

OTDK-dolgozat

Mikudina Boglárka

2013

**Az epilepszia kezelésére használt kombinált terápia
költséghatékonyságának vizsgálata Markov modell segítségével**

**Cost-effectiveness analysis of combination therapy in epilepsy using a
Markov-model**

Kézirat lezárása: 2012. március 26.

I Tartalomjegyzék

I	Tartalomjegyzék	1
II	Táblázatjegyzék	3
III	Ábrajegyzék.....	3
1	Bevezetés.....	1
2	Epilepszia	3
3	Modellezés	5
3.2.1	A Markov-modell.....	6
3.2.2	A bizonytalanság kezelése	7
4	Módszertan.....	9
4.1	Markov-modell.....	9
4.2	Paraméterek.....	12
4.2.1	Valószínűség paraméterek	12
4.2.2	Költségek	13
4.2.3	Életminőséggel korrigált életév nyereség (QALY).....	14
4.2.4	Diszkontálás	16
4.3	Érzékenység vizsgálat	17
4.3.1	A determinisztikus érzékenység vizsgálat.....	17
4.3.2	A probabilisztikus érzékenység vizsgálat.....	17
5	Eredmények.....	18
5.1	A determinisztikus érzékenység vizsgálat eredményei	19
5.1.1	QALY értékek kiszámítása EQ-5D vagy SF-6D generikus életminőség kérdőív segítségével	19
5.1.2	Diszkontálás.....	20
5.1.3	Az elhalálozáshoz kapcsolódó egyszeri költség elhagyása	21
5.2	A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredményei	22

6	Összegzés	24
IV	Irodalomjegyzék	26
V	Mellékletek.....	28

II Táblázatjegyzék

1. táblázat: A modell átmenet valószínűség paramétereinek bemutatása.....	
2. táblázat: A modell költségparamétereinek bemutatása.....	
3. táblázat: Az modell hasznosság paramétereinek bemutatása.....	
4. táblázat: EQ-5D-val kapott QALY értékekkel számolt ICER, az alapeset	
5. táblázat: SF-6D-val kapott QALY értékekkel számolt ICER.....	
6. táblázat: Diszkontálás nélküli ICER érték	
7. táblázat: 5%-os diszkontráta, egyaránt a költségekre és az egészségnyereségre	
8. táblázat: 3,5% költségekre vonatkozó diszkontráta és 1,5%-os egészség-nyereségre alkalmazott diszkontrátával számolt ICER	
9. táblázat: A halálozáshoz tartozó egyszeri elhagyásával számolt ICER.....	
10. táblázat: A halálozáshoz tartozó egyszeri költséggel számolt ICER.....	

III Ábrajegyzék

1. ábra: A Markov-modell felépítése.....	
2. ábra: Az ICER eloszlása	
3. ábra: Elfogadási görbe	

1 Bevezetés

Az epilepszia a legelterjedtebb neurológiai betegség, amely hosszú távú gyógyszeres kezelést igényel. Prevalenciája Magyarországon a felnőtt lakosság esetében 0,5%-ra tehető, ami körülbelül 50-60 ezer epilepsziás beteget jelent országos szinten. Az incidencia értékek, vagyis az évente előforduló új esetek aránya, 0,4 és 1,0‰ között mozognak. A mortalitási mutatókat tekintve az epilepsziában szenvedő betegeknek sokkal nagyobb esélyük van a hirtelen halálra, azonban azoknál a betegeknél, ahol a kezelések hatására sikerül elérni a rohammentességet, a mortalitási mutató megegyezik a normál populáció mutatóival.

Az epilepszia kezelése leggyakrabban gyógyszeres terápiával történik, mely lehet monoterápia, vagyis mindössze egy szer alkalmazása vagy kombinált terápia vagyis több szer együttes alkalmazása. Az új generációs antiepileptikumok 1980-as évekbeli megjelenése után vált lehetővé a kombinált terápia alkalmazása. (Szupera, 2007) Ezek a készítmények kevesebb mellékhatással, de általában magasabb költséggel érik el ugyanazt a hatásossági szintet.

Segítségükkel szinte személyre szabott terápiák alkalmazására van lehetőség a különböző betegeknél. (Bakos, 2012)

Sajnos, a magas prevalencia adatok és a súlyos költség illetve életminőség terhek ellenére, mely mind az egyén, mind a társadalom szintjén megjelenik, Magyarországon még kevés kutatás áll rendelkezésre az epilepsziás betegek helyzetét illetően. Ez indokolja a téma relevanciáját és a különböző terápiák költséghatékonyságának vizsgálatát.

A modellezés gyakran alkalmazott módszer az egészség-gazdaságtani elemzésekben. Mivel a modell a való életből vett helyzetek és folyamatok leegyszerűsített változata, használata lényegesen megkönnyíti az elemzések elkészítését. Legelterjedtebb formája a Markov-modell, melynek segítségével különböző terápiák és beavatkozások lefolyását mutathatjuk be. A legfontosabb betegségstádiumok és a hozzájuk rendelt költségek és hasznosságok meghatározásával, valamint a betegek mozgásának irányát bevonva a modellbe megbecsülhetjük a betegség vagy terápia hosszú távú költségeit, betegségterhét, vagy költséghatékonyságát. Így lehetőség nyílik akár több különböző terápia költséghatékonyságának összehasonlítására is.

Dolgozatomban az epilepszia kezelésére használt monoterápia és kombinált terápia egymáshoz viszonyított költséghatékonyságát vizsgálom. Ehhez egy 2005-ben Wilby és szerzőtársai által publikált hét új generációs antiepileptikum klinikai hatásosságáról, tolerálhatóságáról és költséghatékonyságáról szóló szisztematikus áttekintést vettem alapul.

(Wilby, et al., 2005) Az általuk közölt modell szolgált az elemzéshez használt modell alapjául, melyet a 2009-2010-ben zajlott Epilepszia betegségteher felmérés Magyarországon kutatás eredményeiből nyert adatokkal egészítettem ki és aktualizáltam a magyar lakosság adataira. (Mikudina 2010, 37-44)

A dolgozat felépítése a következőképpen alakul. A bevezetés után röviden bemutatom magát az epilepszia betegséget, annak kezelési módjait és lefolyását, emellett ismertetem a modellezés elméleti hátterét, bővebben részletezve a Markov módszert. A második részben bemutatom a módszertant, amely alapján a modellt felépítettem, a különböző paraméterek összegyűjtésétől kezdve a mintául vett modellstruktúra átalakításán át a determinisztikus és valószínűségi, vagy probabilsztikus, érzékenységvizsgálat leírásáig. A harmadik részben prezentálom az eredményeket, míg a negyedik részben összefoglalom az eddigi tapasztalatokat és felvázolom a jövőbeni kutatás lehetőségeit, irányát.

2 Epilepszia

Az Egészségügyi Minisztérium által kiadott, jelenleg is érvényben lévő irányelv az epilepsziát a következőképpen definiálja:

„Az epilepszia krónikus központi idegrendszeri kórállapot. Fő klinikai jellemzői az ismétlődő, rövidebb-hosszabb rohamszerű események (epilepsziás rohamok), amelyek általában spontán lepnek fel és önmaguktól szűnnek. Az epilepszia kialakulása olyan kórfolyamatok következménye, amik az idegsejtek ingerlékenységének tartós és kórosan fokozott megváltozását okozzák.” (Magyar Epilepszia Liga 2010, 6388)

Az epilepszia a legelterjedtebb neurológiai betegség, ami hosszú távú, akár élethosszig tartó, gyógyszeres kezelést igényel. Prevalenciája Magyarországon a gyermek populáció esetében 1%-ra, míg a felnőtt populáció esetében körülbelül 0,5%-ra tehető. Ezen értékkel számolva hazánkban körülbelül 50-60 ezer epilepsziás beteg él. A betegség incidenciája 0,4-1,0‰. Ez az érték csecsemő- és gyerekkorban a legmagasabb, ekkor meghaladja az 1,0‰-et. Az epilepszia akár évtizedekig is fennálló betegség, így a kumulatív incidencia az életkor vége felé akár a 3-5%-ot is elérheti. (Magyar Epilepszia Liga, 2010)

Az epilepsziában szenvedő betegeknek sokkal nagyobb esélyük van a hirtelen halálra, vagy bármilyen más fizikai sérülésre (pl.: égési sérülés), mint az átlagos lakosságnak. A nem-rohammentes betegek esetében akár 5-10 évvel is megrövidülhet az élettartam. A betegek 0,1-0,5%-nál fordul elő a betegséghez kapcsolható közvetlen halál. Azonban fontos azt is megemlíteni, hogy rohammentes betegek mortalitási mutatója gyakorlatilag megegyezik a normál populációéval. (Magyar Epilepszia Liga, 2010)

A közhiedelemmel ellentétben, mely szerint a férfiaknál gyakrabban fordul elő epilepszia, a betegség ugyanolyan arányban érinti a nőket és a férfiakat is.

