



---

Egészség-gazdaságtani és  
Egészségügyi Technológiaelemzési  
Kutatóközpont

**HUNHTA**

---

**A stroncium-ranelát (Protelos)  
szerepe a postmenopausás  
osteoporosis terápiájában;  
szakirodalmi áttekintés és  
egészség-gazdaságtani vizsgálat**

**Szerkesztette:**

**Péntek Márta**

Péntek Márta (szerk.):

A stroncium-ranelát (Protelos) szerepe a postmenopausás osteoporosis terápiajában;  
szakirodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat

Szerzők:

Brodsky Valentin

Érsek Katalin

Gulácsi László

Kárpáti Krisztián

Péntek Márta

Szakmai lektorok:

Dr. Horváth Csaba, Dr. Balogh Ádám, Dr. Bender Tamás, Dr. Bors Katalin, Dr Géher Pál,  
Dr. Lakatos Péter, Dr. Szekanecz Zoltán, Dr Tamási László

**ISBN 978-963-503-414-7**

Kiadó:

Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési  
Kutatóközpont, Budapest, 2010.

1093 Budapest, Fővám tér 8.

Tel.: +36 1 482-5147; Fax: +36 1 482-5033

E-mail: [hunhta@gmail.com](mailto:hunhta@gmail.com); Honlap: <http://hecon.uni-corvinus.hu/>

Kiadásért felel: Dr. Gulácsi László

**A stroncium-ranelát (Protelos) szerepe a  
postmenopausás osteoporosis terápiájában;  
szakirodalmi áttekintés és egészség-  
gazdaságtani vizsgálat**

**Budapesti Corvinus Egyetem  
Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi  
Technológiaelemzési Kutatóközpont**

**HUNHTA**

**Technológiaelemzési jelentés**

A tanulmány a Servier Hungária Kft. felkérésére és támogatásával készült.

## **Szerkesztő**

**Péntek Márta dr. Ph.D.** – reumatológus-fizioterápiás szakorvos, főorvos, Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistacska; egyetemi adjunktus, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

## **Szerzők**

**Brodzsky Valentin dr.** – egyetemi adjunktus, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

**Érsek Katalin** - Ph.D. hallgató, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

**Gulácsi László dr. Ph.D. Habil.** – egyetemi docens, kutatóközpontvezető, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

**Kárpáti Krisztián** - Ph.D. hallgató, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

**Péntek Márta dr. Ph.D.** – reumatológus-fizioterápiás szakorvos, főorvos, Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistacska; egyetemi adjunktus, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

## **Szakmai lektorok:**

**Prof. Dr. Horváth Csaba**, Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság (MOOT) elnöke

**Prof. Dr. Balogh Ádám**, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen

**Prof. Dr. Bender Tamás**, osztályvezető főorvos, Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

**Dr. Bors Katalin**, főigazgató főorvos, Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház és Gyógyfürdő, Visegrád

**Prof. Dr. Géher Pál** – osztályvezető főorvos, I. Reumatológiai osztály, Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

**Prof. Dr. Lakatos Péter** - Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**Prof. Dr. Szekanecz Zoltán**, tanszékvezető egyetemi tanár, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

**Dr. Tamási László**, osztályvezető főorvos, Mozgásszervi Rehabilitációs Osztály, Szent Ferenc Kórház, Miskolc

## **Köszönetnyilvánítás**

A tanulmány szerzői köszönetet mondanak a szakmai lektoroknak hozzászólásaikért és értékes javaslataikért.

## **Érdeklődések**

A technológiaelemzési jelentés szerzőinek munkáját, a tanulmány megírását a Servier Hungária Kft. finanszírozta. A jelentés szerzői megelőzően is számos esetben végeztek különböző területeken kutatómunkát mind kormányzati intézmények, mind a versenyszféra különböző cégeinek felkérése alapján.

## **A vizsgálat lezárása**

A vizsgálat 2009. októberben zárult.

