

## Az iloprost kezelés egészség-gazdaságtani elemzése perifériás obliteratív verőérbetegségben

Herczeg Balázs, Semmelweis Egyetem Gyógyszerügyi Szervezési Intézet  
Rózsa Péter, Dr. Gerencsér Zsolt, Hosptess Kft.

A perifériás obliteratív verőérbetegség incidenciája folyamatosan emelkedik. A növekedés mögött elsősorban arteriosclerosis obliterans és az angiopathia diabetica esetszámának növekedése áll. Jelen vizsgálatunkban egy – a perifériás obliteratív verőérbetegségek kezelésére szolgáló – hatóanyag, az iloprost költséghatékonysági vizsgálatát végezzük el. A költséghatékonyságot két elemzési típus segítségével vizsgáltuk. Rövidtávon egy költséghatékonysági vizsgálat során az iloprostot az alprostadil hatóanyaggal hasonlítottuk össze. Kemény végpontnak a mortalitás csökkenést választottuk. Elemzésünk második részében egy általunk kifejlesztett modell alapján egy költség-hasznossági elemzést végeztünk. 10 éves időtartamú iloprost kezelést a nem kezeléssel vetettük össze, az amputáció elkerülésére és az abból fakadó minőséggel korrigált életévnyereségre (QALY) fókuszálva. Az egy éven túli költségeket és a hasznokat egyaránt 5 százalékkal diszkontáltuk.

Eredmények: Rövid távon (21 – 28 nap, illetve 6 hónap) arra a következtetésre jutottunk, hogy az iloprost kezelés dominánsan költséghatékony a számított alprostadil átlaggal szemben. A költség-hasznossági elemzésünk is az iloprost költséghatékonyságát igazolta. Eszerint egy további életminőséggel korrigált életévnyereség 407 349 Ft-ba kerül a finanszírozó számára a nem kezeléshez képest.

Következtetésként kijelenthetjük, hogy az iloprost terápia hatásos és költséghatékony eljárás a perifériás obliteratív verőérbetegség kezelése során.

Health Economic Analysis of Iloprost in the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease. The incidence of peripheral arterial occlusive disease is in continuous increase. The growth can be explained by the rising number of arteriosclerosis obliterans and angiopathia diabetica cases. In the present study, we carry out the cost-effectiveness analysis of the active substance, iloprost, in the treatment of peripheral arterial occlusive disease. Cost-effectiveness was evaluated by means of two types of analysis. On the short term, in the frame of a cost-effectiveness analysis, iloprost was compared to alprostadil. The decrease in the rate of mortality was chosen as the primary end point. In the second part of our analysis, we performed a cost-utility analysis based on a model developed by our team. On a ten year time frame, iloprost was compared to no treatment, focusing on the gain in Quality Adjusted Life Years as the result of avoiding amputation. Costs and

utilities exceeding one year were discounted by a 5% rate. On the short term (21-28 days and 6 months), we came to the conclusion that iloprost treatment is dominant to the calculated alprostadil average. Our cost-utility analysis also supported the cost-effectiveness of iloprost. In this case, an extra quality adjusted life year is 407 349 HUF compared to no treatment.

As a conclusion, we can declare iloprost being efficient and cost-effective in the treatment of peripheral arterial occlusive disease.

### BEVEZETÉS

A perifériás obliteratív verőérbetegség egy jellegzetes tünetekkel, azonos morfológiai következményekkel járó betegségcsoport összefoglaló megnevezése. Ezen betegségek az arteriosclerosis obliterans, a thrombangitis obliterans és az angiopathia diabetica [1].

#### Arteriosclerosis obliterans – (AO)

Az artériák ateroszklerózisa következtében kialakuló diffúz, degeneratív folyamat, mely a verőerek lumenének sztenózisát, illetve elzáródását (obliterációját) okozza. Mindezek következtében a keringés nem képes a megfelelő szöveti oxigenizációt biztosítani. Az AO legtöbbször az alsó végtagokban jelentkezik, de kisebb gyakorisággal a felső végtagokon is kialakulhat [2].

Az arteriosclerosis obliterans-on belül négy stádiumot különíthetünk el (Fontaine I-II-III-IV). Elemzésünkben kizárólag a súlyos Fontaine III – IV stádiumra fókuszálunk.