Hosszú távú és kiszámíthatatlan betegség lévén a mindennapi életvitelre is hatással van. A rohamok bekövetkeztét általában nem lehet előre jelezni, emiatt sok beteg képtelen a sérülések elkerülése érdekében elővigyázatossági lépéseket tenni. A rohamoktól való félelem és szorongás miatt az epilepszia negatívan hat az életminőségre, továbbá, a betegek rendszeres orvosi gondozásra, nem ritkán élethosszig tartó, monitorozást igénylő gyógyszeres kezelésre szorulnak. A rohamok megelőzésében a megfelelő életvitel kialakítására is szükség van, a betegség az egyén életének összes területére hatással lehet, alapvetően befolyásolhatja karrierjét és magánéletét egyaránt. (Magyar Epilepszia Liga, 2010)

A betegség kezelésére használt terápiák három csoportba sorolhatók; 1. gyógyszeres, 2. sebészi és 3. egyéb módszerek (pszichoterápiás eljárások, biológiai, illetve kombinált sebészeti-biológiai módszerek). Mindegyik kezelés célja a roham-mentesség elérése és ezáltal az életminőség javítása. A műtéti eljárás az egyetlen, amelynek segítségével gyógyítható epilepszia, ilyen esetben hatásossága meghaladja a gyógyszeres terápia hatásosságát. A többi kezelési mód csak rohammentességet eredményez. Az azonban jelentős eredmény, hogy csak gyógyszeres kezelés esetén is már a betegek 70-75%-a rohammentessé tehető, míg a gyógyszer-rezisztens betegek 30-40%-ánál érhető el ugyanez műtéttel. (Magyar Epilepszia Liga, 2010)

Mivel az elemzés célja a kombinált terápia költséghatékonyságának vizsgálata, a következőkben bővebben írok az epilepszia esetén alkalmazott gyógyszeres kezelés technikájáról.

A már hivatkozott Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve szerint az újonnan diagnosztizált betegek esetében monoterápiás gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. Ezt először kis dózisban adagolják, majd fokozatosan növelik a mennyiséget és beállítják azt a gyógyszer szintet, amely mellett kialakul az állandó vérszint. A gyógyszerbevételek száma jelentősen befolyásolja a betegek compliance-ét, terápiahűségét, ezért a javasolt napi gyógyszerbevétel 1-2 alkalom. Amennyiben az első gyógyszerrel nem sikerül elérni a rohammentességet át lehet térni egy másik gyógyszer szintén monoterápiás alkalmazására vagy kombinált terápiára, mely az esetek nagy részében két gyógyszer együttes alkalmazását jelenti (ritka esetben fordul elő három szer együttes alkalmazása). A Magyarországon elérhető szerek alkalmazásának sorrendjét az 1. Mellékletben található táblázat mutatja be. A Szakmai Irányelv alapján a kétféle terápiás módszer egyaránt alkalmazható második lépésként, mivel hatékonyságuk nem különbözik jelentősen. A gyógyszeres terápia váltása esetén fokozatosan szabad csak csökkenteni az első szer dózisát, a megvonásos rohamok elkerülése végett. (Magyar Epilepszia Liga, 2010)

3 Modellézés

A modellezés gyakran alkalmazott módszere az egészség-gazdaságtani elemzéseknek. Alkalmazóknak a való életben előforduló bonyolult szituációk és folyamatok leegyszerűsített képét kínálják, így használatuk egyszerű és áttekinthető. (Trikalinos, Siebert and Lau, 2009) Segítségükkel hatásossági adatokból hatékonysági adatokat számolhatunk, a rövid távú eredményeket pedig hosszú távra vetíthetjük. Modellezéssel akár meg nem történt eseményeket is szimulálhatunk vagy összehasonlíthatunk különböző scenáriókat és végkimeneteket. (Annemans, Genesté and Jolain, 2000)

Mindezek célja az egészségügyi döntéshozók támogatása és releváns információkkal ellátása az egészségügyre fordítandó források hatékony elosztása érdekében. (Drummond, et al., 2005)

Egy modell felépítése azonban általában nem egyszerű. Drummond és szerzőtársai a modell építés folyamatát öt állomásra bontják. Ezek a következők:

1. A modellezni kívánt probléma meghatározása
2. A modell limitációinak és határainak meghatározása
3. A modell struktúrájának meghatározása
4. Az eredmények meghatározása és szintetizálása

A modellezni kívánt probléma meghatározása a modellezés legfontosabb lépése. Ennek során meg kell határozni a modellezés célját és a különböző beavatkozásokat vagy terápiákat, amiket össze kívánunk hasonlítani az elemzés során.

A modell limitációinak és határainak meghatározását a modellek alap természete indokolja, mivel leegyszerűsített képei mindössze a valóságnak. Ezért meg kell határozni többek között az időtávot, amelyet vizsgálunk, a költségek és a hasznok mérésének eszközeit és a modellezés perspektíváját, vagyis hogy finanszírozói, társadalmi vagy egyéni nézőpontból vizsgáljuk-e a végkimeneteket. Ezeket a határokat erősen befolyásolja a meglévő és fellelhető adatok minősége valamint a vizsgált probléma összetettsége.

A modell struktúra meghatározása fontos döntés. Ennek során meghatározásra kerül az input paraméterek egymáshoz való viszonya, valamint a klinikai események bekövetkeztének sorrendje. Három fő modell sémát különböztet meg a szakirodalom.

Ezek 1. a Döntési fák, 2. a Markov-modell és 3. a Szimulációs modellek. Az epilepszia kezelésére használt kombinációs terápia költséghatékonyságának vizsgálata során Markov-modellt alkalmaztam, így a későbbiekben erről írok bővebben.

3.2.1 A Markov-modell

A Markov-modell segítségével különböző terápiák lefolyását mutathatjuk be, meghatározva a legfontosabb betegségstádiumokat, melyek között a betegek ciklusonként meghatározott irányokban mozoghatnak. Ezekhez az állapotokhoz költségeket és egészségnyereséget rendelve szimulálhatjuk a betegség vagy terápia hosszú távú költségeit és betegségterhét. Egy ciklus hosszát a betegség vagy a vizsgált terápia határozza meg. A Markov-modell struktúrája betegségállapotokból és az ezeket összekötő nyilakból áll. A nyilak mutatják meg a betegek útját a különböző állapotok között és ezekhez valószínűségi változókat rendelve határozhatjuk meg, hogy az adott ciklusban hány beteg tartózkodik a különböző állapotokban az előző állapothoz képest. A modell sebességét a valószínűségi változók nagysága határozza meg. (Drummond, et al., 2005)

Az egészség-gazdaságtani elemzésekben előszeretettel alkalmaznak Markov-modelleket, mivel segítségükkel különböző egészségügyi kimenetek határozhatók meg. Ilyen például az átlagos várható élettartam vagy a hosszútávon felmerülő költségek és életminőség adatok. Emellett sajnos korlátai is vannak a Markov-modellnek. Ilyen például a hiányzó emlékezet, vagyis az átmenet valószínűsége nem függnek attól, hogy a beteg mennyi időt töltött el az adott állapotban, amely a való életben azonban jelentősen befolyásolhatja a beteg további útját. Másik kritika, ami gyakran megfogalmazódik, az átmenet valószínűségek becslésének nehézsége. Ezeket általában klinikai vizsgálatokból, vagy korábbi elemzésekből nyerik. Ezek azonban nem biztos, hogy megegyeznek a valóságban előforduló értékekkel, a klinikai vizsgálatok során vizsgált betegminta értékei ugyanis torzítottak lehetnek a teljes populációéhoz képest. (Brodsky, 2012)

3.2.2 A bizonytalanság kezelése

Modellezés során a bizonytalanság kezelésére többféle érzékenység vizsgálat elvégzése szükséges. Kétféle bizonytalansági tényezőt különböztetünk meg. Az egyik a modellbizonytalanság, mely a modell szerkezetére utal, a másik pedig a paraméterbizonytalanság, amely a modell inputok bizonytalanságára utal.