# Tartalomjegyzék

<b>1</b>	<b>Táblázatok és ábrák jegyzéke</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Rövidítések</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Összefoglalás</b> .....	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>A postmenopausas osteoporosis klinikai jellemzői, epidemiológiája, terápiás lehetőségek és betegségteher (Péntek Márta)</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>A betegség bemutatása</b> .....	<b>25</b>
4.1.1	A betegség főbb klinikai jellemzői .....	25
4.1.2	Az osteoporosis diagnózis felállítása.....	26
4.1.3	Epidemiológia, demográfiai jellemzők.....	28
4.1.4	Osteoporotikus törésekkel összefüggő életminőség és mortalitás.....	36
4.1.5	Betegség-költség.....	39
4.1.6	Terápiás lehetőségek.....	41
<b>4.2</b>	<b>Törési rizikó becslés</b> .....	<b>43</b>
<b>4.3</b>	<b>A FRAX® modell</b> .....	<b>43</b>
4.3.1	A FRAX modell bemutatása.....	43
4.3.2	Példa a FRAX kalkulátor alkalmazásához.....	45
4.3.3	Rizikófaktorok súlyozása a FRAX modellben – a BMD (Tsc) jelentősége .....	46
4.3.4	Terápiás (finanszírozási) küszöb meghatározása FRAX alapján – Egyesült Királyság ..	48
<b>4.4</b>	<b>A NICE irányelve a postmenopausás OP törések primer és szekunder prevenciójára, 2008</b> .....	<b>52</b>
4.4.1	Primer prevenció (még nem volt klinikai OP törése) .....	53
4.4.2	Szekunder prevenció (már volt klinikai OP törése).....	55
<b>4.5</b>	<b>Az Osteoporosis és Osteoarthritis Klinikai és Gazdasági Szempontjaiért Európai Társaság ajánlása postmenopausás osteoporosis kezelésére</b> .....	<b>56</b>
<b>4.6</b>	<b>A MOOT irányelve postmenopausás osteoporosis kezelésére</b> .....	<b>57</b>
<b>4.7</b>	<b>Terápiás algoritmus a szakmai irányelv és a jelen társadalombiztosítási finanszírozás szerint</b> .....	<b>60</b>
<b>4.8</b>	<b>Emelt/kiemelt gyógyszer-támogatással kezelhető OP betegek abszolút törési rizikója FRAX alapján</b> .....	<b>60</b>
4.8.1	Emelt gyógyszer-támogatásra jogosult, törés nélküli OP betegek törési rizikója FRAX alapján 61	
4.8.2	Emelt gyógyszer-támogatásra jogosult, törésen már átesett betegek törési rizikója FRAX alapján 62	
4.8.3	A finanszírozó által igen súlyos ill súlyos osteoporosisosnak tekintett, kiemelt támogatású gyógyszerre jogosult betegek törési rizikója FRAX alapján .....	63
4.8.4	Következtetés.....	64
<b>4.9</b>	<b>A technológia bemutatása: stroncium-ranelát</b> .....	<b>65</b>
<b>4.10</b>	<b>Célkitűzés</b> .....	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>A postmenopausas osteoporosis gyógyszerek hatásossága és biztonságossága: szakirodalmi áttekintés és metaanalízis (Brodszky Valentin, Érsek Katalin, Kárpáti Krisztián)</b> .....	<b>67</b>
<b>5.1</b>	<b>Módszer</b> .....	<b>67</b>
5.1.1	Összehasonlítás: indikáció és komparátorok .....	67
5.1.2	Irodalomkutatás .....	67
5.1.3	Beválogatási feltételek.....	68
5.1.4	Adatgyűjtés.....	69
5.1.5	Metaanalízis.....	69
5.1.6	Indirekt összehasonlítás .....	70

