehasonlítása.....	62
15 táblázat A különböző költség-hatékonysági modellek eredményeinek összehasonlítása.	66
16 táblázat Az infliximab és az etanercept éves költségének összehasonlítása az Egyesült Királyságban és Magyarországon	67
17 táblázat A Moll-Wright szerinti alcsoportok gyakorisága különböző beteganyagban	70

2 A tanulmányban használt legfontosabb kifejezések angolul és magyarul

ACR	American College of Rheumatology
AP	Arthritis psoriatica
ARA	American Rheumatology Association
CRP	C-reactive protein
CSA	Cyclosporin A
DAS	Disease Activity Score (betegség aktivitási index)
DIP	Distalis InterPhalangealis (ízület)
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bázisterápiás készítmények)
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate (vörösvértest-süllyedés)
GH	General Health (általános egészségi állapot)
HAQ	Health Assessment Questionnaire (egészségi állapot kérdőív)
HAQ-SK	Health Assessment Questionnaire-Skin
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (költséghatékonysági-ráta)
MICD	Minimally Important Clinical Difference (legkisebb, klinikailag jelentős különbség)
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute of Clinical Excellence (Egyesült Királyság)
NSAID	Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (nem szteroid gyulladásgátlók)
OR	Odds Ratio (esély-hányados)
PIP	Proximalis InterPhalangealis (ízület)
RA	Rheumatoid arthritis
RCT	Randomized Controlled Trial (randomizált kontrollált vizsgálat)
RF	Rheumatoid Factor (reuma-faktor)
SJC	Swollen Joint Count (duzzadt ízületek száma)
TJC	Tender Joint Count (érzékeny ízületek száma)
TNF- α	Tumor Necrosis Factor – Alfa
VAS	Vizuális Analóg Skála

3 Bevezetés

Az **arthritis psoriatica** a szeronegatív spondarthritisek csoportjába tartozó kórkép: psoriasishoz társuló, mindkét nemet egyenlően érintő, rendszerint szeronegatív krónikus ízületi gyulladás. A betegség klinikai képe a psoriasis bőrgyógyász által igazolt jelenléte mellett ujjgyulladás, enthesitis (íntapadási helyek gyulladása), csonthártyagyulladás, nagyzületi oligoarthritis, arthritis mutilans (kifejezett destrukcióval járó ízületi gyulladás), keresztcsont-csípőtányérgyulladás, csigolyagyulladás és/vagy DIP ízületi gyulladás többnyire aszimmetrikus jelentkezésével, radiológiai képe párhuzamosan zajló csontproliferációval és osteolysissel jellemezhető.

Az **arthritis psoriatica** kialakulásának pontos oka ismeretlen.

Az **arthritis psoriatica** az egész szervezetet érintő megbetegedés. A betegség előrehaladtával jellegzetes ízületi deformitások alakulnak ki. Típusos a lappangó kezdet, de indulhat akut formában, súlyos tünetekkel, lázzal kísérve. Gyakori a hullámzó lefolyás, spontán fellángolások és tünetszegényebb időszakok váltogathatják egymást, miközben az ízületek fokozatos károsodása, funkcióromlása alakul ki. A betegek krónikus fájdalommal élnek, gyakori panasz a gyengeség, kimerültség, fogyás, a hangulati élet romlása.

A betegség lefolyása változó és megjósolhatatlan, a betegek jelentős része a diagnózist követő tíz éven belül munkaképtelenné válik. Arra nézve is vannak szakirodalmi utalások, hogy a megbetegedés fennállása megrövidíti a várható élettartamot.

A betegség előrehaladása, az alkalmazott mérési kritériumokkal jól leírható. A betegség progresszióját (a funkcionális károsodást) jelző egyik indikátor, a HAQ pontszám romlása szoros kapcsolatban áll az életminőség (EQ-5D) romlásával és mind a direkt mind az indirekt betegség-költségek növekedésével.

Az arthritis psoriatica pontos prevalenciáját a különböző tanulmányok 0,1% és 1% között becsülik, amely azt jelenti, hogy hazánkban a betegség előfordulása 10.000 - 100.000 főre tehető. Hazai **arthritis psoriatica** regiszter országos szinten nincs, pontos incidencia és prevalencia adatok nem ismeretesek.

Az **arthritis psoriatica** az orvostudomány jelenlegi ismeretei szerint nem gyógyítható.

A alkalmazott terápiával kapcsolatban 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 mérése során a következőket veszik figyelembe a szakemberek:

- a fájdalmas és duzzadt ízületek száma (változása),
- a fájdalom,
- a vörösvértest süllyedés,
- a funkcionális állapot,
- az orvos és beteg értékelése,
- a radiológiai progresszió,
- a kezelés visszavonásának aránya, és
- az ACR20 kritérium
- PsARC kritérium

(Részletesen: lásd 4.5 fejezet.)

- 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 többségének hatásosságáról nem áll rendelkezésre jó minőségű tudományos bizonyíték. A MTX, sulfasalazin és leflunomid esetében készült jó minőségű RCT. A methotrexat csak vénásan adagolva és nagy dózisban hatásos, a sulfasalazin és leflunomid csak minimális különbséget mutat a placebóhoz hasonlítva.

- 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. További előny, hogy a TNF- α gátlók jelentősen csökkentik, vagy megállítják az ízületi destrukciók kialakulását.

- 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 vizsgált 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 5 randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) eredményei állnak rendelkezésre (4 RCT teljes publikáció, 1 RCT absztrakt formátumban), amelyekben összesen 882 beteg vett részt. Az összes vizsgálat bizonyította a biológia terápia hatásosságát placebohoz képest az AP-ban, mind az ízületi, mind a bőrtünetek javításában.

A terápiás haszon – az ízületi tünetek javulását mérő ACR20 kritériumot - a betegek 58-73%-a érte el biológiai terápia, 10-15%-a placebo esetében. A bőrtünetek javulását mérő PASI75 kritériumot a betegek 23-68%-a érte el biológiai terápia, 0-3%-a placebo esetében. A betegek funkcionális állapotának (HAQ pontszám) javulása 0,4-1,2 pont volt biológiai terápia, 0-0,1 pont placebo esetében. A randomizált kontrollált vizsgálatok és a terápiás haszon mérésének leírása részletesen a 7. fejezetben található meg.

A legfrissebb **egészség-gazdaságtani vizsgálatok** azt mutatják, hogy a terápiás célcsoport (RCT-k beválogatási és kizárási kritériumainak megfelelő betegek) esetén a biológiai szerek (infiximab és etanercept, több időhorizontot és scenáriót elemezve) **költség-hatékonysága** a szokásosan ajánlott költség-hatékonysági sávban van: 16 855–96 686 £/QALY (6 253 205-35 870 506 Ft/QALY) (2004-es árakon számolva).

Az infiximab és az etanercept közötti költség-hatékonysági különbségek egyértelműen az eltérő – az Egyesült Királyságban készült a tanulmány – kezelési költségekből erednek. Magyarországi alkalmazás esetén az infiximab és az etanercept költségei között nincs jelentős eltérés, ezért alkalmazásuk esetén feltehetően nem mutatkozik különbség költséghatékonyságban. (Lásd bővebben: 8.1.2.2. fejezet)

A fejlett országok tapasztalatai alapján elmondható, hogy a TNF- α gátló szerrel kezelt betegek központi adatbázisban való regisztrációja kívánatos a hatás, mellékhatások, gyógyszerfogyasztás követése céljából.

Tanulmányunkban a biológiai terápiák hatásosságát vizsgáljuk arthritis psoriaticában.

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 arthritis psoriaticában vizsgáló 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.[10]

4 Arthritis psoriatica

4.1 Definíció

Az arthritis psoriatica a szeronegatív spondarthritisek (SNSA) csoportjába tartozó kórkép: psoriasishoz társuló, rendszerint szeronegatív krónikus ízületi gyulladás. A mindkét nemet egyenlően érintő betegség klinikai képe a psoriasis bőrgyógyász által igazolt jelenléte mellett dactylitis, enthesitis, osteoperiostitis, nagyízületi oligoarthritis, arthritis mutilans, sacroileitis, spondylitis és/vagy DIP arthritis többnyire aszimmetrikus jelentkezésével, radiológiai képe párhuzamosan zajló csontproliferációval és osteolysissel jellemezhető.

[18,73].

4.2 Diagnózis feltételei

Jelenleg nincs széles körben elfogadott és validált diagnosztikus kritérium rendszer.

A különböző vizsgálatokban a leggyakrabban használt, mindezideig az ARA (American Rheumatology Association) által is elfogadott a Moll-Wright diagnosztikai kritérium. A következő paraméterek teljesülésekor diagnosztizálható a betegség:

- gyulladásos arthritis (perifériás arthritis és/vagy sacroileitis vagy spondylitis)
- psoriasis fennállása
- a RF szerológiai tesztje (rendszerint) negatív

1973 óta használják ezt a diagnosztikai kritériumot. Ennek alapján a szerzők 5 alcsoportot állítottak fel az AP betegek között:

1. csak DIP ízületek érintettek,
2. aszimmetrikus oligoarthritis,
3. szimmetrikus polyarthritis („RA-like”, szeronegatív RA)
4. axiális forma
5. arthritis mutilans

Az évek során a Moll-Wright kritériumot módosítva több diagnosztikai kritérium is közlésre került: Bennett (1979), Vasey és Espinoza (1984), módosított ESSG kritérium (1991), Koó (1993), Gladman (1987), McGonagle (1999), Fournie (1999), azonban egyik kritérium sem vált általánosan elfogadottá. A felsorolt diagnosztikus kritérium rendszerek specificitása 93-99% közötti, 99%-os szenzitivitása a Vasey és Espinoza (1984), a McGonagle (1999) és a Gladman (1987) által javasolt. A közeljövőben várható a CASPAR vizsgálat eredményének a közlése, amely egy nemzetközi többcentrumos vizsgálat és célja az AP klasszifikációja [21].

4.3 Epidemiológia

Az arthritis psoriatica prevalenciáját – Gladman (2005) összefoglalója szerint – a különböző tanulmányok 0,3% és 1% [18] között becsülik, azonban ettől eltérő értékek is találhatóak a szakirodalomban.

Az epidemiológiai összefoglaló tanulmányok az AP prevalenciáját a 2-10/10 000 [59] intervallumban adták meg a különböző vizsgálatok adatai alapján, illetve a 0,1%-os prevalenciát [73] valószínűsítik.

A Rochester Epidemiology Project adatai szerint az AP prevalenciája 0,1% és incidenciája 0,065% [69].

Psoriasisos betegek között az arthritis psoriatica előfordulása magasabb, azonban ebben a betegcsoportban is széles tartományban – 6% és 42% között – becsülik a különböző vizsgálatok [18]. Az Egyesült Államokban a psoriasis prevalenciáját 2%-ra becsülik. [41].

AP prevalenciája Magyarországon hazai szakértői becslés és a nemzetközi adatok alapján 0,1 és 0,2% közé tehető, ami 10 000-20 000 beteget jelent.

4.4 Etiológia, klinikai kép, kórlefolyás

4.4.1 Etiológia és patogenezis

Az arthritis psoriatica etiológiájában és patogenezisében többféle mechanizmust feltételeznek, amelyek együttesen vagy külön-külön vezetnek a betegség kialakulásához:

Genetikai tényezők: Az ikerkutatások, a családfakutatások, és az epidemiológiai vizsgálatok megerősítik azt a feltételezést, hogy az AP kialakulását genetikai tényezők elősegíthetik. Több HLA-antigén és az AP asszociációja ismert: B16, B27, Dr3, Dr4.

Immunológiai tényezők: Feltehetően a psoriasisos bőr és az ízületi károsodások hasonló immunpatológiai mechanizmus révén alakulnak ki. Megfigyelhető az aktivált T-sejtek jelenléte az elváltozásokban, több vizsgálat valószínűsíti a CD4+, CD8+ és NK sejtek szerepét a betegség kialakulásában. A betegek szérum IgG, IgA és IgC szintje emelkedett lehet.

Vascularis tényezők: A synovium ereiben a falak megvastagodása, gyulladós infiltráció, endothelsejtek megvastagodása figyelhető meg.

Környezeti tényezők: Dohányzás, fertőzés, alkohol fogyasztás, zsírdús táplálkozás és stressz kedvezőtlenül befolyásolhatják az AP-t.[80,65,37,76]

4.4.2 Klinikai kép

A korábban leírt Moll-Wright alcsoportok gyakorisága eltérő a különböző vizsgálatokban, valamint az évek során számos egyéb alcsoport beosztás látott napvilágot és a szerzők többnyire a maguk alkotta alcsoportok szerint vizsgálják közölt beteganyagukat, ezért nem lehet egyértelműen meghatározni a különböző alcsoportok előfordulásnak gyakoriságát. A betegség kezdeti szakaszában alcsoportokba sorolt, majd később ugyanezen szempontok szerint utánvizsgált betegek egyértelműen mutatják, hogy a kórlefolyás során a betegek alcsoportot váltanak, az oligoarthritisek általában polyarticularis érintettségűvé válnak

Az AP diagnózisának felállításakor a leggyakoribb és legnehezebb probléma a betegség megkülönböztetése a rheumatoid arthritistől, elsősorban a szeronegatív rheumatoid arthritistől. Ezért a klinikai kép leírásakor érdemes kiemelni azokat a tüneteket, amelyek megkülönböztetik az AP-t a rheumatoid arthritistől [18].

1. táblázat: Az arthritis psoriatica differenciál-diagnosztikája

Jellemzők	Arthritis psoriatica	Rheumatoid arthritis	SPA	Reiter-szindróma
nemi megoszlás	Ffi:nő=1:1	Ffi-nő:1:4	Ffi túlsúly	Ffi túlsúly
fogyás, láz	-	+	-	+
reggeli kézmerevség	rövid	órákig tartó	-	-
urogenitális tünet	-	-	-	+
conjunctivitis	-	-	-	+
sicca tünetek	-	+	-	-
tendinitis	-	+	-	-
mono- vagy oligoarticularis kezdet	+	-	-	-
szimmetria	-	+	sacroileitis	térd, boka
DIP ízületek érintettsége	+	-	-	-
kolbászujj	+	-	-	-
Sugárérintettség	+	-	-	lehet
gerinc érintettsége	+	-	+	-
enthesitis	+	-	-	+
periostitis	+	-	-	+
arthralgia	+	-	-	-
ankylosis + mutilatio	+	-	-	+
reumatoid csomók	-	+ (15-20%)	-	-
RF pozitivitás	- (13%)	+ (80%)	-	-
psoriasis	+	-	-	psoriasiform
psoriasis a családban	+	-	-	-
remisszió	+	-	-	+

Forrás: [36,38]

További differenciál-diagnosztikai nehézséget jelent az SNSA csoport egyéb tagjaitól (SPA, Reiter-szindróma) való elkülönítés. Az extraarticularis tünetek hasonlóak lehetnek, mint az SNSA csoport egyéb tagjai esetében: iritis, mucosus membrán léziók, urethritis, hasmenés, aorta-tágulat. [16,38].

A arthritis psoriatica diagnózisának egyik feltétele a psoriasis jelenléte. Azonban a psoriasis fennállását nem mindig kísérik egyértelmű tünetek, ami téves diagnózishoz vezethet. Előfordulhat, hogy a psoriasis csak az arthritis kialakulása után jelentkezik, vagy a psoriasis tünetei csak rejtett helyen (köldök, hajas fejbőr, farpofák között, mellek alatt, hónaljokban), vagy csupán a körmökon mutatkoznak, ami elkerülheti a reumatológus figyelmét. Az arthritis psoriatica diagnózisában – psoriasis hiányában – fontos szerepe van az elsőfokú rokonok psoriasis-anamnézisének[21].

Életminőség: Összehasonlítva az AP és RA betegségekben szenvedők életminőségét (SF-36 és HAQ) azt találták, hogy mindkét betegségben az életminőség és a funkcionális állapot rosszabb, mint az átlagos populációé. A két betegségben egyformák voltak az életminőség és a funkcionalitási pontszámok, annak ellenére, hogy a RA betegek között nagyobb volt az ízületi károsodás mértéke [24].

4.4.3 Kórlefordulás

Korábban a betegség leggyakoribb megjelenésének az oligoarticuláris formát tartották. Az újabb vizsgálati eredmények azt támasztják alá, hogy a korábban feltételezettnél gyakrabban fordul elő a súlyosabb polyarticularis forma, és a betegség előrehaladtával egyre nagyobb esélye van a betegnek ebbe a csoportba kerülni. A betegség előrehaladtával növekszik az érintett ízületek száma, és romlik a betegek HAQ pontszáma [46].

Kanadai betegek követéses vizsgálata alapján Husted és munkatársai modellezték a betegség progresszióját [25]. 10 év alatt (1993-2003) 341 beteget követtek (általános adatok: **2 táblázat**), és végeztek el legalább két HAQ felmérést, emellett a betegek általános egészségi állapotát, a PASI pontszámot, az ACR funkcionális szintet, a gyulladt vagy deformált ízületek számát is követték.

A HAQ pontszám (funkcionális állapot) szerint 3 csoportba sorolták a betegeket (**3 táblázat**) minden egyes vizsgálat alkalmával. Majd a Markov-eljárást felhasználva modellezték a betegség progressziót, meghatározták az egyes állapotok közötti átmenet-valószínűségét. A kezdeti átmenet-valószínűség állandó maradt a vizsgálat ideje alatt, és a rokkantsági állapot előrehaladásának megítélése szempontjából lényegtelennek találták a HAQ felmérés időpontját.

Az egyes állapotok közötti átmenet valószínűségét különböző tényezők befolyásolhatják:

- minél idősebb a beteg annál kisebb a javulás valószínűsége, 5 év 8,5%-kal csökkenti a javulás esélyét
- a férfiak állapota lassabban romlik. mint a nőké
- minél régebb óta áll fenn a betegség, annál kisebb a valószínűsége az állapot-változásnak
- minél több egy betegnél a deformált ízületek száma, annál kisebb az átmenet valószínűsége
- minél több az aktív ízületek száma, annál nagyobb a valószínűsége az állapot romlásának

Három nagy csoportra lehetett a betegeket felosztani a betegség előrehaladásában. 46%-nak nem változott a funkcionális stádiuma, a betegek 27%-ának állapota egyirányú változást mutatott (javulás vagy romlás), és 27% állapotára a fluktuáló, többszörös funkcionális stádium váltás volt a jellemző. Az átlagos idő, amit a betegek az egyes stádiumokban töltenek a vizsgált időszakban 5,5 év 2,26 év és 2,6 év (a funkcionális állapot romlásának megfelelő sorrendben).