#### Thrombangitis obliterans (Bürger-kór) – (TAO)

A thrombangitis obliterans az AO-hoz hasonlóan elsősorban az alsó és felső végtagokon jelentkezik. A kis és közepes artériák és vénák ismeretlen etiológiájú, szegmentális gyulladással járó betegsége, melyet gyakran kísér Raynaud-jelenség, illetve az esetek egy részében migráló flebitisz [2].

#### Angiopathia diabetica (AD)

Az angiopathia diabetica (diabéteszes láb szindróma) az összetett késői diabéteszes szövődmények „klasszikus” formája és egyike a legjelentősebb klinikai problémáknak, amelyek a cukorbetegséggel hozhatók összefüggésbe. Szociális és társadalmi jelentőségét bizonyítja, hogy a nemtraumás végtag amputációk mintegy feléért felelős, és cukorbetegségben az amputáció 30-40-szer gyakoribb, mint az egészséges anyagcseréjű népességben.

## MÓDSZERTAN

## Komparátor megnevezése

Elemzésünkben két – klinikailag igazoltan hatásos – hatóanyag költséghatékonyságát vizsgáljuk:

Az alprostadil a természetes prosztaglandinok csoportjába tartozik. „Legfontosabb hatásai közé tartozik értágító thrombocyta aggregációt gátló és aktiváló hatása. Az értágító hatás eredményeként csökken a vérnyomás és a perifériás vaszkuláris rezisztencia.” [3]

Az iloprost egy szintetikus prosztaciklin analóg, amely megakadályozza a trombocita aggregációt, valamint a trombocita megkötési és elengedési reakciót. A kis artériákon és apró vénákon azok dilatációját okozza. Ezen felül a klinikai vizsgálatok során hatására megfigyelték a mediátorok okozta (szerotonin, hisztamin) kapilláris sűrűség növekedését valamint a megnövekedett vaszkuláris permeabilitás csökkenését a mikrocirkulációban.

Az iloprost stimulálja az endogén fibrinolitikus potenciált, gyulladásgátló hatással bír, pl. endotelialis léziót követően a leukociták adhéziójának gátlásán keresztül és a sérült szövetekben a leukociták akkumulációjának gátlásán keresztül, valamint a tumor nekrózis faktor csökkentett felszabadításán keresztül [4].

## Az elemzés alapját képező hatásossági paraméterek bemutatása

Költség-hatékonysági elemzésünk alapjául Altstaedt és munkatársai randomizált, nyílt, aktív kontrollos vizsgálatát választottuk, amely során a prosztaglandin E1 (PGE1) illetve a stabil prosztaciklin-analóg, klinikai hatásosságát és tolerálhatóságát hasonlították össze Fontaine IV-es stádiumú előrehaladott perifériás artériás okkluzív betegségben szenvedő diabéteszes és nem-diabéteszes betegekben.

A vizsgálatba 267 beteget vontak be. A betegeket 21-28 napig kezelték, vagy napi hatórás infúzió keretében iloprosttal, vagy napi 2x2 óra PGE1-vel. A kezelés végén a következő paraméterek javulását értékelték: trofikus lézió javulását, a nyugalmi fájdalom csökkenését, és a globális klinikai státusz változását. 228 beteg volt végül értékelhető, 52,7%-uk reszponderként, 43,1%-uk nonreszponderként ( $p=0,148$ ). Míg az iloprost mind a diabétesz, mind a nem-diabétesz csoportban hasonló hatásosságot mutatott (53,3% és 51,4% a terápiára reagálók aránya), addig a PGE1-csoporton belül a diabétesz-betegek szerényebb klinikai javulást mutattak (36,6% versus 53,3%). 6 hónap elteltével mindkét csoportban a betegek 62,5%-a volt életben és alsó lábszárjuk járóképes maradt. Valamivel több iloprost-kezelt betegnél került sor major amputációra (32,1% versus 27,2%), míg a halálozások száma az iloprost-betegeknél 50%-kal csökkent (7,5% versus 14,6%,  $p=0,1$ ) szemben a PGE1-csoporttal [5]. Az alábbiakban táblázatos formában mutatjuk be a vizsgálat legfontosabb eredményeit (1. 2. táblázat).