5.1.7	Értékelt végpontok.....	70
5.1.8	Vizsgált betegcsoport .....	71
<b>5.2</b>	<b>Eredmények – a stroncium-ranelát RCT-k bemutatása .....</b>	<b>72</b>
<b>5.3</b>	<b>Metaanalízis – csak osteoporosis (T-score &lt; -2,5) betegek beválogatásával.....</b>	<b>74</b>
5.3.1	A stroncium-ranelát hatásossága postmenopausás osteoporosisban.....	74
5.3.2	Alendronsav hatásossága postmenopausás osteoporosisban .....	76
5.3.3	Raloxifen hatásossága postmenopausás osteoporosisban.....	78
5.3.4	Rizedronsav hatásossága postmenopausás osteoporosisban.....	80
5.3.5	Indirekt összehasonlítás postmenopausás OP indikációban .....	81
<b>5.4</b>	<b>A 70 évnél idősebb betegcsoport eredményei csípőtörés végpontban .....</b>	<b>83</b>
<b>5.5</b>	<b>Következtetés.....</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b><i>A postmenopausas osteoporosis egészség-gazdaságtani szakirodalmának áttekintése és értékelése (Érsek Katalin) .....</i></b>	<b>86</b>
<b>6.1</b>	<b>Módszer.....</b>	<b>86</b>
<b>6.2</b>	<b>Eredmény.....</b>	<b>87</b>
6.2.1	Stroncium-ranelát költség-hatékonysági tanulmányok.....	87
6.2.2	Alendronsav, ibandronsav, raloxifen, rizedronsav, zoledronsav költség-hatékonysági tanulmányok .....	96
<b>6.3</b>	<b>Következtetések.....</b>	<b>104</b>
<b>7</b>	<b><i>A stroncium-ranelát költség-hatékonyságnak modellezése idős korú postmenopausas osteoporosisos betegeken (Brodszky Valentin).....</i></b>	<b>106</b>
<b>7.1</b>	<b>Célkitűzés.....</b>	<b>106</b>
<b>7.2</b>	<b>Módszer.....</b>	<b>106</b>
7.2.1	A modell felépítése.....	106
7.2.2	A vizsgált populáció törési rizikója .....	108
7.2.3	Átmenet valószínűségek .....	110
7.2.4	Halálozás gyakorisága .....	112
7.2.5	Törések költsége .....	113
7.2.6	Hasznosság .....	114
7.2.7	Diszkontráta, időtáv.....	115
7.2.8	Stroncium-ranelát kezelés a modellben .....	115
7.2.9	Érzékenység vizsgálat.....	115
7.2.10	Probabilisztikus érzékenység vizsgálat.....	116
<b>7.3</b>	<b>Eredmény: a stroncium-ranelát egészség-gazdaságtani elemzése .....</b>	<b>117</b>
7.3.1	Érzékenység vizsgálat.....	122
<b>7.4</b>	<b>Következtetések.....</b>	<b>123</b>
<b>8</b>	<b><i>A stroncium-ranelát társadalombiztosítási támogatásának változása: a költségvetési hatás elemzése (Brodszky Valentin, Gulácsi László) .....</i></b>	<b>125</b>
<b>9</b>	<b><i>Irodalom.....</i></b>	<b>129</b>
<b>10</b>	<b><i>Mellékletek.....</i></b>	<b>135</b>
<b>10.1</b>	<b>A NICE költség-hatékonysági elemzése, 2008 (Egyesült Királyság) .....</b>	<b>135</b>
<b>10.2</b>	<b>Alendronsav, raloxifen, rizedronsav, stroncium-ranelát költség-hatékonysága a NICE irányelvben .....</b>	<b>136</b>
<b>10.3</b>	<b>Keresés alendronsav, raloxifen és rizedronsav szerekre (2002 november 1 - 2009 június 10).....</b>	<b>138</b>
<b>10.4</b>	<b>Keresés stroncium-ranelát, ibandronsav, zoledronsav szerekre (2009 június 10-ig bezárólag).....</b>	<b>138</b>
<b>10.5</b>	<b>Keresés stroncium-ranelát egészség-gazdaságtani elemzésekre a nem Medline adatbázisokban.....</b>	<b>139</b>
<b>10.6</b>	<b>Beválogatásra és kizárásra került egészség-gazdaságtani tanulmányok, alendronsav, raloxifen és rizedronsav szerekre vonatkozóan (Medline, 2002 november - 2009 június) .....</b>	<b>139</b>