A paraméter-bizonytalanság három szintbe sorolható:

1. Módszertani bizonytalanság, mely az elemzés során alkalmazott módszerekből fakad, mint például a helytelenül megválasztott diszkontráta értéke vagy a költségszámítás során figyelembe vett, vagy figyelembe nem vett költségek.
2. Betegjellegzetességek, amely a modellben követett betegmintát leíró demográfiai és klinikai változókból ered. Ennek magyarázata, hogy más és más betegcsoportoknál változhat a költséghatékonyság, tehát a minta betegjellegzetességeinek pontos leírása elengedhetetlen. Az eredmények teljes populációra történő kivetítésével pedig körültekintően kell eljárni.
3. Mintavétellel becsülhető paraméterek bizonytalansága. Ez a modell inputjául szolgáló paraméterek értékei körüli bizonytalanságra utal. Mivel ezek a paraméterek gyakran egy mintából megbecsülhetők, a pontbecsléshez tartozó szórás, konfidencia intervallum és eloszlás segítségével jellemezhetjük az adott paramétert. Azonban ez elsőfokú bizonytalansághoz vezet, mivel nem tudhatjuk biztosan, hogy a minta alapján meghatározott érték jól jellemzi-e a sokaságot. Másodfokú bizonytalanságnak nevezzük a véletlen mintavételből eredő bizonytalanságot. Ez akkor fordul elő, mikor nem tudjuk meghatározni a paraméter eloszlását, így azt más módszerrel kell megbecsülnünk. Ezen bizonytalanság kezelésére kétféle módszer alkalmazható; a determinisztikus érzékenységvizsgálat valamint a probabilisztikus, vagy valószínűségi érzékenységvizsgálat. A következőkben ezekről írok bővebben. (Briggs, 2000; Brodsky, 2012)

A determinisztikus érzékenység vizsgálat során azt feltételezzük, hogy a paraméterek egy adott tartományon belül mozognak. Ezen tartományok szélső értékeivel újraszámolva a modellt megkapjuk, hogy az adott paraméter változása mennyiben befolyásolja az ICER értékét. Ez a módszer azonban túlságosan leegyszerűsítő, mivel a valóságban a paraméterek nem egyesével, egymástól függetlenül változnak, hanem együttesen és akár befolyásolhatják is egymás értékét.

Ennek a problémának a kezelésére alkalmazhatunk probabilisztikus, vagy más néven valószínűségi érzékenység vizsgálatot. A probabilisztikus érzékenységvizsgálat már nem csak egy paraméter változását képes vizsgálni, hanem egyszerre az összes paraméterét. Ez közelebb áll a valósághoz és segítségével pontosabb eredményeket kapunk. A probabilisztikus érzékenységvizsgálat módszere, hogy először eloszlást rendel a különböző paraméterekhez, majd ezen eloszlásokból mindig új, véletlen mintát véve újrafuttatja a modellt. Ezt nevezik Monte Carlo szimulációnak. A különböző modelleredmények egy mintát alkotnak, melyet statisztikai módszerekkel jellemezhetünk. A mintán belüli eltérések oka a paraméterbizonytalanság. A módszer során először meg kell határozni a modellben alkalmazott különböző paraméterek eloszlását.

A megfelelő eloszlás megtalálása mindig az adott paramétertől függ, de vannak széles körben elfogadott módszerek ezek meghatározására. Költségadatok esetében például normál eloszlást feltételezhetünk, a mintából becsült átlag és szórás értékekkel. Az átmenet valószínűségek, vagy akár az életminőség adatok esetében, melyek 0 és 1 közé eső értékeket vehetnek csak fel, általában béta-eloszlást feltételezünk. (Brodsky, 2012) A modell újraszámolása ezek után Monte Carlo szimuláció alkalmazásával történik, általában ezerszer vagy még többször, mindig új mintát véve a különböző eloszlásokból. Az ezekből kapott eredmények segítségével meghatározható az ICER körüli konfidencia intervallum, vagy a növekményi nettó haszon. Az ábrázolási módok közül az ICER értékek pontdiagramon való ábrázolása a legelterjedtebb, amely megmutatja az ICER eloszlását költség-hatékonysági szempontból. Segítségével megalapozottabb döntést hozhatunk az adott terápia költséghatékonyságáról. Emellett lehetőséget ad az elfogadási görbe megszerkesztésére, mely a finanszírozási küszöb, vagyis az egy QALY-ra költött összeg növelésével mutatja meg annak a valószínűségét, hogy az adott beavatkozás vagy terápia költséghatékonyságos. Általában elmondható, ahogy növekszik a finanszírozási küszöb, úgy nő az elfogadható költséghatékonysági arányok száma. (Drummond, et al., 2005)

A dolgozat következő részében bemutatom a módszertant, aminek segítségével az elemzést készítettem. Részletesen írok többek között az alkalmazott Markov-modell felépítéséről, valamint a determinisztikus és probabilisztikus érzékenységvizsgálatok során alkalmazott módszerekről.

4 Módszertan

Amint már az előző fejezetben előrevetítettem a dolgozat ezen részének célja a módszertan bemutatása és a modell jellemzése.

4.1 Markov-modell

A Markov-modell segítségével különböző terápiák lefolyását mutathatjuk be, meghatározva a legfontosabb betegségstádiumokat, melyek között a betegek meghatározott irányokban mozoghatnak. Ezekhez az állapotokhoz költségeket és egészségnyereséget rendelve szimulálhatjuk a betegség vagy terápia hosszú távú költségeit és betegségterhét.

A költség-hatékonysági elemzéshez modellt készítettem, melynek alapjául egy Wilby és szerzőtársai által publikált modell szolgált. (Wilby, et al., 2005) Tanulmányukban, melyben hét új generációs antiepileptikumok klinikai hatásosságát, tolerálhatóságát és költség-hatékonyságát vizsgálták egy nyolc betegségállapotot bemutató modellt alkalmaztak. Az általuk megkülönböztetett állapotok:

1. Monoterápia kezdete, újonnan diagnosztizált epilepsziás betegek esetében
2. Monoterápia folytatása, újonnan diagnosztizált epilepsziás betegek esetében
3. Új monoterápia kezdete az első gyógyszerre nem reagáló epilepsziás betegek esetében
4. Új monoterápia folytatása az első gyógyszerre nem reagáló epilepsziás betegek esetében
5. Kombinált terápia kezdete
6. Kombinált terápia folytatása
7. Kombinált terápia fenntartása a kombinált terápiára sem reagáló epilepsziás betegek esetében
8. Halál

A modell koncepciója szerint az újonnan diagnosztizált epilepsziás betegek gyógyszeres terápiaként monoterápiát kapnak egyfajta antiepileptikummal. Ha ez az első időszak után rohammentességet okoz náluk, fenntartják a terápiát, egészen addig amíg roham nem következik be. Ez esetben egy új antiepileptikumot alkalmaznak monoterápiaként. Amennyiben a második terápia a megkezdéstől számított első időszakban hatásosnak bizonyul, vagyis nem következik be epilepsziás roham, fenntartják azt, egészen addig amíg epilepsziás roham nem következik be. Ha a beteg a második monoterápiával sem tehető

rohammentessé, kombinált terápiát kezdenek, amely ha hatásosnak bizonyul, tovább alkalmazzák. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak a kombinált terápiára sem, fenntartják ugyan a kombinált terápiát, de a jelentkező rohamok miatt jelentősen megnő a kezelésük költsége és romlik az életminőségük.