2 táblázat Általános adatok az első HAQ felmérés időpontjában

Változó	Értékek
férfiak	201 (58,9%)
nők	140 (41,1%)
átlagos életkor	45,9
AP fennállása (év)	10,6
érzékeny ízületek száma	8,3
duzzadt ízületek száma	3,0
deformált ízületek száma	6,0
PASI pontszám	7,1
Arthritis formák megoszlása	
distalis	9 (2,6%)
oligoarthritis	53 (15,5%)
polyarthritis	121 (35,5%)
gerinc érintettség	14 (4,1%)
gerinc + distalis	7 (2,1%)
gerinc + oligoarthritis	27 (7,9%)
gerinc + polyarthritis	90 (26,4%)
remisszió	15 (4,4%)

3 táblázat A betegek besorolása HAQ pontszám szerint

Változók	HAQ pontszám alapján kialakított csoportok		
HAQ pontszám	0-0,49	0,5-1,49	1,5-3
rokkantság foka	nincs rokkantság, néhány nehézség a napi aktivitásban	Mérsékelt rokkantság	súlyos rokkantság, számottevő nehézség a napi aktivitásban vagy segítség szükséges az életvitelben
betegek száma (első HAQ érték)	157	134	50

4.5 Kezelés eredményének mérése

A különböző terápiák hatásosságának megítéléséhez szükséges olyan mérce vagy válasz kritérium, amely pontosan és érzékenyen méri a betegség aktivitását. AP esetében jelenleg nincs megfelelően validált mérce. Egy 2003-ban alakult nemzetközi munkacsoport - a Group of Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) - dolgozik a betegség aktivitását és progresszióját megfelelően kifejező mérce meghatározásán. A jelenlegi kutatási gyakorlatban általában a rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica betegségekre kifejlesztett mércéket használnak (ACR, DAS, HAQ). Emellett az arthritisekre jellemző tünetekben bekövetkező változásokat használják arra, hogy megítéljék a különböző kezelések hatásosságát. Ezek a paraméterek: a duzzadt ízületek száma, fájdalmas ízületek száma, dactylitis, enthesitis, reggeli merevség, beteg véleménye saját általános állapotáról, az orvos véleménye a beteg általános állapotáról, mozgásképtelenség mértéke, CRP, ESR. A fenti paraméterek használata nehézkessé teszi a különböző eredmények összehasonlítását, ezért gyakran ezekből összeállított indexet használnak a különböző vizsgálatokban. Ezek közül a legelterjedtebben használt indexek a PsARC és az ACR kritériumok.

4.5.1 PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria:

Először Clegg használta 1996-ban a sulfasalazin hatását AP-ban vizsgáló klinikai kutatásban [6], Clegg kritériumoknak is említik. Objektív (nyomásérzékeny és duzzadt ízületek száma) és szubjektív (beteg és orvos véleménye a betegség aktivitásáról) paramétereken keresztül ítéli meg a betegség aktivitását. A kritériumok közül legalább 2 teljesülése esetén következik be a terápiás válasz a vizsgált kezelés hatására. További feltételeknek is teljesülniük kell: a két javulást mutató kritérium közül legalább az egyik objektív paraméter (az ízületi státusz javulása) kell legyen, illetve egyik kritérium esetében sem lehet romlás:

- az érzékeny/fájdalmas ízületek számának 30%-os csökkenése
- duzzadt ízületek számának 30%-os csökkenése,
- a beteg önértékelése szerint az általános javulás legalább 1 pont 5 fokozatú Likert skálán
- a kezelő orvos megítélése szerint az általános javulás 1 pont ugyanezen a skálán

4.5.2 ACR reagálási kritérium:

Az American College of Rheumatology ajánlása alapján, elsődlegesen a rheumatoid arthritises betegek klinikai állapotának a megítélésére használt módszer. A következő feltételeknek kell teljesülnie:

- az érzékeny ízületek számának 20%-os csökkenése
- a duzzadt ízületek számának 20%-os csökkenése
- 20%-os csökkenés legalább 3 esetben az alább felsorolt 5 kritérium közül
 - beteg megítélése általános állapotáról: VAS pontszám
 - kezelőorvos megítélése a beteg általános állapotáról: VAS pontszám
 - fájdalom: VAS pontszám
 - mozgásképtelenség: HAQ pontszám
 - akut fázis fehérjék: CRP vagy vörösvértest süllyedés (ESR)

Az ACR 20 kritérium alkalmas arra, hogy a klinikai állapot szignifikáns javulását megkülönböztessük a nem szignifikáns javulástól, tehát a kis mértékű javulás kimutatását teszi lehetővé.

Az ACR 50 kritérium 50%-os csökkenést jelent a fenti paraméterek esetében, és a közepes mértékű szignifikáns klinikai állapot mérésére alkalmas. Az ACR 70 kritérium 70%-os csökkenést jelent a fenti paraméterek esetében, és jelentős szignifikáns klinikai javulás kimutatására alkalmas.

Az ACR kritériumokat eredetileg rheumatoid arthritis esetében használták, AP esetében a klinikai kép megítélésébe be kell vonni a DIP ízületeket is, ami azt jelenti, hogy az eredetileg használt 68 ízület helyett 78 ízülettel kell számolni [52,72,76].

4.5.3 DAS - Disease Activity Score

DAS a betegség aktivitásának szintjét és a kezelés hatására bekövetkező aktivitás változást méri. Ez a módszer eredetileg a RA aktivitásának megítélésre került kifejlesztésre, és RA esetében történt meg a validálás. Az eredeti módszer szerint a DAS pontszám a Ritchie ízületi index (Ritchie Articular Index), a duzzadt ízületek száma (Swollen Joint Count), a

vörösvértest-süllyedés (ESR) és az általános egészségi állapot (General Healthstate - VAS) súlyozott indexe. Értéke 0-6 közötti.

$$DAS=0,54 \times \sqrt{RAI} + 0,056 \times (SJC) + 0,33 \times (\text{Ln ESR}) + 0,0072 \times (GH)$$

A későbbi vizsgálatok eredményei alapján egyszerűsége törekedve- a DAS kiszámításának módszerét megváltoztatták. A Ritchie index és duzzadt ízületek száma helyett a fájdalmas és duzzadt ízületek száma került be a számításba, mégpedig 28 ízület figyelembevételével, ezekben azonban az alsó végtag ízületek nem szerepeltek.

$$DAS28=0,56 \times \sqrt{TJC28} + 0,28 \times \sqrt{SJC28} + 0,70 \times (\text{Ln ESR}) + 0,014 \times GH$$

A DAS pontszám alkalmazásának nagy előnye, hogy a többi kritériummal ellentétben, nemcsak a változás nagyságát méri, hanem a betegség aktivitásának a mértékét is megadja. A DAS változás nagysága szerint a betegek besorolhatóak a vizsgált kezelésre jól reagálók, közepesen reagálók és nem reagálók csoportjába [52,76].

4 táblázat A betegek besorolása a kezelésre hatására jelentkező DAS illetve DAS28 változás szerint

DAS javulás \ DAS beosztás	>1.2	0.6 – 1.2	<0.6
≤ 2.4	jó reagálás	<i>közepes reagálás</i>	nincs reagálás
2.4 – 3.7	<i>Közepes reagálás</i>	<i>közepes reagálás</i>	nincs reagálás
>3.7	<i>Közepes reagálás</i>	nincs reagálás	nincs reagálás
DAS28 javulás \ DAS28 beosztás	>1.2	0.6 – 1.2	≤ 0.6
≤ 3.2	jó reagálás	<i>közepes reagálás</i>	nincs reagálás
3.2 – 5.1	<i>Közepes reagálás</i>	<i>közepes reagálás</i>	nincs reagálás
>5.1	<i>Közepes reagálás</i>	nincs reagálás	nincs reagálás

4.5.4 HAQ – Health Assessment Questionnaire (egészségi állapot kérdőív)

A HAQ eredetileg az RA-s betegek funkcionális állapotának mérésére kifejlesztett módszer, amelynek validitását kellő adat támasztja alá. Arthritis psoriatica esetében jelenleg még nem áll rendelkezésre elegendő adat a validitás egyértelmű igazolására.

A HAQ egy 2 oldalas önkitöltős kérdőív, mely a mindennapi tevékenységek elvégzésének nehezítettségét vizsgálja 8 területen. A beteg egy 4 fokozatú skálán (0-3) adja meg kérdésenként a választ és figyelembe veszi a tevékenységekhez használt segédeszközök vagy más személyek segítségének igénybevételét. A kérdőív értékelése során mindegyik vizsgált dimenzióban a legsúlyosabb értéket kell figyelembe venni, ezeket összeadni és átlagolni. A HAQ értékartománya ennek megfelelően 0-3 közötti lehet. A HAQ kérdőívnek elkészült az a változata (HAQ-SK), amelyik a psoriasis bőrtüneteit is beleveszi az értékelésbe, azonban a módosított kérdőív alapján kapott eredmények nem térnek el az eredeti kérdőívvel kapott eredményektől, ami szerint mindkettő használható arthritis psoriaticában.

A HAQ pontszám használatakor a legfontosabb kérdés, mekkora pontszám változás jelez a beteg számára is érzékelhető javulást a klinikai állapotban (legkisebb klinikailag jelentős változás MICD). Rheumatoid arthritis esetében ez az érték 0,22, arthritis psoriaticában pedig 0,3-0,4.

A HAQ pontszám korrelál a betegség aktivitásának mértékével, az életminőséggel és a betegséghez kapcsolódó költségekkel is[72,52].

4.5.5 SF 36

A SF-36 kérdőív úgynevezett generikus (átalános) életminőség kérdőív, amely a betegek egészségi állapotát méri és bármely betegségben alkalmazható. Az életminőséget 149 kérdés alapján felmérő SIP (Sickness Impact Profile) kérdőív rövidített (36 kérdést tartalmazó) változata. Validálása AP-re megtörtént [23]. A jelen tanulmányban vizsgált 4 RCT közül 3-ban használták a kérdőívet.

4.5.6 PsAQoL kérdőív

A kérdőív kifejezetten az AP megbetegedésben kifejlesztett és validált életminőség kérdőív. 20 eldöntendő (igen/nem) kérdésre adott válaszok alapján méri az életminőséget. A végső pontszámot az igen válaszok száma határozza meg. A kérdések hat dimenzióban mérik az életminőséget [48]. A kérdőív magyarországi adaptációja is megtörtént [43].

4.5.7 PASI

A különböző psoriasis kezelések hatásosságát a klinikai vizsgálatok általában a Psoriatic Area and Severity Index (PASI) pontszámmal mérik. A PASI a psoriasis bőrtünetek súlyosságát és az érintett testfelszín nagyságát mérő súlyozott index-szám. A testfelszínt négy részre osztva (fej, törzs, alsó végtagok, felső végtagok) az egyes régiókban a psoriasis által érintett területek nagyságát egy 0-6-ig terjedő skálán méri. A psoriaticus plakkok vörösségét, vastagságát és pikkelyességét 0-4-ig terjedő skálával értékeli egyenként és régióként, majd ezeknek az összege adja a tünetek súlyosságát az egyes régiókban. Az egyes régiókhoz különböző súlyok tartoznak (lehetséges értékek: 5 táblázat). A súlyosságot és a terület nagyságát mérő számokat összeszorozva az egyes súlyokkal megkapjuk az egyes régiók érintettségét leíró számokat, amelyek összege adja a teljes testre vonatkozó értéket, a PASI-pontszámot. A PASI értéke 0-72 pont között változhat [15].

Habár a legtöbb klinikai vizsgálatban a PASI-pontszámot használják a hatásosság mérésére, értékét csökkenti, hogy a klinikai gyakorlatban kevésbé terjedt el. A PASI másik hátránya, hogy csak kevés vizsgálat történt a validitás igazolására. A PASI pontszám nagy előnye, hogy a klinikai állapotban bekövetkező változást nagyon jól tudja mutatni, ezért alkalmas a klinikai vizsgálatok végpontjának. Ezért a vizsgálatokban a PASI pontszám 75%-os javulása (PASI75) szerepel mint végpont, ugyanis ez az a változás, amely a számottevő klinikai állapot javulásával jár[12].

5 táblázat: A PASI index kiszámítása és lehetséges értékei

Index-számítás lépései	Fej	Törzs	Alsó végtagok	Felső végtagok
vörösség	0-4	0-4	0-4	0-4
vastagság	0-4	0-4	0-4	0-4
érdesség	0-4	0-4	0-4	0-4
összesen (1-3)	0-12	0-12	0-12	0-12
terület nagysága	0-6	0-6	0-6	0-6
súly	0,1	0,3	0,4	0,2
rész-index 4×5×6	0-7,2	0-21,6	0-28,8	0-14,4

4.5.8 Radiológiai jelek

Habár korábban az AP-t enyhe lefolyású reumatológiai kórképnek tartották, mára bebizonyosodott, hogy a betegség súlyos lefolyású is lehet, jelentős ízületi károsodással. Az ízületi károsodás mértékét legjobban képalkotó eljárásokkal lehet megítélni. A betegséget kísérő és radiológiailag kimutatható tünetek: ízületi erózió, ízületi rés beszűkülése, csontproliferáció, periostitis, osteolysis, „ceruza a csészében” tünet („pencil in cup”), ankylosis, sarkantyú jel („spur formation”), spondylitis. Az ízületi erózió leggyakrabban a distalis interphalangealis ízületekben jelentkezik (általában aszimmetrikusan és egy ujj összes ízületét érintve), ez a radiológiai tünet az AP szenzitív és specifikus diagnosztikai kritériuma. Egyéb specifikus radiológiai jelei is vannak a betegségnek, de ezek specificitása nagyon alacsony. A DIP ízületek mellett a csukló, a láb, a boka, a térd, és a váll ízületei lehetnek leginkább érintve a betegségben. [60].

A radiológiai jelek pontos értékelésének fontos szerepe lehet a betegség progressziójának megítélésében AP-ben is, ugyanis RA esetében kimutatták, hogy a radiológiai jelek súlyossága és a betegség progressziója között szoros kapcsolat van. A radiológiai jelek értékelésére többféle pontrendszer dolgoztak ki, amelyek általában a perifériális ízületek értékelésén alapulnak.[77]

Módosított Steinbocker pontszám: minden egyes perifériális ízület eróziójának mértékét ítéli meg egy 0-4-es skálán. A kéz 28 és a láb 12 ízületét értékeli a módszer, a maximális pontszám tehát 160 lehet. A módszer szenzitivitása arthritis psoriaticában bizonyított [63].

Sharp módszer (Total Sharp Score TTS): a módszer szerint az erózió mértékét és az ízületi rés beszűkülését külön-külön kell megítélni minden vizsgált ízület esetében. A módszer szerint a kéz és a láb ízületei kerülnek értékelésre. Az eróziót 0-5-ig terjedő skálán mérik, a maximális pontszám 210 a kezek és 60 a lábak esetében. Az ízületi rés beszűkülését 0-4-ig terjedő skálán mérik, a maximális pontszám 160 a kezek és 40 a lábak esetében. Az erózió és az ízületi rés beszűkülése mellett még más radiológiai jeleket is értékelésre kerülnek (0-3 vagy 0-4 skálán): phalanxok periostitise, juxta-articularis periostitis, csukló periostitise, vattaszerű, bolyhos resorptio. [68]

Sharp-van der Heijde módszer: a Sharp módszer módosított változata. Ugyanazok az ízületek kerülnek értékelésre mind az erózió mind az ízületi rés beszűkülése esetében, 20 ízület a kézen és 6 a lábon. Az eróziót 0-5-ig értékeli a kézen és 0-10-ig a lábon. Az ízületi rés beszűkülése 0-5-ig terjedő skálán kerül megítélésre. A reumatológiai gyakorlatban világszerte ez a legelfogadottabb radiológiai értékelő módszer, a magyar módszertani levél is ezt ajánlja elsősorban.

Psoriatic Arthritis Rating Score (PARS): A kéz és a láb 40 ízülete kerül értékelésre a módszer szerint. Minden ízület két szempont szerint kerül értékelésre: az ízületi felszín pusztulása 0-5-ig terjedő skálán, a csont-proliferáció 0-4-ig terjedő skálán. A maximális pontszám 360. A két tényező egymástól függetlenül jelzi az ízületi tünetek súlyosságát, tehát ezek mérése külön-külön szignifikánsan több információt ad, mint csak az egyik tényező mérése. Azonban a módszer alkalmazhatóságáról más radiológiai indexekhez képest még kevés adat áll rendelkezésre [77].

5 Terápia

Az AP kezelésében használt szereket három nagy csoportra lehet osztani:

- a tüneti szerek csoportjára, ahová a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) és szteroidok tartoznak,
- bázisterápiás készítmények, DMARD-ok tartoznak a második csoportba,
- a harmadik csoportba a biológiai szerek tartoznak.

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

A DMARD-ok többségének hatásosságáról nem áll rendelkezésre jó minőségű tudományos bizonyíték. Csak a MTX, sulfasalazin és leflunomid esetében készült jó minőségű RCT. A MTX csak vénásan adagolva és nagy dózisban hatásos, a sulfasalazin és leflunomid csak minimális különbséget mutat a placebohoz hasonlítva. A biológiai szerek – infliximab, etanercept, adalimumab – hatásosságát jó minőségű RCT-k igazolják, placebohoz képest jelentős javulást eredményez alkalmazásuk.

5.1 Tüneti szerek

5.1.1 NSAID

A NSAID-eket széles körben alkalmazzák az AP kezelésében. Fontos, hogy ezek a készítmények csak tüneti kezelést nyújtanak, vagyis a fájdalom és a betegség aktivitás csökkentése révén javítják a betegek általános állapotát, a betegség progresszióját azonban nem befolyásolják. Kontrollált klinikai vizsgálatok csak korlátozott mértékben bizonyítják hatásosságukat, placeboval szemben a fájdalom és a duzzadt ízületek számának csökkentésében hatékonyabbak. Nincs hatásuk a bőrtünetekre, sőt még ronthatják is azokat. A bőrjelenségek fellángolásáért bármely NSAID felelős lehet, de leggyakrabban a

phenylbutasonum származékok és az ibuprofenum váltják ki a tünetek fokozódását. [57, 17,34]

5.1.2 Szteroid gyulladáscsökkentők

A szteroidok használata az AP kezelésében többnyire mellékes szerepet játszik. Általában akkor alkalmazzák lokálisan, amikor egy-egy nagy ízület folyamatosan aktív gyulladásos állapotban van. Szisztémás szteroidokat lehetőség szerint nem alkalmaznak, mert fenn áll annak a veszélye, hogy elhagyáskor a bőrtünetek fokozódnak. Kivételek is lehetnek: magas aktivitással zajló AP, amely mellékhatások, hatástalanság, non-compliance miatt egyéb szerekkel nem tartható egyensúlyban.