<b>10.7</b>	<b>Beválogatásra és kizárásra került egészség-gazdaságtani tanulmányok stroncium-ranelát, ibandronsav és zoledronsav szerekre vonatkozóan (Medline, 2009 június 10-ig bezárólag).....</b>	<b>147</b>
<b>10.8</b>	<b>Beválogatásra és kizárásra került stroncium-ranelát egészség-gazdaságtani tanulmányok, a nem Medline adatbázisokban történt keresésből (2009 június 10-ig bezárólag) .....</b>	<b>150</b>
<b>10.9</b>	<b>A British Medical Journal irányelvében javasolt szempontok az egészség-gazdaságtani elemzések értékelésére .....</b>	<b>153</b>
<b>10.10</b>	<b>Melléklet A vizsgálatba beválogatott RCT-k és a kizárás-beválogatás okai .....</b>	<b>154</b>
<b>10.11</b>	<b>Melléklet: A stroncium-ranelát RCTk részletes bemutatása.....</b>	<b>160</b>
<b>10.12</b>	<b>Metaanalízis – a kiindulási csontsűrűségtől függetlenül, az összes RCT eredménye alapján .....</b>	<b>183</b>
	10.12.1 A stroncium-ranelát hatásossága metaanalízisek alapján .....	183
	10.12.2 Biszfoszfonátok hatásossága metaanalízisek alapján .....	184
	10.12.3 Raloxifen hatásossága metaanalízisek alapján .....	190
	10.12.4 Indirekt összehasonlítás – a kiindulási csontsűrűségtől függetlenül .....	190
<b>10.13</b>	<b>Postmenopausás Osteoporosis: Állapotfelmérés, Rizikótényezők, Törések – POPART vizsgálat kutatási terv .....</b>	<b>193</b>

# 1 Táblázatok és ábrák jegyzéke

## Táblázatok

1. Táblázat Osteoporosisos törések .....	26
2. Táblázat Törés incidencia adatok különböző európai országokban.....	31
3. Táblázat Háziorvosok által, „A csontsűrűség és csontszerkezet rendellenességei (Osteoporosis) (M80-M85)” diagnózissal jelentett, felnőtt nőbetegek száma 1999-2007 között .....	32
4. Táblázat Magyarországi törés incidencia társadalombiztosítói adatbázis alapján, 1999-2003 (törés/100 000 lakos).....	34
5. Táblázat Ellátási költségek osteoporosis talaján kialakult törések esetén, országos szinten (nők és férfiak együtt), az 1999-es adatok alapján.....	40
6. Táblázat Javaslat nők osteoporosis ellátására az életkor és rizikófaktorok figyelembe vételével (BMI=23,9), Egyesült Királyság. Az ODM femoralis csontsűrűség mérésre vonatkozik. ....	52
7. Táblázat Primer prevenció: T-score (SD) amelynél (vagy amely alatt) rizedronsav terápia javasolt, ha az alendronsav kezelés ellenjavallt .....	54
8. Táblázat Primer prevenció: T-score (SD) amelynél (vagy amely alatt) stroncium-ranelát javasolt, ha alendronsav vagy rizedronát kezelés nem adható .....	54
9. Táblázat Szekunder prevenció: T-score amelynél (vagy amely alatt) rizedronsav kezelés javasolt, ha alendronsav kezelés nem adható .....	55
10. Táblázat Szekunder prevenció: T-score (SD) amelynél (vagy amely alatt) stroncium-ranelát vagy raloxifen kezelés javasolt, ha alendronsav vagy rizedronsav ellenjavallt .....	56
11. Táblázat Legkisebb abszolút törési rizikó (FRAX alapján), amely mellett már emelt támogatással adható OP gyógyszer, törés nélküli osteoporosisos nőknek (femoralis Tsc= -2,51, BMI=22, korai menopausa a rizikótényező).....	61
12. Táblázat Legkisebb abszolút törési rizikó (FRAX alapján), amely mellett már emelt támogatással adható OP gyógyszer, törés nélküli osteoporosisos nőknek (femoralis Tsc= -2,51, BMI=22, szülői csípőtörés a rizikótényező) .....	62
13. Táblázat Legkisebb abszolút törési rizikó (FRAX alapján), amely mellett már emelt támogatással adható OP gyógyszer porotikus törésen már átesett nőknek (Tsc=-2,51, volt már OP törése, BMI=22, egyéb rizikófaktora nincs) .....	62