paraméterek	iloprost (n=112)	PGE1 (n=116)	P érték
Trofikus lézió klinikailag értékelhető javulása	60 (53,6%)	50 (43,1%)	0,114
Nyugalmi fájdalom csökkenése (n=178)	55 (62,2%)	50 (53,8%)	0,199
Globális klinikai javulás	69 (61,6%)	63 (54,3%)	0,265
Válaszadók aránya	59 (52,7%)	50 (43,1%)	0,148

1. táblázat  
A vizsgálat eredményei [5]

		3 hónap	6 hónap
Iloprost csoport (n=138)	Betegek száma	120	106
	Minor amputáció	25 (20,8%)	19 (17,9%)
	Major amputáció	20 (16,7%)	34 (32,1%)
	Halálozások száma	5 (4,2%)*	8 (7,5%)*
	Járóképes lábszárú betegek száma	95 (79,2%)	66 (62,3%)
PGE1-csoport (n=129)	Betegek száma	114	103
	Minor amputáció	27 (23,4%)	19 (18,4%)
	Major amputáció	15 (13,2%)	28 (27,2%)
	Halálozások száma	11 (9,6%)*	15 (14,6%)*
	Járóképes lábszárú betegek száma	90 (79%)	64 (62,1%)

\*Statistikailag szignifikáns

2. táblázat  
Az amputációk és halálozások száma a követési idő függvényében kezelési szándék szerinti analízis alapján [5]

Tekintettel arra, hogy a különbség csak a halálozások száma esetén érte el a statisztikai szignifikanciát, költséghatékonysági elemzésünk alapjául így a halálozások számát, mint kemény végpontot választottuk.

## EREDMÉNYEK

## Költségszámítás

Az elemzésünk során az alábbi gyógyszer-és terápiás költségekkel számoltunk. A komparátor átlagköltségét az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) hivatalos gyógyszer-törzsében felsorolt alprostadil hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek napi terápiás költségének átlaga alapján számoltuk (3. 4. táblázat).

	iloprost	alprostadil átlag
Összhatóanyag (21 nap) ( $\mu\text{g}$ )	1 050	10 500
Összköltség (Ft)	526 134	1 511 767

3. táblázat  
21 napos terápia költsége egy beteg esetén [6, 7]

	iloprost	alprostadil átlag
Összhatóanyag (28 nap) ( $\mu\text{g}$ )	1 250	14 000
Összköltség (Ft)	701 512	2 015 689

4. táblázat  
28 napos terápia költsége egy beteg esetén [6, 7]

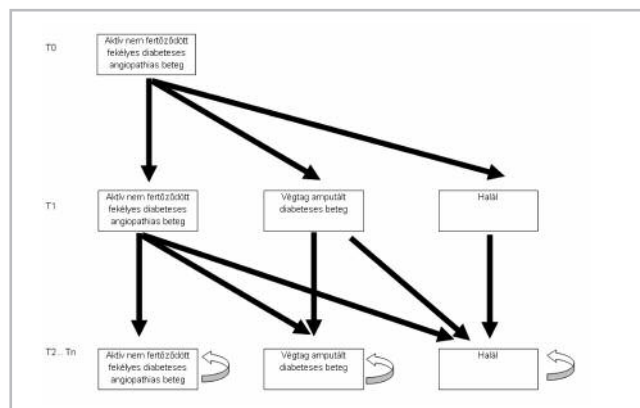
A fél éves hatásossági eredmények és a gyógyszerköltségek vonatkozásában – amennyiben nem veszünk figyelembe egyéb költségtényezőket, mint ezen időszak után-

követés és rehabilitáció költségeit – megállapíthatjuk, hogy az iloprost dominánsan költséghatékony a számított alprostadil átlaggal szemben, hiszen alacsonyabb költség-szint mellett eredményesebben csökkenti a mortalitást.

**Költség-hasznossági elemzés**

Költség-hasznossági modellünkben az iloprost terápiát a placebo kezeléshez hasonlítottuk, melyeket a standard terápia mellé adtak. Arra kerestük a választ, hogy mekkora a költsége egy életminőséggel korrigált életév nyereségnek (QALY). A standard terápiához képest az iloprosttal kiegészített terápia ugyan drágább, de magasabb hasznossági szintet biztosít azáltal, hogy szignifikánsan csökken a végtagamputációk száma és ezáltal a betegek életminősége is magasabb.