5.2 DMARDok

A következőkben a DMARD-okra (MTX, arany, cyclosporin A, malária ellenes szerek, retinoidok, sulfasalazin, leflunomid, azathioprin és colchicin) vonatkozó tudományos bizonyítékok kerülnek összefoglalásra. Jelenleg a DMARD-ok esetében vagy nem rendelkezünk jó minőségű tudományos bizonyítékokkal, vagy az eredmények csak minimális különbséget mutatnak placebóhoz képest.

5.2.1 Methotrexat

A szájon át adott MTX - a RA-ban tapasztalt kedvező hatása miatt - az AP terápiájában jelenleg leggyakrabban alkalmazott hatóanyag. A fenti alkalmazási formának hatásosságára azonban AP-ben nem áll rendelkezésre megfelelő vizsgálatokkal alátámasztott bizonyíték.

A szakirodalom szerint két, kis betegszámú (n=21 és n=37) [Black 1964, Willkens 1984] RCT vizsgálta a MTX-t hatásosságát AP-ban. Black (1964) a vénásan adott MTX (1-3 mg/ttkg 3 adagra osztva, tíz napos intervallumban) hatásosságát vizsgálta, és hasonlította placebóhoz 3 hónapon keresztül. Az ízületi fájdalom, a bőrtünetek és a vörösvértest süllyedés szignifikáns javulása volt megfigyelhető a placebo csoporthoz képest.

Willkens (1984) a szájon át adott MTX (2,5 vagy 5 mg MTX, 12 óránként, 3 egymást követő dózisban hetente) hatásosságát vizsgálta. A MTX szignifikánsan kedvezőbb hatást a

placebóhoz képest csak a kezelőorvos véleménye az arthritis aktivitásáról és a bőrelváltozások területének mérete esetében mutatott. A vizsgálat eredményeinek felhasználhatóságát rontja, hogy az egyik terápia ágban a betegek kevesebb MTX-t (7,5 mg/hét) kaptak, mint a jelenlegi gyakorlatban használatos dózis. Másrészt a vizsgálatba bevont betegek száma kevesebb lett, mint amennyi szükséges lett volna a megfelelő erejű statisztikai próbák elvégzéséhez.

5.2.2 Arany

Az arany alkalmazásának kedvező hatásai lehetnek AP-ban, azonban a toxicitása miatt kizorul a terápia gyakorlatból. Egy 238 fő bevonásával végzett RCT szerint a 6mg/nap szájon át adott arannyal (auranofin) kezelt betegek általános állapota (kezelőorvos megítélése szerint) kismértékű, de szignifikáns javulást mutatott a placebo csoporthoz képest, azonban a duzzadt és fájdalmas ízületek számában nem volt eltérés a két csoport között [5]. Több kontrollálatlan tanulmány készült vénásan adott arany alkalmazásáról AP-ban, amelyekben beszámolnak az ízületi tünetek javulásáról. Magyarországi retrospektív vizsgálat szerint – amelyben 270 beteg adatait tekintették át– a betegek 68% értékelte hatásosnak az aranykészítmény (aurothiomalát) kezelést, a psoriasis exacerbatiója nem volt tapasztalható olyan mértékben, amely kontraindikálta volna a kezelést [35].

MTX-tal összehasonlítva: a MTX-tal kezelt betegek 9-szer gyakrabban javulnak a kezelésre, és 5-ször ritkábban kell abbahagyni a kezelést, mint arany alkalmazása esetében [57].

5.2.3 Cyclosporin A

Három RCT-ben vizsgálták a cyclosporin A hatásosságát AP-ban. Két vizsgálatban bázisterápiás készítményekkel vagy tüneti szerekkel, egy vizsgálatban placebóval került összehasonlításra. Tüneti szerekkel és bázisterápiás készítményekkel összehasonlítva hasonló hatásosságot és gyakoribb mellékhatásokat tapasztaltak Placebóval összehasonlítva a cyclosporin A javította az ízületi és a bőrtüneteket, azonban a fájdalom és a funkcionális állapot (HAQ pontszám) tekintetében nem volt különbség.

Egy RCT-ben (n=99) a cyclosporin A-t (3 mg/ttkg/nap) sulfasalazinnal (2 mg/nap) és NSAID és/vagy prednisolon-nal hasonlították össze [66]. A cyclosporin A szignifikánsan

hatékonyabban csökkentette a fájdalmat a másik két csoporthoz képest. A vizsgálat elsődleges végpontjának (ACR kritérium) elérésében azonban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Másik RCT-ben [71] (n=35) methotrexat-hoz (2,5-5 mg MTX, 12 óránként, 3 egymást követő dózisban hetente) hasonlították a cyclosporin A-t (3 mg/ttkg/nap). Mindkét csoportban javultak az ízületi tünetek, azonban a cyclosporin A csoportban nagyobb azoknak a száma, akik mellékhatás miatt a kezelés elhagyására kényszerültek. A harmadik RCT-ben [13] (n=72) a methotrexát kezelésre nem javuló betegeket vizsgáltak, akik cyclosporin A-t (3 mg/ttkg/nap) vagy placebót kaptak. A duzzadt ízületek száma, CRP és a PASI szignifikáns javulást mutatott a placebo csoporthoz képest, azonban a fájdalom megítélésében és a funkcionális (HAQ pontszám) állapotban nem volt különbség a két csoport között.

5.2.4 Malária ellenes szerek

A chloroquin és a hydroxychloroquin kedvező hatását kontrollálatlan vizsgálatokban leírták. Előfordulhatnak mellékhatások, amelyek súlyos bőrtüneteket okozhatnak, ezért használatuk a betegség kezelésében nem gyakori. Meg kell jegyezni, hogy a bőrtünetek fellángolásának nagyarányú előfordulását a korai, kis betegszámú vizsgálatokban írták le, ahol quinacrin-t használtak. Megfelelő RCT nélkül nem lehet megítélni a hatásosságot és a mellékhatás profilt [57,17].

5.2.5 Retinoidok

A retinol sav származékát az etretinat egy RCT-ben ibuprofen-nel kerül összehasonlításra, és hatásosabban csökkentette a klinikai tüneteket. 2 kontrollálatlan vizsgálatban is kedvező hatásokat írnak az etretinat alkalmazásáról AP-ban. Az etretinat-ról sincsenek megfelelő adatok, amelyek alapján meg lehetne ítélni hatásosságát [57].

5.2.6 Sulfasalazin

A sulfasalazin-t vizsgálták a legtöbb (6) RCT-ben a DMARD-ok közül. Ezeket összefoglalva: vagy a vizsgálat volt rosszul megtervezve (alacsony betegszám, nem megfelelő végpontok) vagy az eredmények csak kis mértékű különbséget mutattak a placebo csoporthoz képest (6 táblázat). A sulfasalazin az adatok alapján csak kis mértékben hatásos az AP kezelésében

6 táblázat A sulfasalazin RCT-k összefoglalása AP-ban

RCT	N	Alkalmazott dózis	Hatásosság placebohoz viszonyítva	Egyéb
Farr 1990	30	3 mg/nap	beteg megítélése kedvezőbb az általános állapotáról	26%-os lemorzsolódás
Fraser 1993	39	3 mg/nap	ízületi-index kedvezőbb	43%-os lemorzsolódás
Gupta 1995	24	3 mg/nap	beteg megítélése kedvezőbb az általános állapotáról	kis vizsgálat
Dougados 1995	136	3 mg/nap	hatásosabb minden végpont esetében	kis mértékű különbség
Clegg 1996	134	2 mg/nap	PsARC kritérium: sulfasalazin 62,3%, placebo 47,7%	kis mértékű különbség
Combe 1996	120	2 mg/nap	csak a fájdalom mértéke kisebb a beteg megítélése szerint	más végpontban nincs különbség

forrás: [11,14,20,9,8,7]

5.2.7 Leflunomid

Több kontrollálatlan klinikai vizsgálat igazolta hatásosságát AP-ban. A kedvező eredmények után RCT vizsgálatban is bizonyították hatásosságát placebohoz képest [29]. A 190 beteg

bevonásával zajló vizsgálat eredményei alapján a leflunomid (20 mg/nap) hatásos a betegség kezelésében a placebohoz képest. Mind a PsARC, ACR és HAQ végpontok esetében a leflunomid esetében a betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el javulást, mint placebo esetében. A vizsgálat elsődleges végpontja a PsARC kritérium elérése volt a 24. héten, a leflunomid csoportban a betegek 59%-a, a placebo csoportban a 30%-a teljesítette a kritériumot. A másodlagos végpontok közül az ACR20, a PASI 75 és az életminőség esetében mutatkozott szignifikáns különbség a placebo csoporthoz képest (eredmények részletesen 14. táblázat). A mellékhatások előfordulása is magasabb volt a leflunomid csoportban, mint a placebo csoportban.

A 14. táblázatban az is látható, hogy az infliximabhoz és az etanercepthez képest sokkal kisebb a különbség a leflunomid és a placebo között az egyes paramétereknél. A betegek funkcionális állapotát jelző HAQ pontszám leflunomid kezelés hatására 1,1 pontról 0,9-re javul, még infliximab adásakor 1,1 pontról 0,7-re. A klinikailag jelentős javulás AP-ban 0,3-0,4 HAQ pontszámot jelent, vagyis a leflunomid esetében a funkcionális állapot javulása klinikailag nem jelentős.[58].

5.2.8 Azathioprin és mercaptopurin

A psoriasis és az AP kezelésében használt purin-analóg készítmények. Kis betegszámú és kontrollálatlan vizsgálatokban írtak le AP-ban kedvező hatásukat, azonban toxicitásuk miatt használatuk csak szoros követés mellett ajánlott. Hatásosságuk megítélésére nem áll rendelkezésre megfelelő tudományos bizonyítékot szolgáltató vizsgálat [57].

5.2.9 Colchicin

A colchicin a neutrofil chemotaxisba beavatkozva gyengíti a gyulladási választ. Két kis-betegszámú RCT vizsgálta a colchicin hatásosságát. Seideman [67] (n=15) a colchicint placebóval hasonlította össze. Az ízületi tünetek javulása szignifikánsan nagyobb arányban történt a colchicin kezelés, mint placebo hatására, és az orvos általános megítélése a betegségről is kedvezőbb volt a colchicin csoportban. A másik vizsgálatban [47] nem mutatkozott szignifikáns különbség a colchicin (0,6-1,8 mg/nap) és a placebo csoport között sem az elsődleges, sem a másodlagos végpontok esetében.

5.3 *DMARD-ok összehasonlítása*

A Cochrane Collaboration reumatológiai munkacsoportja összehasonlította a DMARD-ok (sulfasalazin, auranofin, etretinate, fumaric acid, arany im. injekció, azathioprin, efamol marine és methotrexat) hatásosságát AP-ben. 20 RCT adatait elemezték, amelyekben 1022 beteg adatai kerültek feldolgozásra [28]. A közölt RCT-k alapján csak a vénásan adott és nagy dózisú (1-3 mg/ttkg) MTX és a sulfasalazin alkalmazásának hatásossága kellően alátámasztott. Az azathioprin, etretinat, orális alacsony dózisú MTX és a colchicine alkalmazása hatásos lehet, azonban a rendelkezésre álló adatok ezt nem kellően bizonyítják, ezért ezekben az esetekben további RCT-kre lenne szükség a hatásosság bizonyításához. A Cochrane tanulmány nem vizsgálja a leflunomidot, de ebben az esetben is elmondhatjuk, hogy alkalmazásának hatásossága AP-ban kellően bizonyított.

Összefoglalva: AP-ban a hagyományos kezelések közül a hatásosságot megfelelő bizonyítékokkal a MTX, sulfasalazin és a leflunomid esetében igazolták. A MTX hatásossága csak vénás adagolás és nagy dózis esetén bizonyított, azonban a jelenlegi terápiás gyakorlatban a szájon át adott kis dózist alkalmazzák. A sulfasalazin és a leflunomid csak kis mértékben hatásosabb mint a placebo, a funkcionális állapotban bekövetkező változás nem éri el a klinikailag jelentős javulás szintjét.

7 táblázat A hagyományos bázisterápiák hatásosságának bizonyítottsága AP-ban

DMARD	RCT száma	Az RCT-kbe bevont betegek száma	Hatásosság
Methotrexat	2	58	nagy dózisu, parenterális MTX hatásossága bizonyított
Arany	1	238	Kérdéses, nem áll rendelkezésre megfelelő adat
Sulphasalazin	6	698	Bizonyított, csak kis mértékű különbség placebóhoz képest
Leflunomid	1	95	Bizonyított, csak kis mértékű különbség placebóhoz képest
Azathioprin	0	0	Kérdéses, nem áll rendelkezésre megfelelő adat
Cyclosporin	1	99	Kérdéses, nem áll rendelkezésre megfelelő adat
Colchicin	2	42	Kérdéses, nem áll rendelkezésre megfelelő adat
Maláriaellenes szerek	0	0	Kérdéses, nem áll rendelkezésre megfelelő adat

5.4 Biológiai szerek

A biológiai terápiák a géntechnológiának köszönhetően állnak rendelkezésre a gyógyításban, az első közlemények a 1990-es évek második felében jelentek meg az új – infliximab és etanercept - hatóanyagokról. A biológiai szerek, olyan monoclonalis és polyclonalis antitestek, melyek a gyulladásos folyamatban jelentős szerepet játszó proinflammációs citokinek (gyulladás folyamatát erősítő vagy gátló, ennek megfelelően mértékét és időtartamát meghatározó anyagok) befolyásolása révén hatnak. Főbb csoportjaik: egy adott

sejttípus elleni monoklonális antitestek, egy adott sejtet gátló egyéb eljárások, citokin-elleni monoklonális antitestek, citokineket gátló szolubilis receptorok, antiinflammációs és szabályozó citokinek, „irányított lövedékek” (toxinnal kombinált monoklonális antitest), más célpontok ellen irányuló antitestek.

Jelenleg az ebbe a csoportba tartozó hatóanyagok közül az infliximab, az etanercept és az adalimumab⁴ – alkalmazása elfogadott AP-ban, azonban várhatóan újabb készítmények is bekerülnek a kezelésben használt szerek közé, hiszen a felsoroltak a reumatoid arthritis kezeléséből „kerültek át” az AP kezelésébe. A biológiai terápiák alkalmazásnak irányelvét az 1. ábrán (Brit Reumatológia Társaság) és a 10. fejezetben (Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium módszertani levele) ismertetjük. Jelenleg mindhárom felsorolt biológiai szer esetében rendelkezésre állnak a kezelés hatásosságát AP-ban igazoló, jól kivitelezett RCT eredményein alapuló bizonyítékok. Adalimumab esetében az előzetes eredményeket közlő abstract jelent meg, illetve az eredményeket a 2005. EULAR Kongresszuson ismertették (ADEPT tanulmány).[50,31]

⁴ Az adalimumab (Humira) 2005.09.19-én az alkalmazási előírat szerint AP-ben nem alkalmazható.
www.pharmindex.hu

8. táblázat: Biológiai szerek alkalmazhatósága különböző indikációkban Magyarországon⁵

Biológiai terápia	Psoriasis	Arthritis psoriatica	Juvenilis idiopathiás arthritis	Rheumatoid arthritis	Spondylitis ankylopoetica	Crohn- betegség
infiximab (Remicade)	-	X	-	X	X	X
etanercept (Enbrel)	X	X	X	X	X	
adalimumab (Humira)	-	-	-	X	-	-
alefacept (Amevive)	-	-	-	-	-	-
efalizumab (Raptiva)	-	-	-	-	-	-

5.4.1 Infliximab

Az infliximab egy géntechnológiai eljárásokkal előállított kimér (egér/humán) TNF- α monoklonális antitest, mely az RA patogenezisében kulcsszerepet játszó TNF- α solubilis és transzmembrán formájához nagy affinitással kötődik, ezáltal semlegesíti a hatását – azaz nagy affinitással kötődik a TNF- α -hoz, meggátolva a TNF- α és receptora közötti interakciókat és az erre bekövetkező gyulladást. (A biológiai szerek között a citokin-elleni mononukleáris antitestekhez sorolható.)

Az infliximab hatásosságát AP-ban 2 RCT adatai támasztják alá. Az IMPACT 1 vizsgálat 104 beteg bevonásával és az IMPACT 2 vizsgálat 200 beteg bevonásával. Az infliximab

⁵ Alkalmazási előirat javallatai alapján. forrás: www.pharmindex.hu 2005.09.12-én.

szignifikánsan javítja mind az ízületi, mind a bőrtüneteket AP-ban. A vizsgálatok eredményeit későbbi fejezetben részletesen bemutatjuk.

5.4.2 Etanercept

Az etanercept volt az első TNF- α inhibitor, az első biológiai hatású RA terápiás szer (1998). Az etanercept egy genetikusan módosított dimerizált protein, amely egy TNF receptorból és egy IgG1:Fc részből áll. Hatásmechanizmusában nagyon hasonló az előző pontban említett infliximabhoz. (A biológiai szerek között a citokineket gátló szolubilis receptor csoportba sorolható.)

Jelenleg 2 RCT adatai bizonyítják hatásosságát AP-ban: Mease 2000 (60 beteg) és Mease 2005 (205 beteg). A vizsgálatok alapján az etanercept javítja az ízületi és bőrtüneteket AP-ban. A vizsgálatok eredményeit későbbi fejezetben részletesen bemutatjuk.

5.4.3 Adalimumab

Az adalimumab az első teljesen humán anti-TNF monoklonális antitest, a reumatoid arthritis és az AP (magyarországi bevezetés várható) terápiájában egyaránt alkalmazzák. Szokásos adagolása: kéthetente 40 mg szubkután.

Nyílt vizsgálatban, 15 beteg bevonásával az adalimumab kedvező hatását írták le AP-ban a betegség ízületi és bőrtüneteiben [64]. Az életminőség javulását is megfigyelték. A kedvező eredmények nyomán egy nagy betegszámú (313 beteg) RCT-t indítottak, (ADEPT study). A vizsgálat az adalimumab hatásosságát igazolta AP-ban is. A vizsgálat eredményeit későbbi fejezetben részletesen bemutatjuk. [50,51].

5.4.4 Onercept

Az onercept humán rekombináns p55 TNF-kötő fehérje. Adagolása: 50 mg vagy 100 mg szubkután hetente 3 alkalommal. Kedvező eredmények közöltek alkalmazásáról AP-ban. II. fázisú klinikai vizsgálat (126 beteg bevonásával) eredményei: az onercept csoport betegeinek

86% érte el a PsARC-t és 67% érte el a ACR20 kritériumot, szemben a placebo csoport hasonló 45% és 31% értékeivel. További vizsgálatok elvégzését tervezi a kutatócsoport [49].