14. Táblázat FRAX törési rizikó minimum értékek Tsc -4,01, törésen már átesett, normál testtömeg indexű (BMI=22) és egyéb törési rizikófaktoral nem rendelkező nők esetén.....	63
15. Táblázat FRAX törési rizikó minimum értékek Tsc -3,01, törésen már átesett, normál testtömeg indexű (BMI=22) olyan nőbeteg esetén, akinek a rizikófaktora a korai menopauza .....	64
16. Táblázat FRAX törési rizikó minimum értékek Tsc -3,01, törésen már átesett, normál testtömeg indexű (BMI=22) olyan nőbeteg esetén, akinek a rizikófaktora a szülők körében előfordult csípőtörés .....	64
17. Táblázat A MEDLINE keresési stratégia.....	68
18. Táblázat A stroncium-ranelát vizsgálatok metaanalízisének eredményei csak OP indikációban .....	76
19. Táblázat Az alendronsav vizsgálatok metaanalízisének eredményei, csak OP indikációban .....	77
20. Táblázat A raloxifen vizsgálatok metaanalízisének eredményei .....	80
21. Táblázat Életkor, Tsc és független törési rizikófaktor kombinációk, amely esetén a stroncium-ranelát költség-hatékonyan (ICER<20 000 font/QALY) alkalmazható .....	92
22. Táblázat Életkor, Tsc és független törési rizikófaktor kombinációk, amely esetén a stroncium-ranelát költség-hatékonyan (ICER<30 000 font/QALY) alkalmazható .....	93
23. Táblázat A postmenopausás osteoporosis terápiák egészség-gazdaságtani értékelésének eredményei .....	99
24. Táblázat Kósa és mtsai elemzésében alkalmazott törési relatív kockázat csökkenések különböző terápiák esetén .....	104
25. Táblázat Magyarországi multicentrikus OP beteg felmérés (POPART vizsgálat) törési rizikó eredményei.....	109
26. Táblázat A modellben vizsgált 74 év feletti különböző kockázatú betegcsoportok FRAX rizikóbeosztása és a csoportokra jellemző átlagos rizikó értékek külön a POPART A és B vizsgálatokban.....	111
27. Táblázat A csípőtörés utáni években a halálozás valószínűsége korcsoportonként.....	112
28. Táblázat Az alkar és felkar törés járóbeteg ellátásának költségbecslése.....	114
29. Táblázat Hasznosság értékek (EQ-5D) a modell különböző állapotaiban.....	114
30. Táblázat A modell érzékenység vizsgálatába bevont változók és azok eloszlása.....	117
31. Táblázat A stroncium-ranelát költség-hatékonyasága különböző csípőtörés kockázatú 74 éven felüli OP betegek között* .....	118