A fent leírtakhoz képest az általam használt modell annyiban különbözött, hogy az egyszerűség kedvéért kihagytam a második monoterápia alkalmazását és a rohamot elszenvedő betegek esetében rögtön kombinált terápia került alkalmazásra. Mivel a Szakmai Irányelv szerint sem feltétlenül szükséges második monoterápiás szert alkalmazni, hanem rögtön tovább lehet lépni a kombinált terápiára, ez az egyszerűsítés módszertanilag megengedhető. (Magyar Epilepszia Liga, 2010)

A modell így hat betegségállapotot sorakoztat fel.

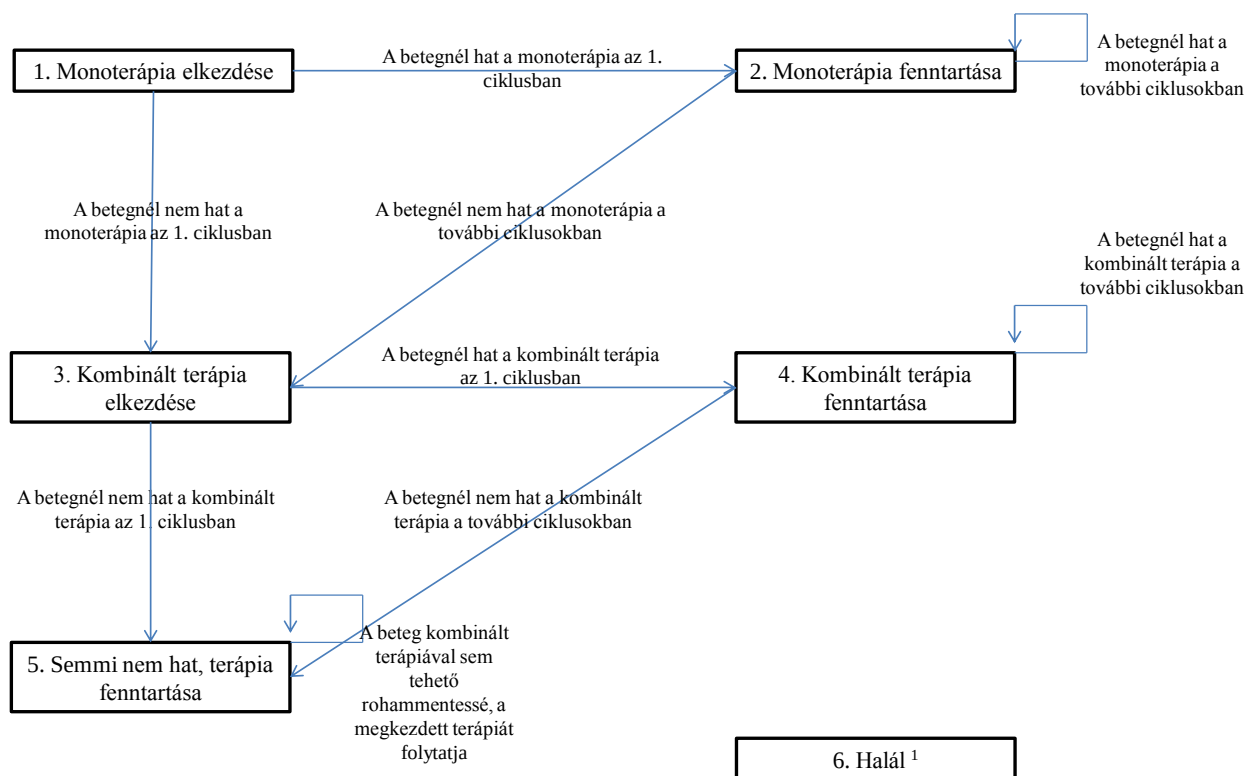
1. Monoterápia elkezdése
2. Monoterápia fenntartása
3. Kombinált terápia elkezdése
4. Kombinált terápia fenntartása
5. Semmi nem hat, terápia fenntartása,
6. Halál

Az első állapot a monoterápia megkezdését jelenti és mindössze egy cikluson keresztül tartózkodhatnak itt a betegek. Innen, ha nem jelentkezik roham, P1 valószínűséggel (a valószínűségi paramétereket a következő részben mutatom be) vándorolhatnak a második állapotba, mely a monoterápia fenntartását jelenti. Itt addig maradhatnak a betegek, amíg rohammentesek. Ha rohamot tapasztalnak, P3 valószínűséggel a 3. állapotba kerülnek. A rohamot elszenvedő betegek az 1. állapotból is a 3. állapotba vándorolnak, P2 valószínűséggel, ami a kombinált terápia megkezdését jelenti és szintén csak egy ciklus erejéig maradhatnak benne a betegek. Innen ismét kétfelé mehetnek tovább. A rohammentes betegek P4 valószínűséggel a 4. állapotba, ahol szintén addig maradnak, amíg a rohammentesség fennáll; vagy pedig P5 valószínűséggel az 5. állapotba, ami azt jelenti, hogy a beteg kombinált terápiával sem tehető rohammentessé, így fenntartják nála a már megkezdett kezelést. A 4. állapotból a további ciklusokban rohamot tapasztaló betegek P6 valószínűséggel az 5. állapotba kerülnek. A 6. állapot a halál, amely egy abszorpciós pont, ahonnan a betegek már nem vándorolnak tovább, hanem az elemzés végéig minden ciklusban itt maradnak. A modellen belül a mozgás iránya egyirányú.

Az elemzés intervalluma 15 év volt, egy ciklus időtartama pedig fél év, a Wilby cikk alapján. Így a modellezés során 30 ciklust futtattam le.

A részletes és kissé bonyolult leírás után talán átláthatóbbá teszi a modell felépítését az 1. Ábra.

1. ábra: A Markov-modell felépítése



¹ A hatodik állapotba az összes többi állapotból jöhetnek a betegek, az áttekinthetőség érdekében azonban ezt nem jelöltem.

4.2 Paraméterek

4.2.1 Valószínűség paraméterek

A modell inputjául szolgáló paraméterek a különböző valószínűségi paraméterek, a költségparaméterek és a hasznosság vagyis QALY kiszámításához használt paraméterek jelentették.

A valószínűségi paramétereket az 1. táblázat mutatja be. A P1, P3 és P4 paramétereket, valamint a mortalitási rátákat az alapul használt tanulmányból nyertem, a többi paramétert pedig a modell struktúra alapján ezek segítségével számoltam ki. A cikk szerzői a valószínűségi paraméterek értékeit meta-analízissel nyerték. (Wilby, et al., 2005)

1. táblázat: A modell átmenet valószínűség paramétereinek bemutatása

Paraméter leírása	Paraméter neve	Értéke	Szórás
Annak a valószínűsége, hogy a betegnél hat a monoterápia az 1. ciklusban.	P1	0,4200	0,0574
Annak a valószínűsége, hogy a betegnél nem hat a monoterápia az 1. ciklusban.	P2	= 1-P1	-
Annak a valószínűsége, hogy a betegnél nem hat a monoterápia a további ciklusokban.	P3	0,0291	0,0015
Annak a valószínűsége, hogy a betegnél hat a kombinált terápia az 1. ciklusban.	P4	0,2700	0,0488
Annak a valószínűsége, hogy a betegnél nem hat a kombinált terápia az 1. ciklusban.	P5	=,1-P5	-
Annak a valószínűsége, hogy a betegnél nem hat a kombinált terápia a további ciklusokban.	P6	= P3	-
Rohammentes betegek mortalitási rátája.	mSF	0,0280	0,0014
Rohamot elszenvedő betegek mortalitási rátája	mNSF	0,0400	0,0020

4.2.2 Költségek

Amint azt már a bevezetésben leírtam, az eredeti modellhez magyar adatokat rendeltem, így a költség adatokat a 2009-2010-ben zajlott Epilepszia betegségteher felmérés Magyarországon adataiból származtattam.