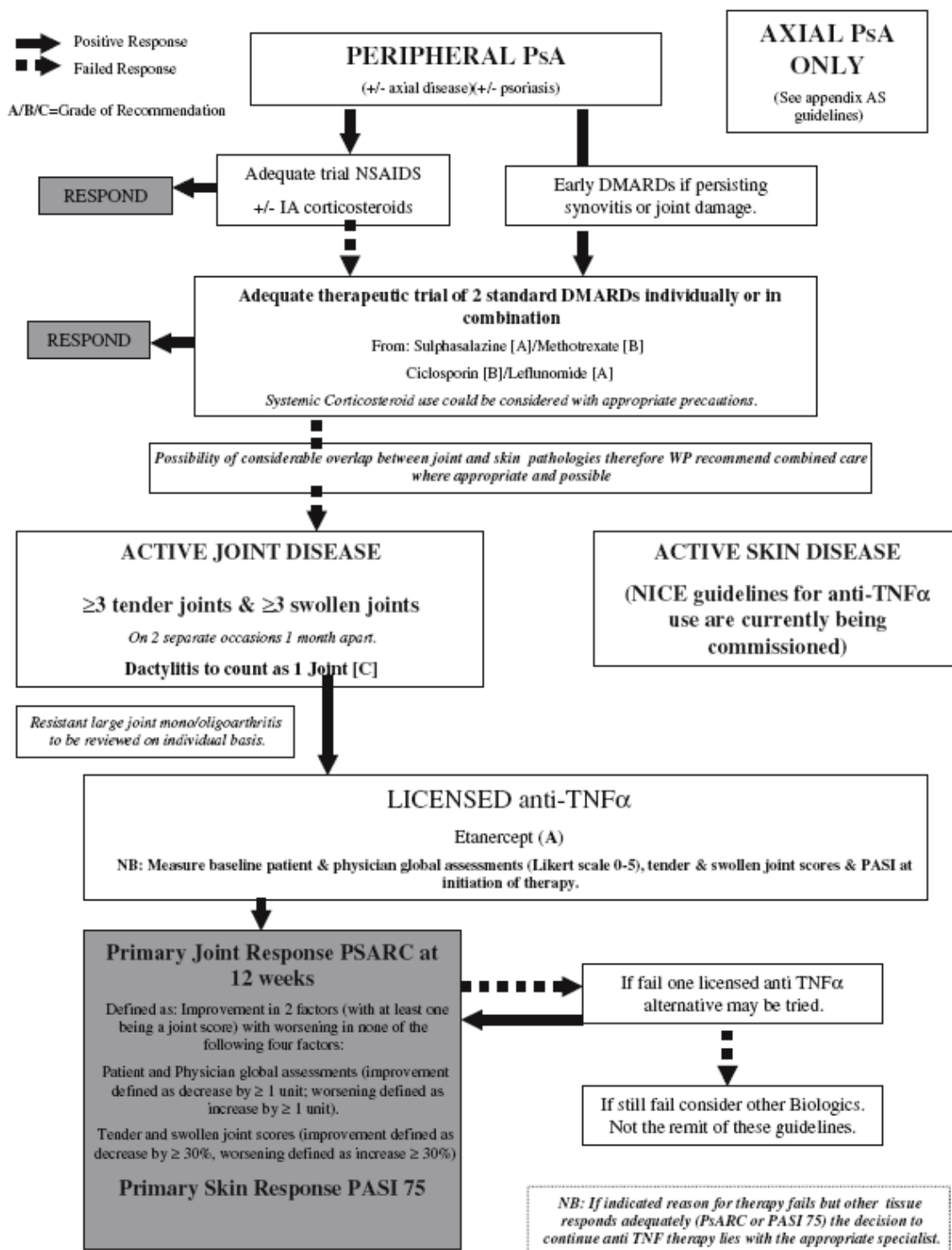
5.4.5 Alefacept

Az anti-TNF szerek használatán kívül más hatásmechanizmusú biológiai készítmények is helyet kaphatnak AP terápiájában. Az alefacept a T sejtek aktivitását gátolja. Egy kis betegszámú, kontrollálatlan vizsgálat szerint az alefacept csökkenti a DAS értéket, a duzzadt és fájdalmas ízületek számát, illetve a synoviumban megfigyelték a lymphocyták számának csökkenését. az eredmények megerősítik azt a feltételezést, hogy a T sejteknek fontos szerepe van az ízületi gyulladás kialakulásában [39].

5.4.6 Efalizumab

Az efalizumab monoklonális IgG₁ antitest, amely a T-sejtek felszínéhez kötődve megakadályozza a kapcsolódást az antigén-prezentáló sejtekkel, és így csökkenti a T-sejt aktivitást. Az efalizumab az egyetlen hatóanyag, amely jelenleg alkalmazható a psoriasis kezelésre hazánkban. Érdekes, hogy a psoriasis kezelésében jelentkező kedvező terápiás hatások ellenére, AP kezelésében nincsenek kedvező adatok. Egy RCT-ben, amely 107 AP-ban szenvedő beteg bevonásával zajlott, nem volt szignifikáns különbség az efalizumab és a placebo csoport között.[50]

1. ábra A biológiai terápiák alkalmazásának irányelve a Brit Reumatológiai Társaság irányelve szerint [81]



6 Módszer

A tanulmány célja az infliximab és a biológiai terápiák hatásosságának értékelése AP-ban, és átfogó képet adni a jelenleg elérhető, jó minőségű, randomizált, kettősvak klinikai vizsgálatok eredményeiről. További cél a biológiai terápiák és az AP kezelésében jelenleg széles körben alkalmazott DMARD-ok hatásosságának összehasonlítása.

Az irodalom-kutatás során célunk az volt, hogy megkeressük az összes RCT-t, amelyek az infliximab és más biológiai terápiák hatásosságát vizsgálják AP-ban.

6.1 Keresési stratégia

A keresést 2005 július 31-én zártuk le.

A keresés során átkutatott adatbázisok:

1. Cochrane Central Register of Controlled Trials
2. OVID Medline
3. EMBASE
4. PubMed
5. EISZ
6. Health Economic Evaluation Database
7. National Horizon Scanning Center
8. NICE
9. INAHTA
10. CRD
11. DARE - Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
12. NSH Economic Evaluation Database
13. Health Technology Assessment Database
14. Magyar Orvosi Bibliográfia

A keresés során alkalmazott keresési stratégia RCT-k esetében:

1. Randomized Controlled Trial[ptyp]
2. "humans"[MeSH Terms]
3. English[Lang]
4. 1 ÉS 2 ÉS 3
5. "arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] VAGY psoriatic arthritis[Text Word])
6. "infliximab"[Substance Name] VAGY infliximab[Text Word])
7. "TNFR-Fc fusion protein"[Substance Name] VAGY etanercept[Text Word] "
8. "adalimumab"[Substance Name] vagy adalimumab[Text Word])
9. 6 és 7 és 8
10. 4 és 5 és 9

Keresési stratégia az arthritis psoriatica klinikai képe, epidemiológiája, mércéi és terápiás lehetőségeiről:

1. Review [ptyp]
2. "humans"[MeSH Terms]
3. English[Lang]
4. 1 ÉS 2 ÉS 3
5. "arthritis, psoriatic"[MeSH Terms] VAGY psoriatic arthritis[Text Word])
6. "2004/01/01"[PDAT] : "2005/07/31"[PDAT]
7. epidemiology"[Subheading] VAGY "epidemiology"[MeSH Terms] VAGY epidemiology[Text Word]
8. "therapy"[Subheading] VAGY ("therapeutics"[TIAB] NOT Medline[SB]) VAGY "therapeutics"[MeSH Terms] VAGY therapy[Text Word]
9. assessment[All Fields]
10. "radiology"[MeSH Terms] VAGY ("radiography"[TIAB] VAGY Medline[SB]) VAGY "radiography"[MeSH Terms] VAGY radiology[Text Word]
11. VAGY 5-10
12. 4 és 11

A keresés során a fontosabb reumatológiai folyóiratok weboldalát folyamatosan figyelemmel kísértük, ezért az irodalom kutatás lezárását követő dátummal publikált cikk is hivatkozásra került. A figyelt folyóiratok:

1. Ann. Rheum. Dis.
2. Arthritis. Rheum.
3. Br. J. Rheumatol.
4. Curr. Opin. Rheumatol.
5. Rheumatology

6.2 A vizsgálatok értékelése

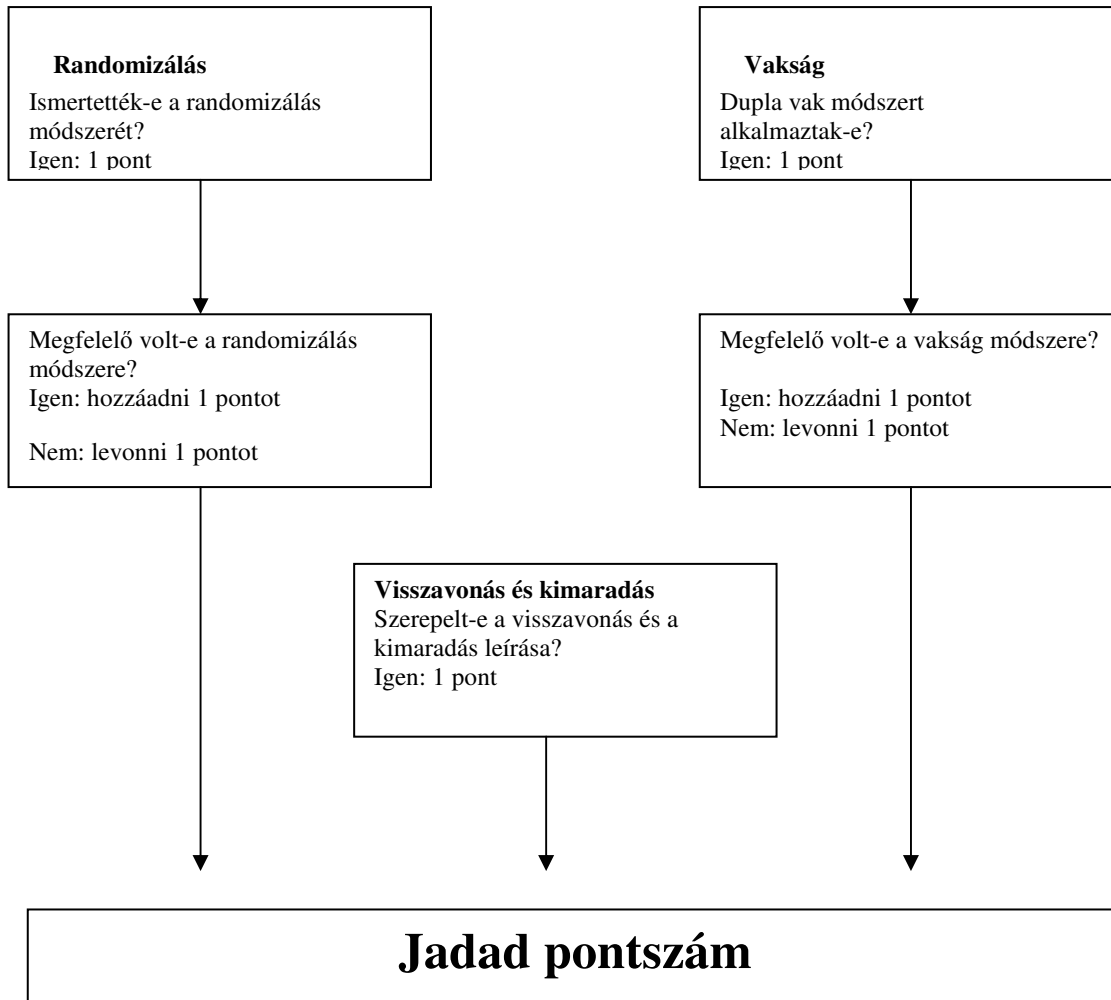
A keresés során fellelt tanulmányok metodológiai jellemzőit aszerint értékeltük, hogy a következőkben felsoroltak leírása megtalálható-e a tanulmányban vagy sem: randomizálás, a randomizálás alkalmassága, vakság, a vakság alkalmassága, visszavonás és kimaradás, valamint a betegek titkos besorolásának módja. Ezen pontok mindegyike, vagy önmagában, vagy egy mérceként, egyfajta indikátorként került értékelésre a metodológiai minőség kapcsán. Mindenegyik tanulmány esetében megállapítottunk egy általános minőségi értéket, amely a Jadad [79] által kifejlesztett módszeren alapul. Ez a módszer pontokkal értékeli, melyeket specifikus metodológiai paraméterek leírása alapján ítél meg [2. ábra]. A tanulmányok egy-egy pontot kapnak a randomizálás, a vakság, a visszavonás és a kimaradás ismertetéséért. További egy-egy pont jár, ha a randomizálás és a vakság vizsgálatban alkalmazott módszere megfelelő. Ha valamelyik szempont szerint a vizsgálat nem megfelelő, akkor a kapott pontszám -1. Az elérhető maximális pontszám 5. A legalább három pontot elérő tanulmányok kiváló minősítést kaptak.

Az infliximabra és az etanerceptre vonatkozó RCT-k (Mease 2000, Mease 2004, Antoni 2004, Antoni 2005) mindegyike megfelel az RCT vizsgálatokkal szemben támasztott minőségi követelményeknek – mind a négy tanulmány Jadad értékelés szerint kiváló minősítésű.

9. táblázat: A 4 RCT értékelése Jadad szerint

Publikációk	módszer ismertetése			módszer megfelelősége		Összesen
	randomizálás	vakság	visszavonás és kimaradás	randomizálás	vakság	
Mease et al. 2000	1	1	1	1	1	5
Mease et al. 2004	1	1	1	1	1	5
IMPACT 1	1	1	1	1	1	5
IMPACT 2	1	1	1	1	1	5

2. ábra Jadad pontszám kalkulálása



7 Randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT); az arthritis psoriatica biológiai terápiája

Az irodalom áttekintése során 5 randomizált kontrollált vizsgálatot találtunk. Ebből kettő az etanerceptet (Mease 2000, Mease 2004), kettő pedig az infliximabot (Antoni 2005a, Antoni 2005b) egy az adalimumabot (Mease 2005) vizsgálta. Más biológiai hatóanyaggal az irodalomkutatás lezárásig (2005. július 31.) nem került közlésre RCT arthritis psoriaticában. Az adalimumab vizsgálat eredményei csak absztraktban illetve előadásban kerültek közlésre, ezek előzetes adatok az ADEPT tanulmányból.

Mind a négy publikált RCT (Mease 2000, Mease 2004, Antoni 2004, Antoni 2005) megfelel az RCT vizsgálatokkal szemben támasztott minőségi követelményeknek – mind a négy tanulmány Jadad értékelés szerint kiváló minősítésű [9. táblázat].

7.1 Etanercept

7.1.1 Mease et al. 2000

A vizsgálatban 60 beteg vett részt (10. táblázat), 30 az etanercept csoportban és 30 a placebo csoportban. 18 és 70 év közötti betegek kerültek beválogatásra, akiknél fennállt az aktív arthritis psoriatica.

A beválogatás (és kizárás) kritériumai a következők voltak:

- duzzadt ízületek száma > 3
- érzékeny ízületek száma > 3
- elégtelen válasz a NSAID terápiára
- MTX \leq 25 mg/hét
- más DMARD szedése nem megengedett
- prednisolon \leq 10 mg/nap
- fennálló nem psoriasisos bőrtünet kizáró ok

- retinoidok és fototerápia alkalmazása nem megengedett
- májenzimek szintje kevesebb, mint a normál érték kétszerese
- hemoglobin > 85 g/L
- kreatinin < 152,4 mmol/L

A terápiás csoportban a betegek 25 mg etanercept-et (Enbrel) kaptak subcutan hetente 2 alkalommal 12 héten keresztül.

A vizsgálat elsődleges végpontja a PsARC-nak való megfelelés volt a 12. héten, vagyis azoknak a betegek esetében tekintették hatásosnak a kezelést, akik teljesítették a kritériumokat. Másodlagos végpont volt a vizsgálatban az ACR 20 kritériumnak való megfelelés a 12. héten. A kutatásban vizsgálták még az ACR 50 és 70 kritériumot és a HAQ pontszámot is (eredmények részletesen: 14. táblázat).

Az etanercept csoportban a betegek 87%-a felelt meg az elsődleges végpont feltételének a PsARC-nak, még a placebo csoport 23%-a. Az ACR kritériumokat elérő betegek aránya is szignifikánsan magasabb volt az etanercept csoportban **[54]**.

10. táblázat: A 2 etanercept RCT általános adatainak összehasonlítása (0. hét)

Általános jellemzők				
	Mease et al. 2000		Mease et al. 2004	
	etanercept	placebo	Etanercept	placebo
N	30	30	101	104
Nők (%)	14,1 (47)	12 (40)	43,4 (43)	57,2 (55)
Életkor átlag (év)	46	43,5	47,6	46,3
AP fennállása (év)	9	9,5	9	9,2
Psoriasis fennállása (év)	19	17,5	18,3	19,7
Duzzadt ízületek száma (0-66)	14	14,7	15,9	15,3
Érzékeny ízületek száma (0-68)	22,5	19	20,4	22,1
CRP mm/óra	14	12		
HAQ	1,3	1,2	1,1	1,1
MTX-t szedő betegek	14 (47)	14 (47)	42(42)	43(41)
NSAID-t szedő betegek	20 (67)	23 (77)	89(88)	86(83)
Szteroidot szedő betegek	6 (20)	12 (40)	19(19)	16(15)

7.1.2 Mease et al. 2004

205 beteg vett részt a vizsgálatban (10. táblázat), 101 beteg az etanercept csoportban és 104 a placebo csoportban. 18 és 70 év közötti betegek kerültek beválogatásra, akik AP-ja a beválogatáskor aktív volt. beválogatás (és kizárás) kritériumai a következők voltak:

- duzzadt ízületek száma > 3
- érzékeny ízületek száma > 3
- elégtelen válasz a NSAID terápiára
- legalább egy, a Moll és Wright kritériumok által meghatározott, AP alcsoport fennállása
- biztos psoriasis diagnózis (plakk átmérő > 2 cm)
- MTX ≤ 25 mg/hét
- más DMARD szedése nem megengedett
- prednisolon ≤ 10 mg/nap
- fennálló nem psoriasis-os bőrtünet kizáró ok
- retinoidok, helyi kezelés és fototerápia alkalmazása nem megengedett

A terápiás csoportban a betegek 25 mg etanercept-et (Enbrel) kaptak subcutan hetente 2 alkalommal 24 héten keresztül. 24 hét után befejezték a vak szakaszt, és mindkét csoport etanercept-et kapott további 24 héten keresztül.