A modell három fő egészségi állapotot különböztet meg. Az egyes stádiumok közötti átmenetek De Donato et al [8] cikke alapján kerültek meghatározásra (1. ábra).



1. ábra A költséghatékonyági modell felépítése [7]

Jelen elemzésünkben egy 55 éves beteg életútját szimuláltuk 10 éves időtávon. Ezen értékek ebben az indikációs körben megfelelnek egy átlagos magyar betegnek. A költségeket és a hasznosságokat egyaránt 5 százalékos ráta mentén diszkontáltuk.

Az egyes tranzíciós valószínűségi paramétereket az 5. táblázat foglalja össze:

Kar	P (Aktív nem fertőzött fekélyes angiopathias beteg)	P (amputáció)	P (halál + amputáció)	P (halál)
Iloprost	1 - 0,094 - 0,047 = 0,859	0,094	0,141	0,0470
No treatment	1 - 0,106 - 0,093 = 0,801	0,093	0,199	0,106

5. táblázat Tranzíciós valószínűségek [8]

A hasznossági szintek meghatározásánál Redekop et al tanulmányára támaszkodtunk, amint az a 6. táblázatban látható.

A költségeken belül kizárólag a direkt orvosi költségeket, vagyis az iloprost terápia, valamint az amputáció és az azt követő rehabilitáció költségét vettük figyelembe. Iloprost terápia költsége: 28 nap x 25 054 (napi terápiás költség) = 701 512 Ft.

	Nincs korábbi amputáció	Egy vagy több lábujj amputáció	Egyik lábfej amputációja	Egyik láb major amputációja	Mindkét láb vagy lábfej amputációja
Nem aktív fekély	0,84	0,74	0,68	0,62	0,51
Aktív nem fertőzött fekély	0,75	0,68	0,63	0,57	
Aktív fertőzött fekély	0,7	0,65	0,59	0,55	
Halál	0				

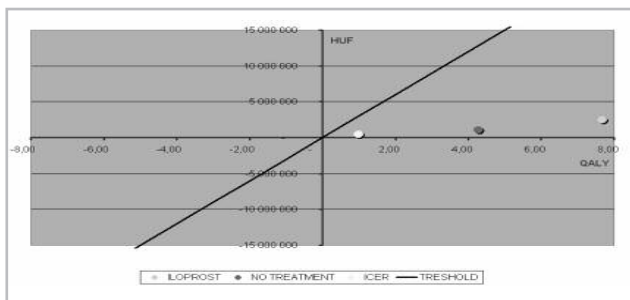
6. táblázat Hasznossági szintek [9]

Az amputáció költsége az OEP HBCS kód alapján történő térítése szerint 396 239,62 Ft [10], amihez hozzáadódik a műtét utáni rehabilitáció költsége, amelyet egy hazai tanulmány számításai szerint 213 475,5 Ft-nak vetünk [11].

Azaz az amputációhoz kapcsolódó összes költség tehát 609 715,12 Ft/amputáció. További kiadást jelent még a hosszú távú rehabilitáció költsége, ami az említett tanulmány alapján 30 916,67 Ft/hó [11].

Aktív nem fertőzött fekélyes angiopathias beteg számára a következő költségeket számoljuk el: diabétesz terápia, gyakori orvosi vizit, hosszú távú rehabilitáció. A gyógyszeres terápia az OEP gyógszertörzse alapján 2 414,58 Ft, míg a gyakori orvosi vizitek, laborvizsgálatok további 34 431,20 Ft-ba kerülnek havonta az OEP adatai alapján. Egy aktív, nem fertőzött fekélyes angiopathias beteg költsége havi szinten tehát 36 845,75 Ft-ba kerül a finanszírozónak [7].

Az előző fejezetben bemutatott paraméterek mentén az ICER értéke 407 349 Ft/QALY-nak bizonyult. Azaz egy további életminőséggel korrigált életévnyereség 407 349 Ft-ba kerül a finanszírozó számára a nem kezeléshez képest. Ez az érték jóval alatta marad a gyakran hivatkozott 7-8 000 000 Ft/QALY küszöbértéknek (threshold, amely kb. a magyarországi dialízis Ft/QALY értékének felel meg) (2. ábra).