Ez a kutatás az Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpontban készült és az eredmények 2010-ben kerültek először publikálásra a Tudományos Diákköri Konferencián. A kutatás célja a magyarországi epilepsziás betegek költségterhének és életminőség adatainak felmérése volt. Az adatfelvétel önkitöltős kérdőívvel történt, két epilepszia centrumban Budapesten, 100 beteg bevonásával. (Mikudina, 2010)

A költségek három csoportra bonthatók: 1. Állapotköltségek, 2. Terápiaköltségek és 3. Átmenetköltségek.

Az állapotköltségek két esetet különböztetnek meg. A rohammentes időszakhoz kapcsolódó költségeket (274 024 Ft, SD: 81 162 Ft) és a rohamot elszenvedett betegek adott ciklusban felmerülő költségeit (927 850 Ft, SD: 129 035 Ft). A terápiaköltségek a monoterápia (97 355 Ft, SD: 13 629 Ft) és a kombinált terápia költségét (262 966 Ft, SD: 24 911) foglalják magukban. Az átmenetköltségek közé tartozik az elhalálozás esetén felmerülő egyszeri költség, amit egy kórházi felvétel árával tettem egyenlővé (17 157 Ft, SD: 875 Ft). Roham bekövetkezése esetén a betegeknek általában szükséges felkeresni a szakorvosukat. Így ezekhez az állapotokhoz, vagyis a 2., 4., és 5. betegségállapothoz a modellben hozzárendeltem még egy szakorvosi vizit árát is (1 894 Ft, SD: 97). (Mikudina, 2010)

2. táblázat: A modell költségparamétereinek bemutatása

Paraméter leírása	Paraméter neve	Értéke	Szórás
Állapotköltségek			
Azon betegek költsége, akiknek rohamuk volt az adott ciklusban.	cost_NSF	927 850	129 035
Azon betegek költsége, akiknek nem volt rohamuk az adott ciklusban.	cost_SF	274 024	81 162
Terápiaköltségek			
Monoterápia költsége.	cost_mono	97 355	13 629
Kombinált terápia költsége.	cost_komb	262 966	24 911
Átmenetköltségek			
Elhalálozás esetén felmerülő egyszeri költség.	cost_halál	17 157	875
Roham bekövetkezése esetén szükséges szakorvosi vizit költség.	cost_vizit	1 894	97

4.2.3 Életminőséggel korrigált életév nyereség (QALY)

A QALY meghatározása két adat felhasználásával történik; a hasznosság és a megélt életevek száma.

Hasznosság

Az hasznosság meghatározásához használt paramétereket szintén az Epilepszia betegségteher felmérés Magyarországon adatai alapján számoltam. A kérdőíves felmérés során két generikus életminőséget mérő kérdőívet töltettek ki a betegekkel.

Az első, a legelterjedtebb, már több mint 100 országban validált EQ-5D, vagy korábbi nevén EuroQoL kérdőív volt. A kérdőív két részből áll. Az első, egy öt dimenziót (mozgékonyosság, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság) vizsgáló, minden dimenzióra három féle válaszlehetőséget tartalmazó szöveges rész. A második, kiegészítő rész pedig egy úgynevezett egészséghőmérő, vagyis vizuális analóg skála, melynek terjedelme 0-tól 100-ig terjed. A 100 jelenti az elképzelhető legjobb egészségi állapotot, míg a 0 az elképzelhető lehető legrosszabb egészségi állapotot. Ezek alapján a kérdőív 243 féle egészségi állapotot ír le, amelynek számszerűsítéséhez egy időalku módszeren alapuló algoritmust használ. (Péntek, 2012)

Az EQ-5D-vel kapott hasznosság értékek rohammentes betegek esetében 0,9160 (SD: 0,0290), míg rohamot elszenvedett betegek esetében 0,7800 (SD: 0,0343) volt. (Mikudina, 2010)

A második életminőség kérdőív az SF-36 volt, mely az EQ-5D-val szemben már nyolc dimenzió (fizikai aktivitás, fizikai problémákból adódó szerepkorlátozottság, mentális egészség, testi fájdalom, vitalitás/energia, társadalmi aktivitás, szociális funkció, általános egészség, emocionális funkció) vizsgálatát teszi lehetővé. A kérdőív által kapott életminőség értékeket az SF-6D kérdőív algoritmusának segítségével hasznosság számítására alkalmassá lehet tenni, így összehasonlíthatóvá téve az adatokat más betegségek vagy életminőség kérdőívek eredményeivel. (Péntek, 2012)

Az SF-6D-vel kapott hasznosság értékek rohammentes betegek esetén 0,8208 (SD: 0,0160), míg rohamot elszenvedett betegek esetén 0,7266 (SD: 0,0183) volt. (Mikudina, 2010)

Életévek

Az életévek száma adott ciklusra a ciklus hossza és a ciklusonkénti betegszám alapján lehet meghatározni. Jelen esetben egy ciklus hossza fél év volt, tehát ciklusonként gyököt kellett vonni a ciklusonkénti életévek kiszámolásához.

3. táblázat: Az modell hasznosság paramétereinek bemutatása

Paraméter leírása	Paraméter neve	Értéke	Szórás
Rohammentesek EQ-5D átlagértéke	u_SF	0,9160	0,0290
Rohamot elszenvedő betegek EQ-5D átlagértéke	u_NSF	0,7800	0,0343
Rohammentesek SF-6D átlagértéke	SF_6D_SF	0,8208	0,0160
Rohamot elszenvedő betegek Sf-6D átlagértéke	SF_6D_NSF	0,7266	0,0183

4.2.4 Diszkontálás

Az egy évnél hosszabb időtávot vizsgáló elemzésekben a diszkontálás, vagy is jelenérték számítás jelentős hatással lehet a költséghatékonyságra. Ennek oka, hogy a költségek és a hasznok gyakran nem azonos időpontban jelentkeznek. Az egészségügyi beavatkozások esetében ez szinte mindig így van. Maga a beavatkozás vagy terápia jelentős költségekkel jár, általában a jelenben, míg az egészségnyereség csak hosszú távon mutatható ki. (Gulácsi, 2012)

A diszkontráta meghatározása az egyik leggyakrabban vitatott kérdés az egészségügyi közgazdászok körében. A költségek és az egészségnyereség diszkontálásához használt ráták 0 és 10% között mozognak a különböző országok irányelvei szerint. Az is vita tárgya még, hogy azonos diszkontrátát szükséges-e alkalmazni a költségek és az egészségnyereség jelenértékének kiszámításához. (Gulácsi, 2012)

Magyarországon az Egészségügyi Minisztérium által az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez kiadott szakmai irányelve szerint 5%-os diszkontrátával kell számolni a költségek és az egészségnyereség esetén egyaránt. (Egészségügyi Minisztérium, 2007) Ezzel szemben az Egyesült Királyságra vonatkozó NICE szakmai irányelv 3,5%-ot javasol a költségek és 1,5%-ot az egészségnyereség esetében. (National Institute of Health and Clinical Excellence, 2011)

A determinisztikus érzékenység vizsgálat során vizsgáltam ezen esetek hatását az ICER-re.

Ezek mellett harmadik scénárióként megnéztem, hogyan alakulnak a költségek, a QALY nyereség és az ICER, ha nem diszkontálunk.

4.3 Érzékenység vizsgálat

4.3.1 A determinisztikus érzékenység vizsgálat

A determinisztikus érzékenységvizsgálat során többféle scenárió elemzése és eredményeik összehasonlítása történik, amint azt már a bevezető 3.2.2. fejezetben bemutattam. Feltételezzük, hogy a paraméterek egy bizonyos tartományon belül változtatnak és ezen tartományok szélső értékeit változtatva számoljuk újra a modellt.