A vizsgálat elsődleges végpontja az ACR 20 kritériumnak való megfelelés volt. Másodlagos végpont volt a vizsgálatban az ACR 50 és 70 kritériumnak és a PsARC-nak való megfelelés. A kutatásban vizsgálták még az életminőséget és a HAQ pontszámot is (eredmények részletesen: 14. táblázat).

Mindhárom ACR kritérium esetében már az első vizit időpontjától (4. hét) szignifikáns különbség mutatkozott a feltételeket elérő betegek arányában az etanercept és placebo csoport között. A vizsgálat 2. szakaszában, amikor a placebo csoport betegei is etanerceptet kaptak a különbség kiegyenlítődött a két csoport között. A HAQ pontszám szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent az etanercept csoportban [55], és a javulás meghaladta a klinikailag szignifikáns határértéket.

7.2 *Infliximab*

7.2.1 Antoni et al. 2005 IMPACT 1

A vizsgálatban 104, 18 évnél idősebb beteg vett részt (11. táblázat), akik AP diagnózisát legalább 6 hónappal a vizsgálat megkezdése előtt állították fel és kórelőzményben legalább egy DMARDs eredménytelen alkalmazása szerepelt. A betegek egyforma arányban kerültek az infliximab és a placebo vizsgálati ágba.

A beválogatás (és kizárás) kritériumai a következők voltak:

- legalább 6 hónapja diagnosztizált arthritis psoriatica
- duzzadt ízületek száma ≥ 5
- érzékeny ízületek száma ≥ 5
- legalább 1 DMARD eredménytelen alkalmazása
- legalább 1 a következő kritériumok közül:
 - ESR ≥ 28 mm/h
 - CRP ≥ 15 mg/l,
 - reggeli merevség ≥ 45 perc
- negatív RF

- negatív TBC lelet
- MTX \geq 15 mg /hét megengedett
- Egyéb DMARD: megengedett, ha az alkalmazott dózis nem változik, és csak egy szer szedése megengedett (beleértve a MTX-ot is)
- prednisonon \leq 10 mg/nap
- intramuscularis és intravénás corticosteroid, cyclosporin kizáró ok

A vizsgálat két szakaszban zajlott. Az első szakaszban a betegek placebót vagy 5 mg/ttkg infliximab kezelést kaptak a 0, 2, 6, és 14 héten. A második szakasz a 16 héttel kezdődött, ettől az időponttól feloldották a vizsgálat vakságát. A placebo csoportba tartozó betegek 5 mg/ttkg infliximab kezelést kaptak a 16, 18, 22, 30, 38 és 46 héten, az infliximab csoportba tartozó betegek pedig a 16 és 18 héten placebót a 22, 30, 38 és 46 héten 5 mg/ttkg infliximabot kaptak.

A vizsgálat elsődleges végpontja ACR20 kritérium elérése volt a 16. héten. Emellett még több másodlagos végpontot mértek a vizsgálat időtartama alatt: PASI, PsARC, dactylitises ujjak száma, duzzadt és fájdalmas ízületek száma, DAS28, enthesitis fennállása, a beteg és a kezelőorvos véleménye a betegség aktivitásáról, HAQ, CRP, ESR.

A vizsgálat során az infliximab csoportba tartozó betegek (65%) szignifikánsan magasabb arányban érték el az elsődleges végpontot, az ACR20 kritériumot, mint a placebo csoportba tartozó betegek (10%). Az arányokban hamar, már a 2. héten jelentős eltérés jelentkezett a két csoport között, ami a 16. hétig tovább növekedett. A 16. héttől a placebo csoport is infliximab kezelést kapott, ezután a két csoport közötti különbség eltűnt. A másodlagos végpontok mérőszámai is az infliximab csoportban mutattak kedvezőbb változást (eredmények részletesen: 14. táblázat). Ezek közül fontos kiemelni a DAS28 érték 45,5%-os javulását az infliximab csoportban (placebo csoport 2,8%), ami a betegség aktivitásának nagyarányú csökkenését jelenti. [2]

11. táblázat: Az IMPACT 1 és az IMPACT 2 vizsgálat általános adatainak összehasonlítása (0. hét)

Általános jellemzők				
	IMPACT 1		IMPACT 2	
	Infliximab 5mg/ttkg	Placebo	Infliximab 5mg/ttkg	Placebo
betegek száma (n)	52	52	100	100
nők (%)	22 (42,3)	22 (42,3)	29 (29)	49 (49)
átlagos életkor	45,7	45,2	47,1	46,5
AP fennállása	11,7	11	8,4	7,5
psoriasis fennállása	16,9	19,4		
duzzadt ízületek száma (0-66)	14,6	14,7	13,9	14,4
érzékeny ízületek száma (0-68)	23,7	20,4	24,6	25,1
CRP	21,7	31,1	19	23
HAQ	1,2	1,2	1,1	1,1
VAS beteg	52,4	56	5,4	5,9
VAS orvos	53,6	52,4	5,5	5,9
dactylitises ujjak száma = 0	27 (51,9)	26 (50)	60	59
dactylitises ujjak száma = 1-2	11 (21,2)	13 (25)		
dactylitises ujjak száma >= 3	14 (26,9)	13 (25)		
Dactylitis score	2,3	2		
Enthesopathia	13 (25)	13 (25)	42	35
DAS	5,5	5,4		
Reggeli ízületi merevség időtartama (perc)			216	183,4
PASI	5,1	4,2	11,4	10,2
PASI >= 2,5	17 (42,3)	22 (32,7)		
MTX-t szedő betegek	24	34	47	45
NSAID-t szedő betegek			15	10
Szteroidot szedő betegek			71	73

7.2.2 Antoni et al. 2005 IMPACT 2

A kutatás fő célja az IMPACT 1 vizsgálatban megfigyelt eredmények nagyobb mintán történő vizsgálata volt. A vizsgálatba 200 beteget vontak be, akik AP diagnózisát legalább 6 hónappal a vizsgálat elkezdése előtt állították fel és a kórelőzményben legalább egy DMARD eredménytelen alkalmazása szerepelt, hasonlóan az IMPACT 1 vizsgálatához. A betegek egyforma arányban kerültek az infliximab és a placebo vizsgálati ágba.

A beválogatás (és kizárás) kritériumai a következők voltak:

- legalább 6 hónapja diagnosztizált arthritis psoriatica
- duzzadt ízületek száma ≥ 5
- érzékeny ízületek száma ≥ 5
- legalább 1 DMARD eredménytelen alkalmazása
- NSAID eredménytelen alkalmazása
- legalább 1 a következő kritériumok közül:
 - CRP ≥ 15 mg/l,
 - reggeli merevség ≥ 45 perc
- negatív RF
- aktív psoriasis diagnózisa plakk átmérő ≥ 2 cm
- negatív TBC lelet,
- egyéb kizáró okok: krónikus gyulladás, rosszindulatú tumoros elváltozás, szívelégtelenség és anti-TNF- α korábbi alkalmazása
- MTX: maximum 25 mg /hét megengedett
- Egyéb DMARD nem megengedett
- prednisolon ≤ 10 mg/nap

A vizsgálat során a betegek 5mg/ttkg infliximab kezelést vagy placebót kaptak a 0,2,6,14 és 22 héten. Azok a betegek a placebo csoportban, akik a 16 héten 10%-nál kisebb javulást mutattak a duzzadt és fájdalmas ízületek számát tekintve, 5mg/ttkg infliximab kezelést kaptak a 16,18 és 22 héten. Ez biztosította, hogy a placebo csoportba sorolt betegek is aktív kezeléshez juthassanak.

A vizsgálat elsődleges végpontja az ACR20 kritérium elérése volt a 14 héten, amit emellett minden vizit alkalmával ellenőriztek. Hasonlóan minden vizit alkalmával vizsgálták a PsARC teljesülését is. Ezenkívül a 0, 14, és 24 héten a következő tényezőket mérték: dactylitis fennállása, enthesitis fennállása, SF-36 kérdőív, PASI, ACR50, ACR70.

Az elsődleges végpont (ACR20 kritérium) esetében hasonló eredmények kerültek közlésre, mint az IMPACT 1 vizsgálatban. A vizsgálat elején az infliximab csoportban gyorsan növekedett a válaszolók aránya, majd mérsékelten növekedett tovább. Az ACR20 kritériumot elérő betegek aránya a 14 és 24 héten 58% és 54% az infliximab csoportban és 11% és 16% a placebo csoportban (eredmények részletesen: 14. táblázat).

A másodlagos végpontok esetében is kedvezőbb eredményeket figyeltek meg az infliximab csoportban, mint a placebo csoportban [3].

A kutatók egy későbbi közleményben részletesen elemzik a másodlagos végpontok közül az életminőség és funkcionális állapot adatait. Az életminőséget az SF-36 kérdőívvel mérték a kutatók 0, 14, és 24 héten, mind a teljes pontszámot és mind a mentális és funkcionális részpontszámot értékelték. A funkcionális állapotot a HAQ pontszámmal mérték a 0, 2, 6, 14, 22, és 24 héten. Ahogy azt a korábbi fejezetekben leírtuk, a klinikailag jelentős változás a HAQ pontszám esetében 0,3-0,4 pont javulás, még az SF-36 esetében legalább 3 pontos javulás a mentális és a funkcionális részpontokban külön-külön.

A vizsgálatba bevont betegek mind a funkcionális állapotukban (HAQ 1,1), mind az életminőségükben (SF-36 mentális komponens 45,5 fizikális komponens 33) kedvezőtlenebb értékekkel rendelkeztek, mint az átlagpopuláció.

A funkcionális állapotban (HAQ pontszám) az infliximab csoportban gyors és jelentős javulás volt megfigyelhető, még a placebo csoportban romlott az átlagos érték. A javulás mértéke meghaladta 0,3-0,4 pontot, a klinikailag jelentős javulását határértékét. Az infliximab csoportban mérhető szignifikáns javulás független volt attól, hogy a betegek kaptak-e MTX kezelést.

Az életminőséget kifejező pontszámok esetében is klinikailag jelentős, szignifikáns javulás volt mérhető az infliximab csoportban, még a placebo csoportban kismértékű javulás vagy romlás volt tapasztalható. Az életminőség javulása is független volt attól, hogy a betegek kaptak-e MTX kezelést.

12. táblázat Az életminőség a funkcionális állapot változása az IMPACT 2 vizsgálatban

HAQ és SF-36 változása/mérési időpont	14. hét		24. hét	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab
átlagos HAQ változás %	-18,4%	48,6%	-19,4%	46%
legalább 0,3 HAQ-pont javulást mutató betegek aránya %	19,4%	58,6%	20%	52,1%
SF-36 fizikális komponens javulása	1,1	9,1	1,3	7,7
SF-36 mentális komponens javulása	-1,2	3,8	0,4	3,9

Az életminőség értékeinek alakulást összevetették a vizsgálat elsődleges végpontjának (ACR kritérium) változásával és a bőrtünetek változását mérő PASI kritériummal. Minél nagyobb volt életminőség változása, annál nagyobb mértékű ACR és PASI javulás volt tapasztalható. Azoknál a betegeknél akik elérték a ACR20 kritériumot de az ACR50-t nem, kisebb életminőség javulás mutatkozott. Hasonlóan, akik elérték a PASI50 kritériumot, de a PASI75-t nem kisebb életminőség javulást éltek meg. Azok a betegek érték el a legmagasabb életminőség javulást, akik mindkét kritériumot elérték.

Emellett különbség volt az életminőség komponenseinek javulásban aszerint, hogy melyik kritériumot teljesítette a beteg. Azoknál a betegeknél, akik teljesítették az ACR20 kritériumot, de a PASI75-t nem az SF-36 index fizikális komponensében volt jelentős javulás mérhető (9,3 pont), még a mentális komponens sokkal kisebb mértékben (1,9 pont) változott. Összehasonlítva, azoknál a betegeknél, akik teljesítették a PASI75 kritériumot, de az ACR20-t nem az SF-36 index mentális komponensében volt jelentős javulás mérhető (5,7 pont), még a fizikális komponens sokkal kisebb mértékben (3,5 pont) változott.

Az eredmények azt mutatják, hogy az életminőség javulását mind az ízületi, mind a bőrtünetek javulása befolyásolja, ezért az arthritis psoriatica terápiájában fontos szerepet játszanak az olyan készítmények, amelyek kedvezően befolyásolják mindkét tünetcsoportot.[30]

7.3 Adalimumab ADEPT vizsgálat

Ebben a pontban vizsgált adatok absztraktból [51] és előadásanyagból [31] származnak.

A vizsgálat célja az adalimumab hatásosságának összehasonlítása placebóval és MTX-tal. Az ADEPT vizsgálatban 313 beteg vett részt, 151 beteg kapott adalimumabot (40 mg/hét) és 162 beteg placebót.

A beválogatás (és kizárás) kritériumai a következők voltak:

- duzzadt ízületek száma > 3
- érzékeny ízületek száma > 3
- elégtelen válasz a NSAID terápiára

A vizsgálat elsődleges végpontja az ACR20 kritérium elérése volt. 6 hónap után az adalimumab kezelést kapó betegek 57%-a érte el az ACR20 kritériumot, szemben a placebo csoport 15%-ával. A vizsgálat másodlagos végpontjaiban is szignifikáns különbség volt tapasztalható az adalimumab és a placebo csoport között (eredmények részletesen: 14. táblázat). A PASI75 kritériumot az adalimumab csoport 59%-a, a placebo csoport 1%-a érte el. HAQ pontszámok átlagos javulása 0.4 pont volt, ami klinikai állapotban is észlelhető javulást jelent. A vizsgálat az adalimumab hatásosságát igazolta AP-ban. [31 Kavanaugh, 51 Mease]

7.4 Mellékhatások a vizsgálatokban

A leggyakrabban előforduló mellékhatások infliximab alkalmazásakor: fejfájás, bronchitis, felső légúti fertőzés, influenzaszerű panaszok, nátha, kiütés, azonban a mellékhatások tekintetében nem volt szignifikáns különbség a placebo és infliximab csoport között. Szignifikáns különbség egyedül a májenzimek (ALT, AST) szintjének emelkedésében mutatkozott, azonban ez az emelkedés egy esetben sem haladta meg a normál érték 3-szorosát. [2,3]

Etanercept alkalmazása esetén sem mutatkozott szignifikáns különbség a mellékhatás előfordulásának gyakorisága között az egyes csoportok esetében. A leggyakoribb mellékhatások a felső légúti és az injekció helyén jelentkező reakciók voltak [54,55].

Adalimumab alkalmazása során a leggyakoribb mellékhatások: influenza szerű tünetek, injekció helyén jelentkező reakció, felső légúti infekció, ALT emelkedés, az injekció helyén jelentkező fájdalom, fejfájás, kiütés és sinusitis.[31]

13. táblázat: Az 5 RCT⁶ legfontosabb jellemzőinek összehasonlítása

RCT	Alkalmazott terápia	Beteg-szám	Ffi/nő	Átlag-életkor (év)	AP fennállása (év)	Beválogatási kritériumok	MTX a vizsgálat alatt	Nem MTX DMARD	Szteroid	Elsődleges végpont	Másodlagos végpontok
Mease 2000 (etanercept)	25 mg etanercept subcutan 2x/hét 12 hétig	30	16/14	46*	9*	AP fennállása > 6 hó érzékeny és duzzadt ízületek száma >3 elégtelen válasz NSAID-re	megengedett < 25 mg/hét	nem megengedett, vizsgálat előtt 2 héttel abbahagyni	≤10 mg/nap	PsARC 12. héten	ACR 20 50 és 70 PASI
	Placebo	30	18/12	43,5*	9,5*						
Mease 2004 (etanercept)	25 mg etanercept subcutan 2x/hét 24 hétig	101	57/44	47,6	9,0	AP fennállása > 6 hó érzékeny és duzzadt ízületek száma >3 biztos psoriasis diagnózis (plakk átmérő > 2 cm) elégtelen válasz NSAID-re	megengedett < 25 mg/hét	nem megengedett, vizsgálat előtt 4 héttel abbahagyni	≤10 mg/nap	ACR 20 12. héten	ACR 50 és 70 PsARC PASI, HAQ, SF 36
	Placebo	104	45/59	47,3	9,2						
Antoni 2005 IMPACT 1 (infliximab)	5mg/ttkg infliximab infúzió 0,2,6 és 14 héten	52	30/22	45,7	11,7	AP fennállása > 6 hó érzékeny és duzzadt ízületek száma >5 elégtelen válasz NSAID-re	megengedett < 25 mg/hét	1 megengedett, a vizsgálat előtt 4 hétig és a vizsgálat alatt tilós a dóziszváltoztatás	≤10 mg/nap	ACR 20 16. héten	PsARC, PASI, DAS28, HAQ, ACR 50 és 70, CRP, ESR
Placebo	52	30/22	45,2	11,0							

⁶ Mind a 4 RCT vizsgálat randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, multicentrikus, kiváló minőségű

Antoni 2005 IMPACT 2 (infixim ab)	5mg/ttkg infiximab infúzió 0,2,6,14 és 22 héten Placebo	100 100	71/29 51/49	47,1 46,5	8,4 7,5	AP fennállása > 6 hó érzékeny és duzzadt ízületek száma >5 elégtelen válasz NSAID-re psoriasisos plakk-átmérő >2 cm	megengedett < 25 mg/hét	nem megengedett, vizsgálat előtt 4 héttel abbahagyni	≤10 mg/nap	ACR 20 14. héten	PsARC, SF 36, PASI, HAQ, ACR 50 és 70 reggeli merevség, enthesopathi a, dactylitis
Mease 2005 ADEPT adalimu mab	40 mg adalimumab subcutan injekció kéthetente Placebo	151 162	na na	na na	na na	érzékeny és duzzadt ízületek száma >3 elégtelen válasz NSAID-re	megengedett	na	na	ACR 20 24. héten	PASI, ACR 50 és 70

14. táblázat: Az 5 biológiai terápia RCT és a leflunomid RCT elsődleges és másodlagos végpontjainak összehasonlítása⁷

Vizsgálat Végpont	Kutatási ág	Mease 2000 etanercept (12.hét)	Mease 2004 etanercept (12. hét)	Antoni 2005 IMPACT 1 infliximab (16. hét)	Antoni 2005 IMPACT 2 Infliximab (14. hét)	ADEPT adalimumab (24. hét)	Kaltwas-ser 2004 leflunomid 20mg (24. hét)
ACR 20	terápiás	73%	59%	65%	58%	57%	36,3%
	placebo	13%	15%	10%	11%	15%	20%
PsARC	terápiás	87%	72%	75%	77%		58,9%
	placebo	23%	31%	21%	27%		29,7%
ACR 50	terápiás	50%	38%	46%	36%	39%	
	placebo	3%	4%	0%	3%	6%	
ACR 70	terápiás	13%	11%	28.8%	15%	23%	
	placebo	0%	0%	0%	1%	1%	
HAQ (javulás)	terápiás	83%	54%	49.8%	48.6%		
	placebo	3%	6%	-1.6%	-18.4%		
HAQ <small>kezdeti/végső</small>	terápiás	1,3/0,1		1,2/0,6	1,1/0,7	1/0,6	1,08/0,89
	placebo	1,2/1,1		1,2/1,2	1,1/1,1		1,14/1,1
PASI75	terápiás	26%	23%	68%	64%	59%(24h)	17,4%
	placebo	0%	3%	0%	2%	1%(24h)	7,8%
PASI (javulás)	terápiás	46.2%	35.6%	86%	65.6%		
	placebo	8.7%	10.8%	12%	-0.3%		
DAS28	terápiás			45.8%			
	placebo			2.5%			
CRP	terápiás			57.1%	33.8%		
	placebo			3.6%	-5.7%		

⁷ Vastagon kiemelve az elsődleges végpontok.