32. Táblázat A stroncium-ranelát költség-hatékonysága különböző csípőtörés kockázatú, 74 éven felüli OP betegek között*, akiknél másodvonalbeli kezelést kezdett a kezelőorvos.....	119
33. Táblázat A stroncium-ranelát költség-hatékonysága az érzékenységi vizsgálat különböző feltevései mellett, a 10%-nál magasabb csípőtörési kockázatú 74 éven felüli betegek példájánál .....	122
34. Táblázat A költséghatékonyság és a FRAX kapcsolata különböző költségvetési korlátoknál.....	124
35. Táblázat A különböző törés-kockázatú, 74 évnél idősebb betegek számának becslése és a költségvetési hatás lehetséges maximuma, ha mindegyik beteg stroncium-ranelát terápiát kezd .....	126
36. Táblázat A különböző törés-kockázatú, >74 éves betegek számának becslése és a költségvetési hatás lehetséges maximuma, a háziorvosok által lejelentett OP nőbetegek száma alapján, ha mindegyik beteg bekerül az OP gondozásba és stroncium-ranelát terápiát kezd	127
37. Táblázat A STRATOS vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai.....	162
38. Táblázat A STRATOS vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 2. év végén .....	165
39. Táblázat A SOTI vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai.....	167
40. Táblázat A SOTI vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 3. év végén...	169
41. Táblázat Életminőség eredmények a SOTI vizsgálatban a 3. év végén.....	171
42. Táblázat BMD értékek százalékos változása a 48. hónap és az utolsó mérés közt, korábban stroncium-ranelát kezeltek körében.....	174
43. Táblázat A TROPOS vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai .....	175
44. Táblázat A TROPOS vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 3. év végén .....	179
45. Táblázat Egyes törések előfordulása a TROPOS vizsgálatban az 5. év után.....	181
46. Táblázat A stroncium-ranelát vizsgálatok metaanalízisének eredményei.....	184
47. Táblázat Alendronsav metaanalízis eredményei .....	187
48. Táblázat A rizedronsav vizsgálatok metaanalízisének eredményei .....	188
49. Táblázat A zoledronsav vizsgálatok meta-analízisének eredményei .....	190

## Ábrák

1. ábra Csípőtörés incidencia Svédországban és Magyarországon .....	30
2. ábra Csonttörések száma különböző életkorban törés fajtánként Magyarországon 2003-ban .....	35
3. ábra Általános egészségi állapot (EQ-5D index*) 1,5 évvel combnyaktörés után: magyarországi lakossági adatokkal és rheumatoid arthritises betegek adataival történő összehasonlítás .....	37
4. ábra Életminőség (EQ-5D index) csípő-, csigolya- és csuklótöréskor és az azt követő 1 évben .....	38
5. ábra 10 éves abszolút törési rizikó számítás FRAX kalkulátorral: 73 éves nő, testsúlya 65 kg, testmagasága 170 cm, szülőknél előfordult csípőtörés, saját femoralis Tsc -3,0. ( <a href="http://www.shef.ac.uk/FRAX">http://www.shef.ac.uk/FRAX</a> ) .....	45
6. ábra 10 éves abszolút törési rizikó számítás FRAX kalkulátorral: 73 éves nő, testsúlya 65 kg, testmagasága 170 cm, volt már porotikus törése, szülőknél előfordult csípőtörés, saját femoralis Tsc -3,0. ( <a href="http://www.shef.ac.uk/FRAX">http://www.shef.ac.uk/FRAX</a> ) .....	46
7. ábra Abszolút törési rizikón alapuló intervenciós küszöb alkalmazása: a kezelésbe bevont páciensek között a törési eséllyel rendelkezők (kék vonal feletti zöld terület) aránya 20% és 5%-os küszöbértékek esetén.....	49
8. ábra Abszolút törési rizikón alapuló intervenciós küszöb alkalmazása: a kezelésbe bevont páciensek között a törési eséllyel rendelkezők (kék vonal feletti zöld terület) aránya életkorfüggő küszöbértékek esetén.....	50
9. ábra Csontsűrűség mérésre és terápiás intervenciós küszöbértékre javaslat, Egyesült Királyság (vízszintes tengely: életkor években, függőleges tengely: 10 éves törési rizikó %-ban, piros terület: terápia megfontolandó, barna terület: BMD mérés javasolt, zöld terület: nem javasolt terápia) <sup>49</sup> .....	51
10. ábra Indirekt összehasonlítás eredménye hatásossági végpontokon, csak osteoporosis (T-score < -2,5) betegek beválogatásával .....	82
11. ábra Indirekt összehasonlítás eredménye biztonságossági / tolerálhatósági végpontokon, csak OP diagnózisú (Tsc < -2,5) nőbetegek eredményeinek metaanalízise.....	83
12. ábra A modell állapotai és a lehetséges átmenetek .....	108
13. ábra Elfogadási görbe különböző csípőtörés kockázatú OP betegeknél (POPART A betegcsoport) .....	120
14. ábra Elfogadási görbe különböző csípőtörés kockázatú, stroncium-ranelát kezelést kezdő OP betegeknél (POPART B betegcsoport) .....	121