A determinisztikus érzékenységvizsgálat során a következő scenáriók vizsgálatára került sor.

- a) QALY értékek kiszámítása EQ-5D vagy SF-6D generikus életminőség kérdőívek hasznosság értékeinek felhasználásával
- b) A diszkontráták változtatása a magyar és az Egyesült Királyságban elfogadott diszkontráták szerint történt, harmadik scenárióként pedig a diszkontálás nélküli értékeket is kiszámoltam
- c) A halál bekövetkeztének egyszeri költsége illetve annak elhagyása

4.3.2 A probabilisztikus érzékenység vizsgálat

Ez a módszer a modellben használt paraméterekhez eloszlást rendel, majd ezen eloszlásokból vett véletlen minta alapján újrafuttatja a modellt.

Ehhez először meg kellett határozni a különböző paraméterek eloszlását. A szakirodalom a költségek esetében normál eloszlást feltételez, a valószínűségi és hasznosság paraméterek esetében pedig béta eloszlást, így ezeket alkalmaztam én is. (Brodsky, 2012)

Ez után következett a mintavétel melynek során a paraméterekhez rendelt eloszlások segítségével új paraméter értékek kerültek meghatározásra és a modell ezekkel számolta újra a költségek és hasznosságok különbségét, valamint az ICER rátát. Monte-Carlo szimulációt alkalmazva, mindezt 1000-szer megismételve koordináta rendszerben ábrázoltam az ICER felhőt, valamint az elfogadási görbét.

5 Eredmények

Az előző részben leírt módszerek alapján kiszámoltam a betegpopulációra vetíthető költségeket és QALY-kat a kombinált terápia és a komparátor monoterápia esetben is. Az alap scenárió az EQ-5D-val kapott hasznosság értékeket tartalmazta. A diszkontráta mértéke 5-5% volt a költségek és a hasznok esetében is. A halálhoz tartozó egyszeri költség szintén hozzáadódott a költségekhez.

A költség és QALY különbségek segítségével kiszámoltam az ICER értékeket is. Ez alapján Az ICER értéke 1 746 762 Ft/QALY, a költségkülönbség 396 762 Ft, míg a QALY különbség 0,23. Az alapesetet a 4. táblázat tartalmazza.

Először a determinisztikus érzékenység vizsgálat eredményeit mutatom be, melynek lényege hogy leírja az adott paraméter változásának hatását az ICER értékére.

5.1 A determinisztikus érzékenység vizsgálat eredményei

5.1.1 QALY értékek kiszámítása EQ-5D vagy SF-6D generikus életminőség kérdőív segítségével

A determinisztikus érzékenység vizsgálat során először a QALY adatok változásának hatását vizsgáltam. Valószínűleg az EQ-5D kevésbé érzékeny volta miatt az így kapott QALY értékek magasabbak voltak és a monoterápia valamint a kombinációs terápiához tartozó eredmények közti különbség is nagyobb lett. Az EQ-5D kérdőív, amint azt már a 4.2.3. fejezetben is leírtam, főleg fizikai problémákra kérdez rá. Azonban mivel az epilepsziás betegeknél a rohamtól való félelem jelenti az egyik legnagyobb problémát, a két kérdőív közötti módszertani különbség az eredményeken is megfigyelhető. Ennek hatására az ICER az SF-6D esetében közel 450 000 Ft-tal magasabb. Ez azt jelenti, hogy az SF-36-tal számolva a kombinált terápia kevésbé költség hatékony a monoterápiához hasonlítva. A két kérdőívvel kapott eredményeket a 4. és az 5. táblázat mutatja be.

4. táblázat: EQ-5D-val kapott QALY értékekkel számolt ICER, az alapeset

	Költségek	QALY
Monoterápia	11 639 627	5,92
Kombinált terápia	12 036 393	6,15
Különbség (Δ)	396 766	0,23
ICER	1 746 762	

5. táblázat: SF-6D-vel kapott QALY értékekkel számolt ICER

	Költségek	QALY
Monoterápia	11 639 627	5,44
Kombinált terápia	12 036 393	5,62
Különbség (Δ)	396 766	0,18
ICER	2 195 027	

5.1.2 Diszkontálás

Diszkontráták változtatása a magyar egységes 5%-os érték és az Egyesült Királyságban elfogadott 3,5%-os érték a költségekre, illetve 1,5%-os érték az hasznosságra, szerint történt.

Az elemzés második részében a diszkontráta változásának hatását az ICER-re vizsgáltam.

Az eredmények tükrében elmondható, hogy a leghatékonyabb eredményhez, vagyis legalacsonyabb ICER értékhez az 5%-os diszkontráta egységes alkalmazása vezetett. Sorrendben ez után a diszkontráta elhagyásával számolt ICER érték következett. A költségek és egészség-nyereség esetén alkalmazott különböző diszkontráták azonban nagyon magas ICER arányt eredményeztek, melynek alapján a kombinált terápia nem költséghatékony a monoterápiához hasonlítva. A különböző diszkontrátával számolt értékeket a 6., 7., és a 8. táblázat mutatja.

6. táblázat: Diszkontálás nélküli ICER érték

	Költségek	QALY
Monoterápia	15 398 776	7,78
Kombinált terápia	16 034 413	8,11
Különbség (Δ)	635 637	0,33
ICER	1 946 092	

7. táblázat: 5%-os diszkontráta, egyaránt a költségekre és az egészségnyereségre

	Költségek	QALY
Monoterápia	11 639 627	5,92
Kombinált terápia	12 036 393	6,15
Különbség (Δ)	396 766	0,23
ICER	1 746 762	

8. táblázat: 3,5% költségekre vonatkozó diszkontráta és 1,5%-os egészség-nyereségre alkalmazott diszkontrátával számolt ICER

	Költségek	QALY
Monoterápia	15 398 776	7,78
Kombinált terápia	13 038 878	7,42
Különbség (Δ)	-2 359 898	-0,36
ICER	6 492 271	

5.1.3 Az elhalálozáshoz kapcsolódó egyszeri költség elhagyása

Mivel az elhalálozáshoz kapcsolódó egyszeri költségre nem találtam hivatalos tarifát, így, témavezetőmmel konzultálva, egy kórházi felvétel értékével számoltam. Ezen költség elhagyása mindössze 8500 Ft körüli megtakarítást eredményez a monoterápia és a kombinált terápia esetében is. Azonban a költségek közötti különbség nagyobb, így a halálozás egyszeri költségének megtartása az elemzésben kissé alacsonyabb ICER értékekhez vezet.

A halálozás költségéhez tartozó értékeket a 9. és 10. táblázat mutatják be.

9. táblázat: A halálozáshoz tartozó egyszeri költség elhagyásával számolt ICER

	Költségek	QALY
Monoterápia	11 631 078	5,92
Kombinált terápia	12 028 085	6,15
Különbség (Δ)	397 007	0,23
ICER	1 747 820	

10. táblázat: A halálozáshoz tartozó egyszeri költséggel számolt ICER

	Költségek	QALY
Monoterápia	11 639 627	5,92
Kombinált terápia	12 036 393	6,15
Különbség (Δ)	396 766	0,23
ICER	1 746 762	

5.2 A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredményei

A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredményeit a 2. és a 3. Ábra mutatja be.

A Monte-Carlo szimulációval kapott 1000 ICER értéket a 2. Ábrán láthatjuk. A piros vonal mutatja az Egyesül Királyságban használt finanszírozási küszöböt, ahol 1 egészségben eltöltött életév nyereség £30 000-ot ér. Ez alatt a küszöb alatt a pontok közel 90%-a található.