2. ábra Eredmények [7]

**MEGBESZÉLÉS**

Jelen egészség-gazdaságtani elemzésünkben az iloprost költséghatékonyágát vizsgáltuk az alprostadillal (rövidtávon) és a nem kezeléssel összehasonlítva (hosszú távon).

Rövidtávon (21 – 28 nap, illetve 6 hónap) arra a következtetésre jutottunk, hogy az iloprost dominánsan költséghatékony a számított alprostadil átlaggal szemben.

A költség-hasznossági elemzésünk is az iloprost költséghatékonyságát igazolta. Ebben az esetben hosszú távon (10 év) a gyógyszeres terápiát a nem kezeléshez hasonlítottuk, ekkor minden további életminőséggel korrigált

életévnyereség 407 349 Ft-ba kerül a finanszírozó számára.

Összességében megállapíthatjuk, hogy az iloprost terápia hatásos és költséghatékony eljárás.

#### IRODALOMJEGYZÉK:

- [1] Belgyógyászati Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Perifériás obliteratív verőérbetegség rehabilitációja
- [2] Belgyógyászati Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A perifériás obliteratív verőérbetegségek
- [3] ALPROSTADIL PD&RC 500 µg/ml injekció infúzióhoz Alkalmazási Előírása
- [4] ILOMEDIN 20 µg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz Alkalmazási Előírása
- [5] Altstaedt H O, Berzewski B, Taschke C, SH-Authors.: Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous Iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids 49,2: 573-578 (1993)
- [6] www.oep.hu, gyógyszerertörzs, 2008. július 16.
- [7] Saját számítások
- [8] de Donato G. et al. The ILAILL Study: Iloprost as Adjuvant to Surgery for Acute Ischemia of Lower Limbs A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study by the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery, Ann Surg. 2006 Aug;244(2):185-93.
- [9] WK Redekop, EA Stolk, E Kok, K Lovas, Z Kalo, JJV Busschbach: Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments Diabetes Metab. 2004 Dec;30(6):549-56.
- [10] Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár fekvőbeteg ellátás finanszírozásának adatbázisa. www.oep.hu
- [11] Dr. Pécsváradi Zsolt: Össejt implantáció az angiológiában ESKI tanulmányok, Budapest 2006

#### SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Herczeg Balázs** 2001-ben végzett a SOTE Gyógyszerészkarán, 2004-ben gyógyszerész-közgazdász oklevelet szerzett, 2006-ban részt vett a Vienna School of Clinical Research által szervezett Health Outcomes kurzusokon. Jelenleg PhD-hallgató a SOTE GYOK



**Dr. Gerencsér Zsolt:** orvos-közgazdász, belgyógyász és onkológus szakorvos. 1998-tól a Főv. Önkormányzat Szt. Margit Kórházának onkológiai osztályán dolgozik. 2005-től a Hosptess Kft. ügyvezetőjeként gyógyszer-gazdaság, egészség-gazdaság területén ír elemzéseket. Tagja a Magyar Egészség-gazdaságtani Társaságnak.

Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézetében. Kutatási és érdeklődési területe: a vesetranszplantáció és dialízis költséghatékonyságának modellezése illetve a generikus gyógyszerek piaci bevezetése és a generikus program sikerének elemzése. Egészség-gazdaságtani tárgykörben több publikációja jelent meg az utóbbi években.



**Rózsa Péter** 2007-ben végzett a Budapesti Corvinus Egyetemen nemzetközi gazdaság és egészségügyi közgazdaságtan szakirányon. 2008-ban elvégezte az Eötvös Loránd Tudományegyetem gyógyszerpolitika és gyógyszer-gazdaságtan szakirányú továbbképzési szakát. Jelenleg az ELTE Szociálpolitikai doktori iskolájában PhD-

hallgató. Fő kutatási területe a különböző állami szabályozási mechanizmusok hatékonyságának vizsgálata az egészségügyön belül.

#### Helyreigazítás

Az IME 2008. 9. számának 30. oldalán „A solifenacin (Vesicare®) magyarországi alkalmazása hiperaktív hólyag szindrómában; egészség-gazdaságtani elemzés” című cikkben **Prof. Dr. Romics Irme** munkahelyének neve tévesen jelent meg. **Helyesen:** Semmelweis Egyetem Urológia Klinika.