7.5 Az RCT vizsgálatok eredményei – összegzés

A biológiai terápiák hatásosságát 4 RCT-ben bizonyították, illetve 5-ben ha az ADEPT (adalimumab) vizsgálat előzetes eredményeit is figyelembe vesszük. A vizsgálatokban 882 beteg vett részt. 412 beteget követtek végig a vizsgálatokban a terápiás ágakban. Az összes vizsgálat bizonyította a biológia terápia hatásosságát placebohoz képest az AP-ban, mind az ízületi, mind a bőrtünetek javításában.

Az infliximab hatásosságát két RCT vizsgálja, összesen 304 beteg bevonásával. 142 infliximab kezelést kapó beteget követtek végig a vizsgálatokban. Az infliximab az összes vizsgált végpontban szignifikánsan és jelentősen kedvezőbb eredményeket mutatott a placebohoz viszonyítva, kedvezően befolyásolta az ízületi tüneteket, a bőr tüneteket, a funkcionális állapotot és az életminőséget. Az infliximab kezelés hatására a betegek 65%-a (IMPACT 1) és 58%-a (IMPACT 2) érte el az ACR 20 kritériumot (elsődleges végpont), ezzel szemben a placebo-csoportban ezek az értékek 11% és 10%. Az infliximab kezelés hatására a betegek funkcionális állapota klinikailag jelentős mértékben javult, a HAQ pontszám 0,6 ponttal (IMPACT 1) és 0,4 ponttal (IMPACT 2) csökkent. Az infliximabot jól tolerálták a betegek, mellékhatások előfordulása hasonló volt a vizsgálatok infliximab és placebo ágában.

8 Technológiaelemzések

8.1 NICE technológiaelemzési riport (2005 június)

2004-ben kezdte el a NICE azt a vizsgálatot, amelyben az etanercept és infliximab alkalmazását elemzik az AP kezelésében. A technológiaelemzési riport 2005 júniusában került publikálásra, a végső értékelés 2006 januárban várható. Az irodalom keresés 2004 júliusban zárult, ezért a jelenleg publikált 4 RCT-ből csak kettő (Mease 2000, Mease 2004) szerepel az elemzésben. Mindkét RCT az etanercept hatásosságát vizsgálja. Az infliximab hatásosságát az IMPACT I vizsgálat előzetes adatai alapján elemzik.

8.1.1 Hatásosság

Az elemzés a következő fő megállapításokat teszi a két biológiai szer hatásosságáról.

Etanercept

- Kettősvak, placebo-kontrollált vizsgálatok bizonyítják az etanercept jó szintű hatásosságát az AP kezelésében, azonban csak korlátozott következtetésekre van lehetőség a kis betegszám és vizsgálat rövid időtartama miatt.
- A két RCT bizonyítja, hogy az etanercept javítja a betegek funkcionális állapotát.
- Korlátozott mértékben bizonyítják a vizsgálatok az etanercept hatásosságát psoriasisban
- Kontrollálatlan, követéses adatok szerint az etanercept kedvező hatásai hosszú távon is fennállnak [84]

Infliximab

- Egyetlen, kettősvak, placebo-kontrollált, rövid időtartamú klinikai vizsgálat bizonyítja az infliximab jó szintű hatásosságát az AP kezelésében.

- Az infliximab kedvezően hat az ízületi tünetekre, a psoriasisra és a funkcionális státuszra.
- A vizsgálat kis esetszáma, rövid időtartama és a hosszú távú eredmények hiánya csak korlátozott következtetésekre ad lehetőséget. [84]

8.1.2 A biológiai terápiák költség-hatékonysága

8.1.2.1 Schering Plough, Wyeth és York-modell

Miután a rendelkezésre álló adatok a két kezelési eljárás azonos hatékonyságát mutatják, a tanulmány következő részében az infliximab és az etanercept költség-hatékonysági elemzése kerül ismertetésre. Három modellt ismertetnek. Minkét gyártó a **Schering Plough** és a **Wyeth** kifejlesztette saját gazdasági modelljét a terápia költséghatékonyságának megítélésére. A tanulmány készítői a két modellt nem találták megfelelőnek, mert nem adtak lehetőséget a két terápia összehasonlítására. Ezért létrehoztak egy saját modellt a **York**-modellt. A 15 táblázatban összehasonlítjuk a különböző modellek eredményeit. Az egyes cellákban az 1 QALY nyereség költségeit láthatjuk az egyes modellek szerint és különböző időhorizontot figyelembe véve, a modell által használt palliatív kezeléshez viszonyítva. Az összehasonlítást csak óvatosan lehet megtenni, hiszen a modellek felépítése eltér egymástól. Például a York és a Wyeth modell a HAQ pontszámmal méri a kezelés eredményét, a Schering Plough pedig az aktív és deformált ízületek számával, különbség van a betegség progresszió modellezésében, a komparátor kezelés megválasztásában, az alkalmazott diszkontrátákban.

15 táblázat A különböző költség-hatékonysági modellek eredményeinek összehasonlítása⁸.

	ICER ⁹ (határköltség/QALY nyereség)						
	6 hónap	1 év	2 év	5 év	10 év	30 év	40 év
Shering-Plough modell infliximab			58 612£	36 786£	33 282£	31 071£	
Wyeth modell etanercept	66 589£	52 076£		37 398£	28 189£		
York modell infliximab		96 686£		44 567£			22 785£
York modell etanercept		49 299£		35 286£	26 176£		16 855£

A két biológiai terápia költséghatékonyságát a York modell hasonlítja össze azonos feltételek mellett, több scenáriót is elemezve. Az etanercept minden esetben költség hatékonyabb mint az infliximab. Azonban fontos azt figyelembe venni, hogy ez a különbség csak a kezelés eltérő költségeiből fakad. Ugyanis az eredmények szintézise szerint a két kezelés egyforma hatásossággal alkalmazható az arthritis psoriatica kezelésében, a kedvező válasz valószínűsége a kezelésre mindkét esetben egyforma (77,05%). A két kezelés éves költsége figyelembe véve a gyógyszer, a kezelés és a monitorozás költségeit 9 500 £ az etanercept és 13 418 £ az infliximab esetében. A két kezelés költsége közötti majdnem másfélszeres különbség okozza a kapott eredményeket. Ezért a tanulmányban közölt költség-hatékonysági eredmények csak a brit viszonyok között adnak valós képet, hiszen országonként jelentős különbség lehet a gyógyszer és a kapcsolódó egészségügyi költségek között.[86]

⁸ Az árak 2004-re vonatkoznak

⁹ ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) 1 QALY növekmény hatására bekövetkező költségnövekedés mértéke a palliatív kezeléshez viszonyítva

8.1.2.2 York modell magyarországi adatokkal

Magyarországon a két kezelés költsége között nincs számottevő különbség. Egyrészt a hatóanyagok beadási költségében nincs különbség, mert a magyar alkalmazási előirat szerint az infliximab adásához nem szükséges kórházi felvétel, szemben 2004-es brit terápiás gyakorlattal. Másrészt az éves gyógyszerköltség is hasonló Magyarországon (16 táblázat), szemben a brit 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 scenárió esetében az infliximab költséghatékonysága kedvezőbb (azonos beadási és monitorozási költséget feltételezve az alkalmazási előiratokunk megfelelően).

16 táblázat Az infliximab és az etanercept éves költségének összehasonlítása az Egyesült Királyságban és Magyarországon

	Brit kezelési költség (2004): gyógyszer + beadás + megfigyelés	Magyar gyógyszerárak (2005)***
etanercept 25 mg	3 524 500 Ft	3 973 242 Ft*
infliximab 5 mg/kg 3 ampulla	3 889 935 Ft	3 239 838 Ft**
infliximab 5 mg/kg 4 ampulla	4 978 078 Ft	4 319 784 Ft**

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

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

*Évente 104 injekcióval számoltunk

**Évente átlagosan 7 kezeléssel számolunk: első évben 8 kezelés, további években 6,5 kezelés

***Az infliximab és az etanercept beadási és megfigyelési költségei feltehetően nem térnek el jelentős mértékben

9 Az arthritis psoriatica társadalmi és gazdasági terhe

Jelenleg csak nagyon kevés adat áll rendelkezésre az AP betegség terheiről, direkt és indirekt költségeiről. A korábban elemzett költséghatékonysági modell [84] is egy a RA-ban felállított modell [32] alapján számol, vagyis a RA HAQ stádium alapján határozza meg az azonos HAQ stádiumú AP költségeit. Ez a megközelítés több problémát is felvet, ami szükségessé tenné az RA modell adaptálását AP-ra.

A következőkben áttekintjük azt a rendelkezésre álló néhány adatot, amelyek a AP társadalmi és gazdasági terhére vonatkoznak.

A krónikus ízületi gyulladások jelentős terhet rónak az egészségügyre és a társadalomra. Az emiatt háziiorvoshoz forduló betegek aránya, a táppénzre szorulók, a rokkantosított betegek százalékos aránya jelentős. A rokkantságot ill. keresőképtelenséget okozó betegségek sorrendjében 2. ill. 3. helyen állnak a mozgásszervi betegségek. Egészséggazdasági szempontból is figyelmet érdemel ez a betegcsoport a jelentős betegségteher és a magas költségeik miatt. A gyakori mozgáskorlátozottság és rokkantság révén kiemelkedő a nem egészségügyi költségek aránya, ezért fokozottan jelentkeznek társadalmi költségek.

A krónikus mozgásszervi betegségek közül a legtöbb adat a rheumatoid arthritis gazdasági és társadalmi terhére vonatkozóan áll rendelkezésre. Azonban kimondottan az arthritis psoriatica terheiről csak kevés adat áll rendelkezésre.

Német Reumatológiai Adatbázis: A német reumatológiai adatbázisból 6041 AP beteg adatait elemezték, illetve más krónikus ízületi gyulladásos betegek adataival hasonlították össze (RA 26 071 beteg, spondylitis ankilopoetica 5564 beteg, SLE 4063 beteg, szisztémás sclerosis 802 beteg, Wegener granulomatosis 385 beteg). Az adatokat Németország 24 arthritis centrumában gyűjtötték 1993 óta, a betegeket rendszeresen, évente visszahívják, és rögzítik az aktuális adatokat. Az adatok reprezentatívak a reumatológusok által kezelt német betegekre.

A standardizált alkalmazotti ráta (100% ha a normál populáció és a betegpopuláció között nincs eltérés) arthritis psoriaticás betegek között 92%, a férfiak esetében 95%, nők esetében 88%. Rheumatoid arthritises betegek esetében ugyanezek az értékek 78%, 81% és 76%.

Ezeket az értékeket csak nagyon óvatosan lehet általánosítani, mert nagy szerepe az adott ország gazdasági jellemzőinek. Ugyanis a kutatók vizsgálták az egyesítés előtti két terület adatait, és azt találták, hogy minden betegségcsoport esetében szignifikáns különbség van a két terület között a standardizált alkalmazotti rátában. A kelet-német területeken élők rátája alacsonyabb minden esetben.

A lakóhely mellett a betegség fennállásának ideje is befolyásolja az alkalmazotti rátát. AP esetében csakúgy, mint a többi vizsgált betegség esetében, az alkalmazotti ráta csökken a betegség előrehaladtával.[45].

Egyesült Államok nyilvános egészségügyi adatbázisai: A vizsgálat fő célja a psoriasis költségeinek felmérése volt, néhány esetben közlésre kerül AP-ra vonatkozó költségadat. Az AP-hoz köthető kórházi ellátás teljes költsége az országban 7,2 millió \$ (1997). A kórházon kívüli szakorvosi vizitek költsége 3 millió \$. [27]

10 Hazai helyzet

A magyar szakirodalom áttekintése alapján elmondható, hogy publikációk hasonló képet mutatnak, mint a nemzetközi irodalom. Számos klinikai vizsgálat került publikálásra [75, 76, 33,34,35] RCT vizsgálat Magyarországon nem történt. Valós felmérésen alapuló epidemiológiai adat hazánkban sem került publikálásra. Sem hazánkban, sem külföldön nem készült felmérés, amely az AP-hoz kapcsolódó költségeket vizsgálta volna. Hazánkban is létezik AP adatbázis, a Budai Irgalmasrendi Kórház II. Reumatológiai osztályán, amelynek beteganyagáról számos tanulmány került publikálásra.

Epidemiológia: Ha a nemzetközi irodalom adatait vetítjük a hazai lakosságra, akkor azt találjuk, hogy Magyarországon az AP betegek száma 10 000 és 100 000 között lehet. Szakértői becslésszerint hazánkban az AP betegek száma 10 – 20 ezer fő. [37,69,16].

Klinikai kép: Az 1973 óta használt és elfogadott Moll-Wright kritérium alapján képzett betegségalcsoportok előfordulásának gyakoriságát megvizsgálták magyar beteg között is (17 táblázat).

17 táblázat A Moll-Wright szerinti alcsoportok gyakorisága különböző beteganyagon

AP alcsoportok	magyar beteganyag (Koó 1993)	Moll-Wright beteganyag (Wright 1956)
aszimmetrikus oligoarthritis	50%	70%
szimmetrikus polyarthritis	20%	15%
DIP predominancia	19%	5%
arthritis mutilans	7%	5%
axiális forma	4%	5%

Forrás: [33,85]

Terápia: A magyarországi terápiás gyakorlatban is megfigyelhető az alkalmazott bázisterápiás készítmények átrendeződése. A toxikus (aurotiomalát) kiszorulása, és az újabb báziskészítmények térnyerése (MTX, sulfasalizin) [75]. Az immunpatológiai folyamatok befolyásolására „tervezett” leflunomid is egyre szélesebb körben kerül alkalmazásra a terápiás gyakorlatban. Az AP kezelésében alkalmazott legújabb gyógyszercsoport a biológiai terápiák is bekerültek már a magyar terápiás gyakorlatba, jelenleg két készítmény az etanercept (Enbrel)és az infliximab (Remicade) alkalmazható AP-ban.

Biológiai terápiák alkalmazásnak irányelve:

A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium a biológiai terápiák gyulladásoos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról szóló 2004-es módszertani levelének szakértői anyaga szerint Magyarországon az alábbi feltételek szerint alkalmazható biológiai terápia arthritis psoriaticában (Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásoos reumatológiai betegségben történő alkalmazásáról. Magyar Reumatológia 2004; 45 (Suppl): 5-48.):

A biológiai terápia alkalmazásának feltételei, a terápia elkezdhető az **1,2 és 3 vagy az 1 és 4** feltétel fennállásakor:

1. legalább 3 hónapja fennálló AP (Moll-Wright kritériumok szerint)
2. aktív AP: DAS28 \geq 3,2 és/vagy SDAI \geq 15 és/vagy BASDAI \geq 4
3. nem reagáló, megfelelően alkalmazott bázisterápia (MTX, leflunomid) vagy toxicitás miatt nem alkalmazható bázisterápia
4. három hónapon belül jelentős radiológiai progresszió mutatható ki

A biológiai terápiát kizáró okok:

1. akut vagy bizonyított krónikus fertőzés
2. meglévő vagy előző tuberkulózis
3. demyelinizáló betegség
4. NYHA III és IV stádium
5. rosszindulatú betegség
6. terhesség

11 Megbeszélés, javaslatok

Megbeszélés

Az arthritis psoriatica nem ritkán súlyos, deformáló ízületi elváltozásokkal járó megbetegedés. Hasonlóan más mozgásszervi betegségekhez, az arthritis psoriatica rontja az életminőséget, a társadalmi teher is jelentős.

Az **arthritis psoriatica** előfordulásának prevalenciája 0,1-1% a különböző nemzetközi felmérések szerint, a hazai epidemiológiája még nem pontosan feltárt.

Az **arthritis psoriatica** kezelése az eddig rendelkezésre álló gyógyszerekkel nem megoldott, a terápia:

- a **tüneti szerek**: ide tartoznak a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) és a szteroid gyulladáscsökkentők, a fájdalom és a gyulladás csökkentése révén hatnak, azonban arthritis psoriaticában ezen hatásuk alátámasztására gyakorlatilag nem tartalmaz tudományos bizonyítékokat a szakirodalom. Ezen gyógyszerek alkalmazása nem elhanyagolható szövődeményekkel 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.[19]

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 [44]

Hollandiában az NSAID használók körében a GI mellékhatások OR-je 6,6% míg az NSAID gyógyszereket nem használók körében az OR 5,0. [22]

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, retinoidok, colchicin, azathioprin.

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

A leggyakrabban használatos bázisterápiás készítmények közül csak a methotrexat, leflunomid és sulfasalazin hatásosságával kapcsolatosan állnak rendelkezésre randomizált kontrollált vagy kontrollált klinikai vizsgálatokból származó tudományos bizonyítékok. Ezek a tudományos bizonyítékok azt mutatják, hogy a methotrexat, leflunomid és sulfasalazin hatása csak kis mértékben tér el a placebo hatásától.

A DMARD terápiával kapcsolatos a másik jelentős probléma, a terápiát viszonylag rövid idő elteltével abbahagyó (hatástalanság, toxikus mellékhatás és más okok miatt) betegek valószínűsíthetően magas aránya. Az arthritis psoriatica terápiája területén ezzel foglalkozó tanulmányt nem találtunk, a rheumatoid arthritis terápia esetén azonban rendelkezésre állnak a terápia abbahagyását vizsgáló tanulmányok ezen eredményeket mérvadónak tekintjük az arthritis psoriatica terápiája során is. Wijnands et al. (1992) vizsgálatai szerint a betegek 52-73%-a hagyja abba a DMARD terápiát annak hatástalansága vagy toxikus mellékhatásai miatt. Van Riel et al. (1995) szerint a betegek 70%, Pincus et al. (1993) illetve Pincus (1995) szerint a betegek 90%-a tartozik ebbe a kategóriába. Ezeket az eredményeket Wong et al. (2001 és 2002) modellezésből származó eredményei is megerősítik.