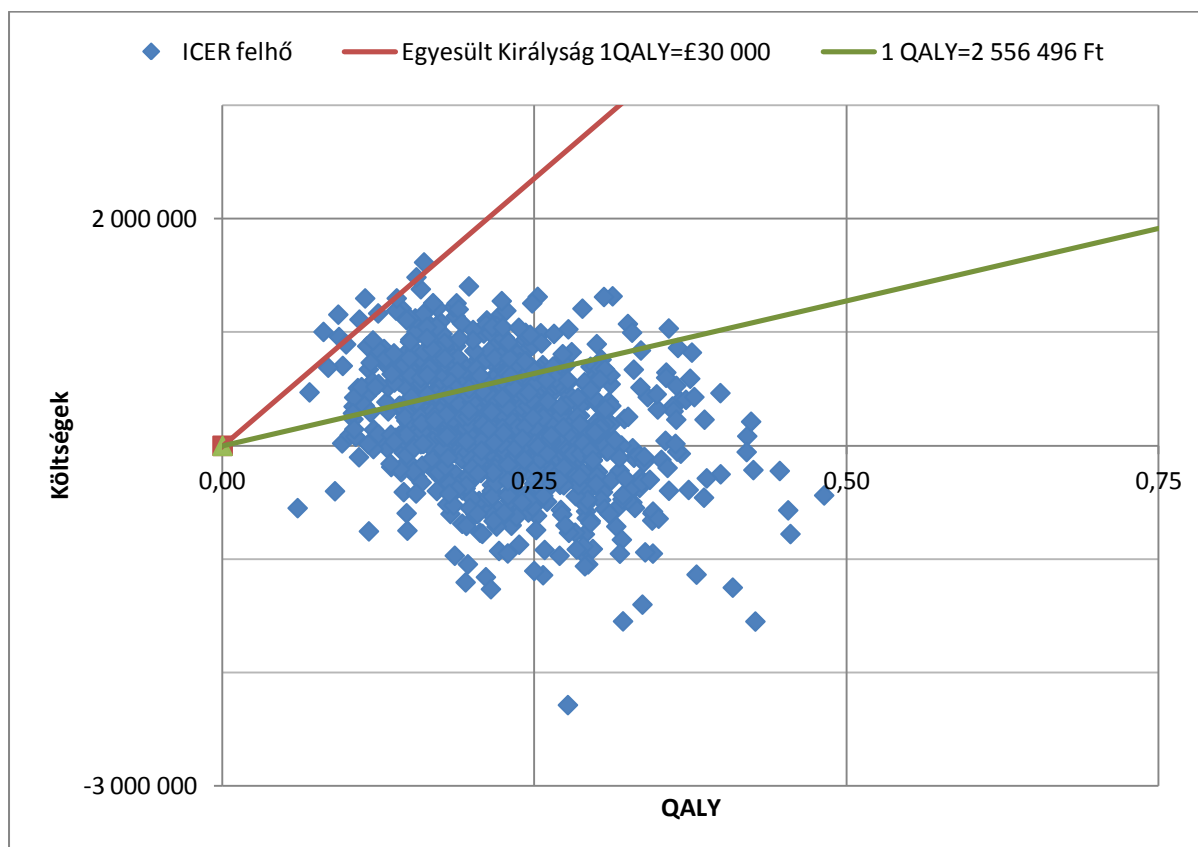
A zöld vonal jelenti a 2009-ben egy főre jutó GDP értékét Magyarországon, ami 2 556 496 Ft volt. (KSH, 2012) Ez egy másik megközelítést mutat, mely a finanszírozási küszöb értékét a GDP-hez köti, így ha egy ország gazdasága erősödik a finanszírozási küszöb is emelkedik. Ez alá a korlát alá a pontok 74%-a esik.

A pontok 33%-a az x-tengely alá, vagyis a dél-keleti tér negyedbe esik, ahol a kombinált terápia mindig domináns a monoterápiával szemben, mivel itt a költségek alacsonyabbak, míg a hasznok magasabbak, mint a monoterápia esetében. A legideálisabb az lenne, ha minden új terápia ICER felhője ebbe a tér negyedbe esne, hisz így a hatásosabb terápiák költség megtakarítást is jelentenek. Az esetek nagy többségében azonban nem ez a helyzet.

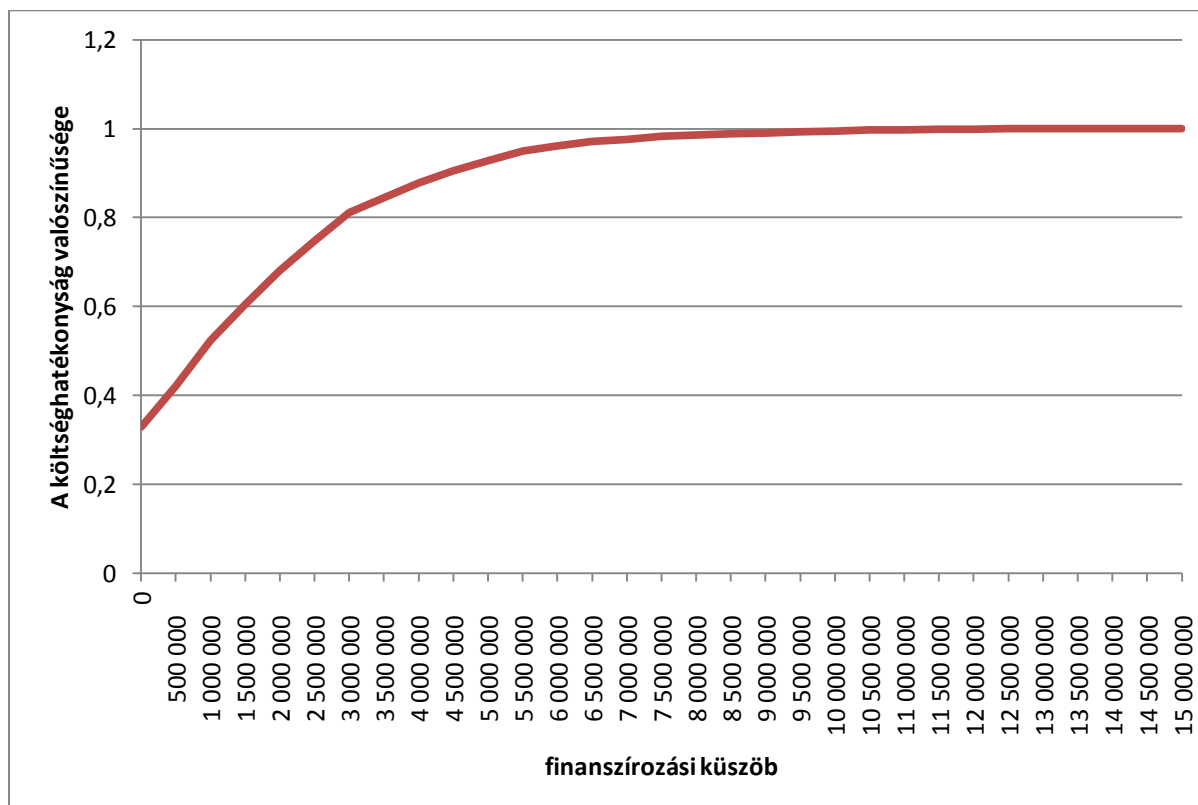
Az ICER felhő segítségével elfogadási görbe szerkeszthető. Az elfogadási görbe y-tengelyén a költséghatékonyság valószínűségének mérése történik, míg az x-tengelyen az egy QALY-ra jutó fizetési korlát értékét mérjük. Jelen esetben ahogy növekszik a finanszírozási küszöb úgy nő annak a valószínűsége, hogy a kombinált terápia költséghatékonny.

Az elfogadási görbe szépen követi az ICER felhőnél látott mintázatot. Már 2 500 000 Ft-os egy QALY-ra jutó fizetési korlát esetén is több mint 70% a valószínűsége annak, hogy a kombinációs terápia költséghatékonnyabb a monoterápiához képest.

2. ábra: Az ICER eloszlása



3. ábra: Elfogadási görbe



6 Összegzés

A dolgozat célja az epilepszia kezelése során alkalmazott kombinált gyógyszeres terápia monoterápiához hasonlított költséghatékonyságának felmérése volt. Ennek vizsgálatához Markov-modellt építettem és determinisztikus illetve probabilisztikus érzékenység vizsgálatokkal néztem meg a különböző paraméterek változásának hatását a növekményi költséghatékonysági rátára.