15. ábra Indirekt összehasonlítás, Tsc érték bármekkora..... 192

## 2 Rövidítések

BMD	Bone Mineral Density, ásványi csontsűrűség
BMI	Body Mass Index, test-tömeg index
CI	Confidence Interval, konfidencia intervallum
DXA	Dual-energy X-ray Absoptometry, kettős energiájú röntgensugár elnyelődés
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (Osteoporosis és Osteoarthritis Klinkai és Gazdasági Szempontjaiért Európai Társaság)
FRAX	WHO Fracture Risk Assessment Tool (WHO törési rizikó kalkulátor)
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (növekményi költség-hatékonysági hányados)
ITT	Intention to treat, beválasztás szerinti populáció
IU	International Unit, nemzetközi egység
i.v.	Intravénás
HBCS	Homogén Betegség Csoportok
HRT	Hormon Replacement Therapy, hormonpótló terápia
MOOT	Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
ODM	Osteodenzitometria (csontsűrűség mérés)
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OP	Osteoporosis
p.o.	Per os, szájon át
QALY	Quality Adjusted Life Year (életminőséggel korrigált életév)
RCT	randomized controlled trial, randomizált kontrollált vizsgálat
RR	Relative risk, relatív kockázat
RD	Relative difference, relatív különbség
PTH	Parathyroid hormon (1-84)
SD	Standard Deviation, szórás
SE	Standard Error, standard hiba
Tsc	T-score
Zsc	Z-score

### 3 Összefoglalás



## RÖVID ÖSSZEFOGLALÁS 2009. október

### **A stroncium-ranelát (Protelos) szerepe a postmenopausás osteoporosis terápiájában; szakirodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat**

**Technológia:** Stroncium-ranelát (Protelos®)

**Betegség:** Postmenopausás Osteoporosis.

**Téma:** A szer klinikai hatásosságának és költség-hatékonyságának vizsgálata, és más, a postmenopausás osteoporosis kezelésére hazánkban is regisztrált terápiákkal való összehasonlítása.

**Módszer:** Szisztematikus irodalomkeresés és elemzés alendronsav, ibandronsav, raloxifen, rizedronsav, zolendronsav, és stroncium-ranelát szerek esetén. A rendelkezésre álló randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) azonosítása és meta-analízise, valamint egészség-gazdaságtani értékelés. Az alkalmazott egészség-gazdaságtani elemzés a költség-hasznossági vizsgálat.

**Eredmények:** Az osteoporosis terápia költség-hatékonysága a generikus biszfoszfonátok estén a legkedvezőbb - egészség-gazdaságtani szempontból domináns stratégia. Az originális komparátorokkal (Bonviva, Aclasta és Evista) összehasonlítva az látható, hogy a 74 év feletti nők esetén, csípőtörés prevencióra vonatkozó tudományos bizonyítékokkal csak a Protelos® rendelkezik. Az OEP pontosan definiálja a súlyos osteoporosis fogalmát. A súlyos osteoporosisban szenvedő betegek, ha az egyéb feltételeknek is megfelelnek, 90%-os támogatással juthatnak hozzá olyan antiporotikus terápiához, amelynek indikációjában a csípőtörés prevenció nem szerepel. A Protelos elméleti maximális célpopulációja a saját vizsgálatunk alapján illetve a háziiorvosi jelentések (KSH) alapján számolva 57 600-95 116 fő.