Az **arthritis psoriatica** kezelése során alkalmazott **biológiai szerek** - infliximab, etanercept, adalimumab¹⁰ - 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 a gyógyszer nem állnak rendelkezésre elég hosszú idősorok a terápia közép és hosszútávú hatásainak a megítéléséhez. Ilyen adatok nem is állhatnak rendelkezésre, hiszen a biológiai szerek arthritis psoriatica terápiás RCT vizsgálatai esetén a rendelkezésre álló 5 RCT közül 1 RCT származik 2000-ből, 1 RCT származik 2004-ből és 3 RCT-t 2005-ben publikáltak, a terápiás indikációja (arthritis psoriatica esetén) pedig napjainkban került bejegyzésre illetve folyamatban van (FDA, EMEA).

Javaslatok

A biológiai szerek hatásossága arthritis psoriatica esetén tudományos bizonyítékokkal igen jól alátámasztott. Az orvosszakma és a finanszírozó döntéseinek előkészítése érdekében célszerűnek látszik:

- a betegség lefolyásának/progressziójának hazai betegen történő elemzését
- a biológiai szerek hosszútávú finanszírozhatóságának a vizsgálata, különböző nagyságú és összetételű célpopuláció esetében
- a biológiai szerek alkalmazása során a költségek és a költség-hatékonyság becslését hazai körülmények között, amelyre több lehetőség is kínálkozik:

A) arthritis psoriatica 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 meghatározásakor célszerűnek látszik figyelembe venni a következőket:

¹⁰ A www.pharmindex.hu weboldal, az adalimumab (Humira) alkalmazási előíratában 2005.09.19-én arthritis psoriatica indikációt nem tartalmazott.

- a 7. fejezetben ismertetett 5 randomizált kontrollált vizsgálat (Mease 2000; Mease 2004; Antoni 2005a; Antoni 2005b; Mease 2005) beválogatási és kizárási kritériumainak figyelembevétele, hiszen a tudományos eredmények interpretálhatósága abban az esetben a legegységértelműbb, 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.)

- a betegség lefolyásának/progressziójának hazai betegen történő elemzése

Az arthritis psoriatica 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 az arthritis psoriatica esetén még nem került létrehozásra, ezért nagyon fontos lenne olyan ellátó/kutató hely (kórház/klinika) azonosítása ahol legalább tíz éve szisztematikus adatgyűjtés folyik az arthritis psoriatica területén (lokális regiszter), és ahol ez az adatbázis van olyan minőségű, hogy abból megalapozott hipotézis legyen felállítható az arthritis psoriatica 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 reumatológiára, ezen belül is az arthritis psoriatica 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 költség 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.

- a biológiai szerek alkalmazása során a költségek és a költség-hatékonyság becslése hazánkban

Az Európai Unió más tagállamaihoz hasonlóan (a 'rég' tagállamokban) a gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadása során, hazánkban is javasolt az adott gyógyszerrel kapcsolatos költség, budget impact, költség-hatékonyság (szükség esetén költség-hasznosság és más) egészség-gazdaságtani vizsgálat eredményinek a prezentálása. (1. sz. Melléklet) Abban az esetben ha új innovatív, adott terápiában nem régen használatos gyógyszerről van szó (mint jelen esetben) akkor ezek az eredmények a nemzetközi és a hazai szakirodalom alapján, hiányzó adatok esetén hipotézisek, feltételezések és modellezés segítségével is előállíthatók – hiszen az orvosszakma és a finanszírozó döntési bizonytalansága más módon nem csökkenthető. (Ennek a leírását az EüM irányelv az egészségügyi-gazdaságtani elemzések készítéséről (2002) tartalmazza)[10]

Az arthritis psoriatica terápiájával kapcsolatosan ennek alapján célszerű az arthritis psoriatica szakirodalma, a 'hasonló megbetegedések' szakirodalma (pl. rheumatoid arthritis) alapján, illetve hazai adatok felhasználásával vizsgálni a betegség progresszióját, költségeit és a terápia költség-hatékonyságát.

12 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 Képviselő**

-nek a kutatás támogatásáért

13 Irodalom

1. Anandarajah A., Ritchlin CT.: Treatment update on spondyloarthropathy *Current Opinion in Rheumatology* 2005, 17:247—256
2. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al.: Sustained benefit of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis *Arthritis & Rheumatism* 2005;4:1227-1236
3. Antoni CE, Krueger GG, de Vlam K, et al.: Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:1150-1157
4. Black RL., O'brien WM., Vanscott EJ. et al.: Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA.* 1964 Sep 7;189:743-7.
5. Carette S., Calin A., McCafferty JP., Wallin BA.: A double-blind placebocontrolled study of auranofin in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:158–65.
6. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al.: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.
7. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH et al.: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2021-7.
8. Combe B, Goupille P, Kuntz JL et al.: Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1996 Jul;35(7):664-8.
9. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M et al.: Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1995 May;38(5):618-27.
10. EüM irányelv az egészségügyi-gazdaságtani elemzések készítéséről *Egészségügyi Közlöny*, LII. évf. 11. szám 1314-34
11. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L et al.: Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1990 Feb;29(1):46-9.
12. Feldman SR., Krueger GG.: Psoriasis assessment tools in clinical trials *Ann. Rheum. Dis* 2005;64:65-68

13. Fraser AD., van Kuijk AW., Westhovens R. et al.: A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporine in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):859-64
14. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA et al.: Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1993 Oct;32(10):923-5.
15. Fredriksson T., Pettersson U.: Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid *Dermatologica* 1978;157(4):238-44.
16. Gladman DD.: Discussion: Clinical features, epidemiology, classification criteria, and quality of life in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl II):24–25.
17. Gladman DD.: Traditional and Newer Therapeutic Options for Psoriatic Arthritis An Evidence-Based Review *Drugs* 2005;65:1223-1238
18. Gladman DD: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome *Ann. Rheum. Dis* 2005;64:14-17
19. Gotzche P: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, 1203 - 1211, in: *The Best Clinical Evidence*, BMJ Publishing Grup, Oxford, 2002
20. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA et al.: Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1995 May;22(5):894-8.
21. Helliwell PS, Taylor WJ: Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis *Ann. Rheum. Dis.* 2005 64:3-8
22. 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
23. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT et al.: Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(3):511-517
24. Husted JA., Gladman DD., Farewell VT.: Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2001;45:151-8.
25. Husted JA., Tom BD., Farewell VT. et al.: Description and Prediction of Physical Functional Disability in Psoriatic Arthritis: A Longitudinal Analysis Using a Markov Model Approach *Arthritis & Rheumatism* 2005;3:404–409
26. Jadad AR., Moore RA., Carroll D.: Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Controlled Clinical Trials*, 1996;17(1):1-12

27. Javitz HS., Ward MM., Farber E. et al.: The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States *J Am Acad Dermatol* 2002;46:850-860
28. Jones G.; Brooks P., Crotty M.: Interventions for treating psoriatic arthritis *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 volume 3
29. Kaltwasser JP., Nash P., Gladman D.: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50
30. Kavanaugh A., Antoni CE., Krueger GG.: Infliximab improves health-related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis *Ann. Rheum. Dis* published online 11 Aug 2005;
31. Kavanaugh AF., Ritchlin CT., Malaise MG. et al.: Adalimumab treatment with and without methotrexate in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: result from ADEPT. presented at *EULAR Annual Meeting 2005*, ABB064-382_EULAR35_4pager_E35_v1_3
32. Kobelt G, Jonsson L, Lindgren P, Young A, Eberhardt K. Modelling the progression of rheumatoid arthritis:a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2310-19
33. Koó É., Nagy Z., Seszták M. et al.: Cluster analysissel nyert arthritis psoriatica alcsoportok *Magyar Reumatológia* 1993;34:325-333
34. Koó É., Seszták M., Ortutay J. et al.: Nem szteroidok alkalmazásának szempontjai arthritis psoriaticában in: Gömör B, Simon L, Lonovics J, Nemesánszky E (szerk): A reumatológia és a gasztroenterológia közös területe: a nem szteroid gyulladásgátlók, Válogatott kérdések és irányelvek, Magyar Gasztroenterológiai Társaság, MEDICOM, Budapest, 54, 1995.
35. Koó É., Seszták M.: Aranysók az arthritis psoriatica kezelésében *Orv Hetil* 1990;131:179-181
36. Koó É.: A rheumatoid arthritis és az arthritis psoriatica differenciál diagnosztikája *Osteologiai Közlemények* 2000;1:28-34
37. Koó É.: Arthritis psoriatica Gömör B.(szerk.): Reumatológia (egyetemi tankönyv), Medicina, Budapest, 2001, 129-136.
38. Koó É.: Arthritis psoriatica Springer kiadó 1996
39. Kraan MC., van Kujik AWR., Dinant HJ. et al.: Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical sign of arthritis *Arthritis Rheum.* 2002 Oct;46(10):2776-84

40. Kyle S., Chandler D., Griffiths CEM. et al.: Guideline for anti-TNF- α therapy in psoriatic arthritis *Rheumatology* 2005;44:390–397
41. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM: Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life *Ann. Rheum. Dis.* 2005 64:8-23
42. Lebwohl M., Ting PT., Koo JYM.: Psoriasis treatment: traditional therapy *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:83-86
43. Lovas K., Koó É., Whalley D. et al.: Az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknek kidolgozott életminőség-kérdőív magyarországi adaptációja *LAM* 2002;12(6-7):389-395
44. MacDonald TM, Epidemiology and pharmaco-economic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity, *Rheumatology*, 2000;39(Supplement):13-20
45. Mau W., Listing J., Huscher D.: Employment Across Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases and Comparison with the General Population *The Journal of Rheumatology* 2005; 32:4
46. McHugh NJ., Balachrishnan C., Jones SM.: Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study *Rheumatology* 2003;42:778–783
47. McKendry RJ., Kraag G., Seigel S. et al.: Therapeutic value of colchicine in the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1993 Nov;52(11):826-8.
48. McKenna SP., Doward LC, Whalley D. et al.: Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis *Ann Rheum Dis* 2004;63:162–169
49. Mease J., Antoni CE.: Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers *Ann Rheum Dis* 2005;64:78–82.
50. Mease J.: Psoriatic arthritis therapy advances *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:426-432.
51. Mease P, Gladman DD, Ritchlin C, et al. Adalimumab therapy in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase III study. *Arthritis Rheum* 2004;50:4097. abstract
52. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ: Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials *Ann. Rheum. Dis.* 2005 64:49-54
53. Mease PJ, Ganguly R, Wanke L.: How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis: applying the outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (OMERACT) group guidelines. *Ann Rheum Dis*, July 2004, Vol 63, suppl 1, page 391.

54. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al.: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial *Lancet* 2000;356:385-90
55. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al.: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression *Arthritis & Rheumatism* 2004;7:2264-2272
56. Mease PJ.: Cytokine blockers in psoriatic arthritis *Ann. Rheum. Dis* 2001;60:37-40
57. Nash P., Clegg DO.: Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:74-77
58. National Horizon Scanning Centre: Leflunomid (Arava) for adult psoriatic arthritis http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2004reports/Leflunomide.pdf letöltve: 2005.07.10
59. O'Neill T, Silman AJ: Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994 May;8(2):245-61.
60. Ory PA., Gladman DD., Mease PJ.: Psoriatic arthritis and imaging *Ann. Rheum. Dis* 2005;64:55-57
61. Pincus T, Callahan LF, The 'side effects' of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality, *J Rheumatol* 1993;32:28-37
62. Pincus T. Long term outcomes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2.59-73.
63. Rahman P., Gladman DD., Cook RJ. et al.: Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998 Jul;37(7):760-5.
64. Ritchlin C, Anandarajaha A, Totterman S et al.: Preliminary data from a study of adalimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:403.
65. Ritchlin CT.: Pathogenesis of psoriatic arthritis *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:406-412
66. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I. et al.: A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Oct;28(10):2274-82.
67. Seideman P., Fjellner B., Johannesson A. et al: Psoriatic arthritis treated with oral colchicine. *J Rheumatol.* 1987 Aug;14(4):777-9.
68. Sharp JT., Young DY., Bluhm GB. et al.: How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthr Rheum,* 1985;28:1326-1335.
69. Shbeeb M., Uramoto KM., Gibson LE. et al.: The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1247-1250.

70. Sokoll KB., Helliwell PS.: Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Aug;28(8):1842-1846.
71. Spadaro A., Riccieri V., Sili-Scavalli A. et al.: Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995 Sep-Oct;13(5):589-93.
72. Taylor WJ.: Assessment of outcome in psoriatic arthritis *Current Opinion in Rheumatology* 2004 16:350-356
73. Taylor WJ.: Epidemiology of psoriatic arthritis *Current Opinion in Rheumatology* 2002 14:98-103
74. Tobin A., Kirby B.: TNF α Inhibitors in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis *Biodrugs* 2005; 19 (1): 47-57
75. Ujfalussy I., Koó É., Seszták M. et al.: Báziskezelés arthritis psoriaticában. 147 eset tanulságai *Magyar Reumatológia* 2000;41:97-101
76. Ujfalussy I.: Az ízületi gyulladás aktivitásának mérése és a progresszió gátlását célzó hagyományos DMARD kezelés eredményei arthritis psoriaticában Doktori értekezés Semmelweis Egyetem Budapest, 2003
77. van der Heijde D., Sharp J., Wassenberg S.: Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods *Ann. Rheum. Dis* 2005;64:61-64
78. van der Heijde D.: Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004; 6:847–860
79. 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.
80. Veale DJ., Ritchlin CT, FitzGerald O.: Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis *Ann. Rheum. Dis* 2005;64;26-29
81. Wijnands MJ, van't Hof MA, van Leeuwen MA et al. Lon-term second-line treatment: a prospective drug survival study. *Br. J Rheumatol* 1992;31:253-258.
82. Willkens RF., Williams HJ., Ward JR. et al.: Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):376-81.
83. Wong JB, Ramey DR, Gurkupal S, Long-term morbidity, mortality and economics of rheumatoid arthritis, *Arthritis and rheumatism*, 2001;44:2746-2749.

84. Woolacott N., Vergel YB., Hawkins N. et al.: Technology Assessment Report: Etanercept and Infliximab for the Treatment of Psoriatic Arthritis *NICE* 2005
http://www.nice.org.uk/pdf/Psoriaticarth_assessment_report.pdf
85. Wright V.: Psoriasis and arthritis *Ann Rheum Dis* 1956;15:348-352
86. Zachariae H., Zachariae R., Blomqvist K. et al.: Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis association *Acta Derm Venereol* 2002;82:108-113

A gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadása Magyarországon

Magyarország csatlakozása az Európai Unióhoz igen sok lényegi változást eredményezett, mely nem került el a gyógyszerek támogatásba vonására vonatkozó szabályokat sem. A jogharmonizáció alapjául az *'emberi felhasználásra szánt gyógyszerek árának megállapítását, valamint nemzeti egészségbiztosítási rendszerekbe történő felvételüket szabályozó intézkedések átláthatóságáról'* szóló 89/105/EGK tanácsi irányelv szolgál. Az irányelv a népesség egészségi állapotának emelését, megfizethető árú gyógyszerek biztosítását, a gyógyszergyártás hatékonyságának növelését, valamint a kutatás-fejlesztés ösztönzését célozza. Az irányelv az alapelveket, eljárások rendjét és döntési kompetenciát nemzeti jogkörben hagyja, azonban kötelező elem a döntéshozó számára a befogadásra vonatkozó objektív és ellenőrizhető kritériumrendszer előzetes közzététele, ismertetése minden szereplő számára, a döntési folyamat átláthatósága, a döntés eredményének és indoklásának ismertetése, az eljárás adott időn belül való lefolytatása, valamint jogorvoslati lehetőség biztosítása az érintett (kérelmező) számára.

1. Szabályozás

A fenti irányelvnek megfelelően módosult tehát a *'kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény'* (Módosító: az egyes szociális és egészségügyi tárgyú törvények módosításáról szóló 2004. évi XXVI. tv) és annak végrehajtásáról rendelkező 217/1997. (XII. 1.) Kormányrendelet (Ezzel kapcsolatban módosították a 91/2004. (IV.26.) és 301/2004. (XI.2.) Kormányrendeletek.) Rendkívül fontos momentuma a rendeletnek, hogy 'decentralizál'; a döntést egyértelműen OEP hatáskörbe utalja, a kérelmezés államigazgatási eljárás, melyről szóló döntés közigazgatási határozat formájában kerül közzétételre szemben a korábbi, jogszabályi kihirdetéssel. Szintén fontos megjegyezni, hogy a rendelet ún. normál eljárás esetén az OEP-et – a miniszteri rendeletben megnevezett

kijelölt szerv – az Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet (ESKI) véleményének kikérésére kötelezi.

Az eljárás részletes szabályait azonban a *'törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról'* szóló 32/2004. (IV.26.) ESzCsM rendelet szabályozza. A továbbiakban ezen rendelet szerkezetére alapozva tekintjük át az alapelveket, a támogatási szabályokat, majd a részletes eljárásrendet.

A döntés és annak előkészítése során az alábbi egészségpolitikai **alapelvek** kerültek megfogalmazásra:

- *szakmai megalapozottság* - vagyis tudományos bizonyítékokon alapuló döntéshozatal
- *költségvetési keretek figyelembevétele* – a befogadás költségvetési hatásai tervezhetőek, kiszámíthatóak és finanszírozhatóak legyenek
- *átláthatóság, ellenőrizhetőség* – jogszabályi eljárásrend betartása, kritériumrendszer rögzítése, döntés indoklásának bemutatása, folyamatban résztvevők hatáskörének egyértelműsítése
- *kiszámíthatóság* – a döntéshozatal és felülvizsgálat előzetes időbeli ütemezése, a döntések (támogatás mértékének) egyértelműsége
- *nyilvánosság* – döntések indoklása, azok megalapozásához szükséges információk hozzáférhetővé tétele, a nyilvánosságra hozatal módját, tartalmát, időbeliségét jogszabály garantálja
- *érdekviszonyok átláthatósága* – a folyamatban résztvevő személyek és intézmények érdekeinek megismerése, nyilvánossága és bemutatása
- *méltányosság érvényesítése* - más szóval az egyén, adott populáció(k) hozzáférési esélyegyenlőségének szem előtt tartása
- *szükséglet-alapú megközelítés* – az adott betegcsoport jellemzőinek, számának, súlyosságának figyelembe vétele
- *költséghatékonyság* – a költséghatékony egészségügyi ellátás gyakorlati megvalósítása
- *összehasonlító elemzés* – adekvát - már finanszírozott - összehasonlító terápiával való klinikai és gazdasági összevetés.