A fenti eredmények tükrében elmondható, hogy a kombinált terápia egységnyi egészségnyereséget kevesebb költséggel ér el, mint a monoterápia, epilepsziás betegek esetében. A magasabb költségek mellett a hasznosság értékek is magasabbak. A költség különbség 396 762 Ft, míg a kétféle terápiával nyerhető életminőséggel korrigált életévek különbsége 0,23 QALY lett. Az ICER értékére 1 746 762 Ft-ot kaptam. Ez összhangban van a kiindulási pontként használt Wilby és szerzőtársai által készített elemzés eredményeivel is, mivel ők is azt találták, hogy kombinált terápia esetén a magasabb költségekhez magasabb QALY értékek párosulnak.

A determinisztikus érzékenység vizsgálat eredményei alapján az SF-6D kérdőívvel kapott QALY értékek negatívan befolyásolták az ICER alakulását, mivel alacsonyabb életminőség értékeket adtak eredményül. Emellett a költségek és a hasznosságok különböző, költségek esetében magasabb 3,5%-os diszkontrátával történő diszkontálása, szintén növelte az ICER értékét. A halálozáshoz kapcsolódó egyszeri költséggel számolt ICER alacsonyabb lett, mint a költség nélkül számolt ICER. A determinisztikus érzékenység vizsgálat eredményei jól mutatják, hogy különböző elemzések, vagy akár klinikai vizsgálatok esetén milyen körültekintően kell kiválasztani a paramétereket és a mérési módszereket, hogy az elvárt eredményt a legmegfelelőbb módon mutathassuk be.

A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredményeit tekintve az ICER megoszlása azt mutatja, hogy a kombinált terápia már 2 500 000 Ft feletti finanszírozási küszöb esetén is több mint 70% valószínűséggel költséghatékony. Az Egyesült Királyságban használatos finanszírozási korláthoz viszonyítva pedig több mint 90%-os valószínűséggel. Az esetek 33%-ban a kombinált terápia domináns a monoterápiához képest, mert alacsonyabb költséggel jár viszont magasabb hasznosság értékeket mutat. Ennek oka, hogy a rohamos betegek költsége

lényegesen nagyobb, 927 851 Ft. A kombinációs terápia okozta költség többlet egy részét kompenzálja az, hogy több beteg rohammentes lesz, ami költségmegtakarítást jelent.

Javaslatok a jövőre nézve: A téma további kutatása szükséges, mely magában foglalná egy magyarországi reprezentatív minta költség, életminőség és betegségprogressziós adatainak felmérését. Ezek segítségével meg lehetne becsülni a tényleges paramétereket és az eredmények segítségével megalapozott népegészségügyi döntések hozni az epilepsziás betegek ellátására és társadalmi helyzetére vonatkozóan.

IV Irodalomjegyzék

Annemans, L., Geneste, B. and Jolain, B., 2000. Early modelling for assessing health and economic outcomes of drug therapy. *Value in Health* 3 (6), 427-434.

Bakos, J., 2012. Az epilepsziáról – az orvos szemével. *WebORVOS Online Egészségügyi Magazin*, [online] 2012 (01),18-20.

Letöltve: Március 12, 2012. http://www.weborvos.hu/adat/files/2012_januar/2HT1820.pdf

Briggs, A.H., 2000. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics* 17 (5), 479-500.

Brodsky, V., 2012. Modellezés az egészség-gazdaságtani elemzések során. In: Gulácsi, L. szerk. 2012. *Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 251-275.

Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., Stoddart, G. L., 2005. Economic evaluation using decision analytic modelling. In: Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., Stoddart, G. L., 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press. Chapter 9, 277-314

Egészségügyi Minisztérium, 2007. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. *Egészségügyi Közlöny* 2007 (11), 1314-1334.

Gulácsi, L., 2012. Egészség-gazdaságtani elemzés. In: Gulácsi, L. szerk. 2012. *Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 191-236.

Központi Statisztikai Hivatal, 2012. *Az egy főre jutó bruttó hazai termék (GDP) értéke (1995-)*. Letöltve: Március 3, 2012

http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_qpt016.html

Magyar Epilepszia Liga, 2010. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról. *Magyar Közlöny Hivatalos Értesítő* 2010 (30), 6384-6430.

Mikudina, B., 2010. *Epilepszia betegségteher felmérés Magyarországon*. Tudományos Diákköri Konferencia dolgozat, Budapesti Corvinus Egyetem.

National Institute of Health and Clinical Excellence, 2011. *Discounting of health benefits in special circumstances*. Clarification to section 5.6 of the Guide to Methods of Technology Appraisals. Letöltve: Január 20, 2012.

Péntek, M., 2012. Az egészség értékelése, az egészséggel összefüggő életminőség. In: Gulácsi, L. szerk. 2012. *Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt. 95-133.

Szupera, Z., 2007. Az epilepsziák gyógyszeres kezelésének korszerű szemlélete. *LAM* 17 (6-7): 387-395. Letöltve: Március 14, 2012. <http://www.lam.hu/folyoiratok/lam/0707/2.pdf>

Trikalinos, T. A., Siebert, U., Lau, J. 2009. Decision-analytic modeling to evaluate benefits and harms of medical tests:uses and limitations. *Medical Decision Making* 29 (5): E22-9.

Wilby J., Kainth, A., Hawkins, N., Epstein, D., McIntosh, H., McDaid, C., Mason, A., Golder, S., O'Meara, S., Sculpher, M., Drummond, M. and Forbes, C. 2005. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic-evaluation. *Health Technology Assessment* 9 (15): 1-832.

V Mellékletek

1. Melléklet: Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve által javasolt antiepileptikumok alkalmazásának sorrendje

Javaslat az antiepileptikumok választására (Ajánlás 18 → A, B, C)

A . Első választandó szerek:

karbamazepin (fokális epilepsziában), lamotrigin (fokális epilepsziában), valproát (generalizált vagy nem-kategorizálható epilepsziában)

B/I. Az A csoportbeli szerek valamelyikével nem kezelhető (azokra nem reagáló, ill. mellékhatások miatt azokat nem toleráló) betegeknek a jelen evidenciák szerint leginkább az alábbi szerek választhatók:

1. egyéb, nem alkalmazott A csoportbeli szerek: lamotrigin, carbamazepine, valproat
2. levetiracetam, oxcarbazepin, topiramat, klobazam, fenitoin, zonisamid

B/II. Polirezisztens epilepsziában (A és B/I csoportban 1-1 gyógyszerre rezisztens esetekben) további választható szerek:
gabapentin, klonazepam, fenobarbitál, pregabalin, vigabatrin, acetazolamid, tiagabin, felbamat, primidon, sulthiam, ethosuximid, mesiximid

C. Speciális helyzetekben és ritka epilepszia szindrómákban elsőként is választható szerek:

1. Fogamzó képes nőknél: lamotrigin vagy levetiracetam is választható elsőnek bármelyik epilepszia szindrómában (ilyenkor valproát adása nem ajánlott)
2. Időskori epilepszia (> 60 év), polimorbiditás, gyógyszerinterakció veszélye, öröklött metabolikus betegség esetén: lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, valproát
3. Csecsemőkorban speciális esetekben levetiracetam, topiramat
4. West szindróma: vigabatrin, ACTH
5. Absence epilepszia: succinimid származékok
6. Mioklonusokkal járó epilepsziában: levetiracetam, klonazepam,
7. Lennox-Gastaut szindrómában: levetiracetam, lamotrigin, topiramat, rufinamid, felbamat
8. Akut rohamgátlásra: rektálisan adott diazepam
9. Landau-Kleffner, ESES szindróma: ACTH, sulthiam
10. Benignus centrotemporalis epilepsziában: valproát, sulthiam, oxcarbazepine (*SZV*, *EA*)
11. Súlyos csecsemőkori myoclonus epilepszia (Dravet): valproát, clobazam, stiripentol, topiramate (*SZV

Rövidítés K: csak kombinációban, adjuváns szerként

Forrás: Magyar Epilepszia Liga, 2010