2. Támogatási szabályok

A támogatási szabályok meghatározzák az egyes támogatási típusokat, valamint az alkalmazható támogatási technikákat. Szintén ez a rész tartalmaz olyan speciális szabályokat, amely meghatározza az új hatóanyagok társadalombiztosítási támogatásba való kerülésének kritériumait, valamint a társadalombiztosítási támogatásból való kizárás (ún. 'delistázási') kritériumokat is.

2.1 Támogatási kategóriák

A támogatási kategóriák meghatározásánál komoly nehézséget jelentett az, hogy egy már működő rendszerre is alkalmazható klasszifikációt kellett megalkotni, amely ugyanakkor lehetővé teszi a teljes rendszer folyamatos felülvizsgálatát. A 4, illetve 5 jegyű ATC csoportok számára adható maximális támogatási kategóriát a 32/2004. (IV.26.) ESzCsM rendelet 1. számú melléklete határozza meg. A korábban már tárgyalt támogatási típusokat – a jogszabály teljes szövegszerű ismertetése nélkül - az alábbiak szerint tekinthetjük át:

2.1.1. Indikációhoz kötött támogatások

Azok készítmények részesülhetnek ebben a támogatási kategóriában, melyek súlyos, általában folyamatos, vagy élethosszig tartó kezelést igénylő betegségek legeredményesebb és leghatékonyabb kezelésére szolgálnak.

2.1.1.1. Kiemelt, indikációhoz kötött támogatás (korábban az ún. eü 100%)

Folyamatos gyógyszeres kezelés nélkül a megbetegedés az életet veszélyezteti, vagy jelentősen kedvezőtlenül befolyásolja a várható élettartamot és/vagy életminőséget. Ilyen készítmények például a cukorbetegség kezelésére, a transzplantáció után, vagy egyes daganatos betegségekre indikálható készítmények meghatározott köre.

2.1.1.2. Emelt, indikációhoz kötött támogatás (korábban az ún. eü 90%)

A megbetegedés gyógyszeres kezelés nélkül irreverzibilis – élethosszig tartó – folyamatot indít el, közepesen kedvezőtlenül befolyásolja a várható élettartamot és/vagy életminőséget. Ilyen készítmények például az asthma bronchiálé, az epilepszia, vagy a Parkinson-kór gyógyszerei.

2.1.1.3. Támogatás érték nélkül

Bár a jogszabály külön kezeli, logikailag mégis ide tartoznak:

- Azon készítmények, melyek csak *fekvőbeteg* háttérrel rendelkező intézményben adhatók (ilyen kategóriába tartoznak például a röntgen kontrasztanyagok), valamint a
- *Közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek*, mint például a dialízis esetén használt EPO készítmények, vagy a veleszületett vérzékenység kezelésére szolgáló készítmények.

2.1.2. Nem indikációhoz kötött támogatások

2.1.2.1. Emelt támogatás (normatív 90%)

Népegészségügyi szempontból kiemelten fontos súlyos, krónikus megbetegedések leghatékonyabb kezelésére szolgáló készítmények. Ilyenek például a peptikus fekély és gasztro-oesophagialis reflux betegség gyógyszerei, vagy a szív- és keringés megbetegedéseire ható egyes vérnyomáscsökkentők, vagy vizelethajtó készítmények.

2.1.2.2. Átlagon felüli támogatás (normatív 70%)

Számottevő életminőség romlást, vagy csökkent önellátó képességet eredményező krónikus megbetegedések eredményes, hatékony gyógyszerei. Ilyenek például egyes nem szteroid gyulladásgátlók, egyes izomrelaxánsok, valamint az ún. 'egyéb' tápszerek.

2.1.2.3. Átlagos támogatású szerek (normatív 50%)

Az önellátó képességet részlegesen és tartósan rontó krónikus megbetegedések, valamint közepesen súlyos heveny megbetegedések eredményes és hatékony kezelésére szolgáló készítmények. Ilyenek például egyes fájdalomcsillapítók, antibiotikumok. (Sok, ebbe a támogatási kategóriába tartozó készítmény mindemellett indikációhoz kötött támogatásban is részesül. Pl. egyes nem-szteroid gyulladásgátlók átlagos kategóriája mellett krónikus (onkológiai, vagy mozgásszervi) megbetegedés esetén emelt szintű, indikációhoz kötött támogatásban is részesülnek.)

2.2 Támogatási technikák

2.2.1. Százalékos támogatás

A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár alapján számított támogatás összességében adja ki a hatóanyagcsoport támogatási kategóriájának megfelelő besorolása szerint meghatározott százalékos támogatást.

2.2.2. Meghatározott (fix) összegű támogatás

Bár itt is a hatóanyagcsoport támogatási kategóriájának megfelelő besorolás az irányadó, az összeg csak bizonyos esetekben egyezik meg a maximálisan elérhető százalékos támogatással. Ez a hatóanyag alapú referencia támogatás esetén a referencia termék, vagy az annál olcsóbb szerek, a terápiás referencia támogatás esetén a referencia árú, vagy annál olcsóbb készítmények esetén fordul elő. (A fix összegű támogatás két jellemző csoportja, mint kiadás-korlátozó mechanizmus korábban, a 11.5.1.3. alfejezetben került bemutatásra.)

2.2.3. Támogatás-volumen szerződés

A korábbi, 11.5.1.4 alfejezetben került tárgyalásra

2.2.4. Közbeszerzés útján beszerzett, speciális támogatású gyógyszerek

A korábbi, 11.5.1.5. alfejezetben került tárgyalásra

2.3. Az alkalmazható eljárásrendek fajtái

A jogszabály két – érdemi – eljárástípust különböztet meg. (A készítményt, vagy a forgalmazót érintő adminisztratív változásokról szóló bejelentési kötelezettség által generált eljárás részletes tárgyalásától ezen a helyen eltekintünk, mivel ennek érdemi következménye nincs.)

2.3.1. Egyszerűsített eljárásrendbe sorolandó kérelmek

- (törzskönyvezett), már korábban befogadott gyógyszerhatóanyag
 - a) új kiszerezésére
 - b) új hatáserősségére
 - c) új gyógyszerforma azonos beviteli formájában
 - d) új kombinációjára
 - e) új generikumára
 - f) ún. second brand-jére, vagy
 - g) tápszer, vagy törzskönyvezett galenusi készítmény támogatásba való befogadására irányul.

2.3.2. Normál eljárásrendbe sorolandó kérelmek

- új gyógyszerformára és új beviteli formára,
- új indikációra (amennyiben indikációhoz kötött támogatási kategória változással jár)
- új hatóanyagra
- új kombinációra, ha valamely az összetételben szereplő hatóanyag nem támogatott,
- áremelés esetén (kivételesen külön megállapodás keretében végrehajtható áremelés)

- támogatási kategória változásra irányul.

2.4. Az államigazgatási eljárás

A befogadási eljárás működésének kereteit jogszabályok rögzítik. Minden olyan, amely jogszabályban nem szabályozott, egyéb módon, mint intézményi szervezeti és működési szabályzat, főigazgatói utasítás, adott grémium – később bemutatásra kerülő határozati javaslattevő szerv - saját ügyrendje által szabályozott.

2.4.1. Elsőfokú államigazgatási eljárás (1. táblázat)

A kérelmező a 32/2004. (IV.26.) ESzCsM rendelet 3. számú melléklete alapján nyújtja be kérelmét az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Transzparencia Titkárságára (TT). A Titkárság az elsőfokú eljárás adminisztratív szervezeti egysége, amely érkezteti, regisztrálja, valamint felköveti az eljárást. A TT egyúttal besorolási javaslatot tesz az eljárásra vonatkozóan. Ezt az OEP Gyógyszerügyi Főosztálya (GYFO) jóváhagyja, majd a kérelmeket elővéleményezi. Amennyiben a kérelem egyszerűsített eljárásba sorolt, a kérelem elővéleményezés után a döntéshozó javaslattevő szerve, a Technológia Értékelő Bizottság (TÉB) elé kerül, melynek összetételéről jogszabály nem rendelkezik, működési rendjét saját ügyrendje határozza meg. A TÉB határozati javaslata alapján születik meg a közigazgatási határozat, melyet az OEP Gyógyszerügyi Főosztályának vezetője hoz meg (A döntnök személye felől szintén nem rendelkezik jogszabály.)

Amennyiben a kérelem normál eljárásba sorolt, úgy a GYFO jóváhagyását követően a Transzparencia Titkárság a teljes dokumentációt átadja ún. kritikai technológia-értékelésre az ESKI számára. A kérelem tárgyalása az ESKI értékelés birtokában kerül TÉB elé, melyet követően az eljárás megegyezik az egyszerűsített eljárásba sorolt kérelmekével.

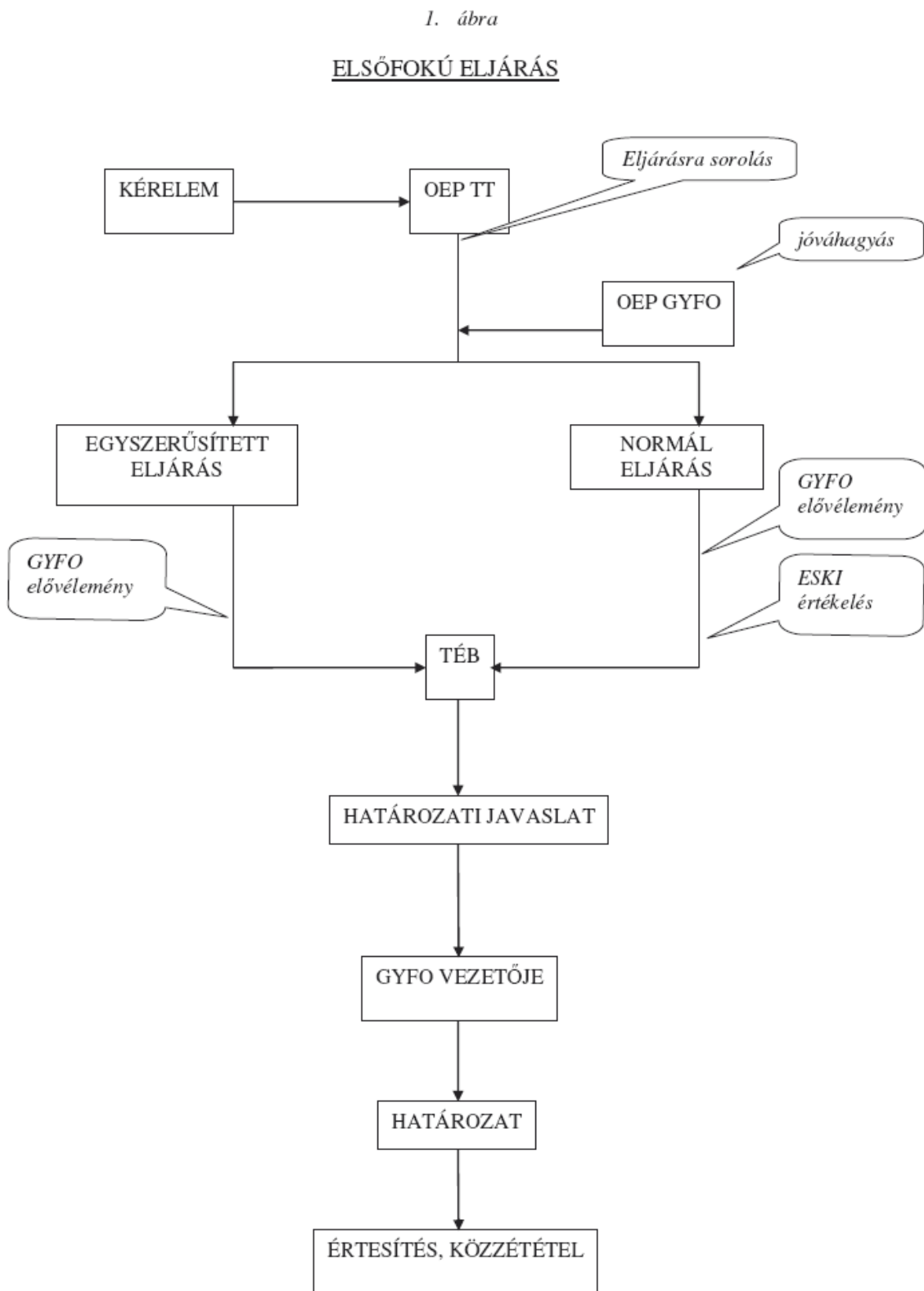
Az ESKI feladata a kérelemben benyújtott dokumentáció tartalmi ellenőrzése, értékelése, úgy a klinikai, mint a gazdasági paraméterekre vonatkozóan. Különösen fontos a kérelemben beadásra került egészség-gazdaságtani elemzés, melyre vonatkozóan módszertanilag a 2002-ben az Egészségügyi Közlönyben közzétett az *'egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez'* címmel publikált szakmai irányelv a követendő.

Az elsőfokú határozat megszületését követően a kérelmező értesítést kap a döntésről. Amennyiben a határozat ellen nincs fellebbezés, úgy azt az OEP – jogszabály által meghatározott módon – naptári negyedévente közleményben teszi közzé.

2.4.2. Másodfokú eljárás (2. táblázat)

Az elsőfokú határozat ellen az OEP főigazgatójához lehet jogorvoslati kérelmet benyújtani. A másodfok adminisztratív szervezeti egysége az OEP Transzparencia Fellebbviteli Titkársága (TFT). A fellebbvitel javaslattevő szerve a Fellebbviteli Bizottság (FB), mely összetételéről, valamint a másodfokú határozathozó személyéről (OEP főigazgató) jogszabály határoz. Az ügyfél értesítése és a határozat közzétételének módja azonos az első fokú eljárásával.

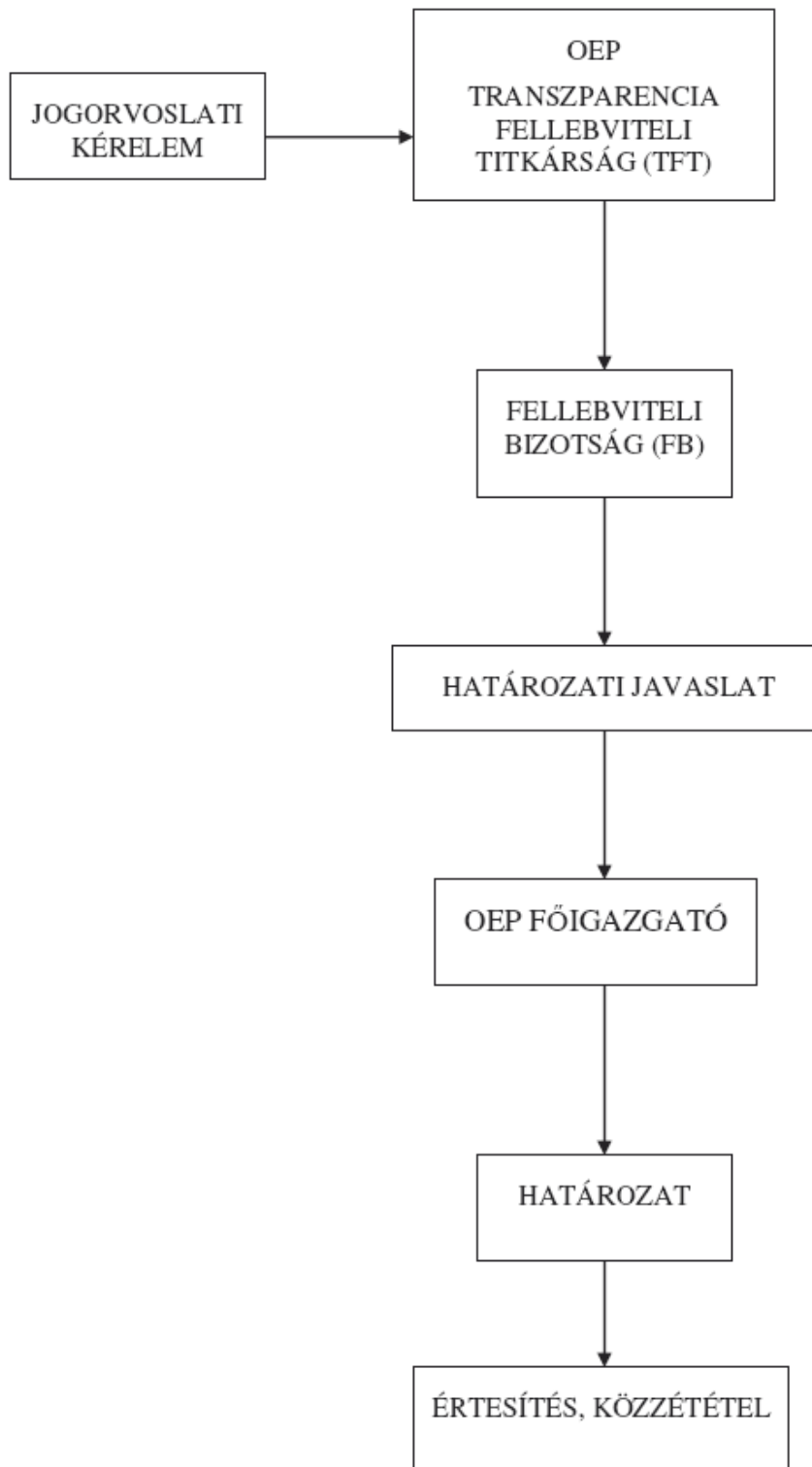
1. ábra - Elsőfokú államigazgatási eljárás



2. ábra - Másodfokú eljárás

2. ábra

MÁSODFOKÚ ELJÁRÁS



Hivatkozások:

1. 89/105/EGK tanácsi irányelv az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek árának megállapítását, valamint nemzeti egészségbiztosítási rendszerekbe történő felvételüket szabályozó intézkedések átláthatóságáról, (www.eu.int)
2. 1997. évi LXXXIII. törvény a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól,
3. 217/1997. (XII. 1.) Kormányrendelet a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény végrehajtásáról,
4. 32/2004. (IV.26.) ESzCsM rendelet a törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról,
5. 16/2004. (Eb.K.) számú OEP utasítás – belső szabályzat
6. TÉB ügyrend (www.oep.hu)
7. EüM irányelv az egészségügyi-gazdaságtani elemzések készítéséről (Egészségügyi Közlöny, LII. évf. 11. szám 1314-34)