**Döntéshozatali konzekvenciák:** A Postmenopausás Osteoporosis esetén a Stroncium-ranelát (Protelos®) klinikai hatásosságát jó minőségű tudományos bizonyítékok témasztják alá. A komparátorok egy része, a generikus biszfoszfonátok, hasonló klinikai hatásosság mellett olyan árszinvonalon férhetők hozzá, hogy ezek egészség-gazdaságtani szempontból domináns stratégiák. Abban az esetben, ha ezek a terápiák nem alkalmazhatók, akkor az originális komparátorokkal együtt, a Stroncium-ranelát (Protelos®) adása célszerű a jelenlegi 70% támogatás mellett. A legmagasabb rizikójú, 74 év feletti nők esetén azonban csípőtörés prevencióra vonatkozó tudományos bizonyítékokkal csak a Protelos® rendelkezik. Ezért ebben a korcsoportban a generikus szerek elégtelen hatása vagy intolerabilitása esetén ez a választandó szer. A betegek önrésze 35 500 Ft/év 70%-os támogatás mellett, emiatt a terápia hozzáférhetősége nem megfelelő, a betegek egy része ellátatlan marad. Javasolt ebben a korcsoportban a finanszírozás mértékét 90%-ra emelni. A növekményi költségvetési hatás ezen elméleti maximális célcsoport esetén 1,4 – 2,3 md Ft. lenne.

**Budapesti Corvinus Egyetem, Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpont**

1093 Budapest, Fővám tér 8., tel: +36 (1) 482 5147 fax: +36 (1) 482 5033,

web: hecon.uni-corvinus.hu



**Strontium-ranelate (Protelos) in patients with  
postmenopausal osteoporosis: systematic review and health  
economic evaluation**

**Technology:** Strontium-ranelate (Protelos®)

**Conditions:** Postmenopausal Osteoporosis

**Issue:** To assess the clinical efficacy and cost-effectiveness of strontium-ranelate and compare with other drugs for the treatment of postmenopausal OP in Hungary.

**Methods:** Systematic literature search for RCTs of alendronate, ibandronate, raloxifen, risedronate, zoledronate, and strontium-ranelate was performed, metaanalysis on efficacy and safety was settled up. Health economic analysis, namely cost-utility analysis was conducted.

**Results:** Generic bisphosphonates are recognised as first line therapy, from health economics perspective, due to the most favourable cost-effectiveness ratio of these drugs. However, considering the original comparators (Bonviva, Aclasta és Evista), Protelos® is the only antiporotic agent with proved clinical efficacy on hip fracture prevention in the female population aged over 74 years. The NHIFA offers exact definition of severe osteoporosis. Patients fulfilling these criteria (including requirements on therapy history) can get an antiporotic drug treatment with 90% reimbursement which has no indication for hip fracture prevention. The cost-effectiveness of Protelos® is exactly the same. The hypothetical maximum of the size of Protelos® target population is 57 600-95 116 female.

**Implications for decision making:** Clinical efficacy of Protelos® is proved by good quality RCTs in Postmenopausal Osteoporosis. Generic bisphosphonates are the dominant strategies in OP therapy due their very similar clinical efficacy and low price. In case of inefficacy or intolerance of generic bisphosphonates, Protelos® is indicated along with other original comparators at a 70% reimbursement. However, Protelos® is the only one among these drugs with proved clinical efficacy in hip fracture prevention in the group of females aged over 74 years. Therefore Protelos® should be chosen as a second choice therapy (after the generic bisphosphonates) in this age-group, as it is clearly supported by scientific evidence. In fact, accessibility of Protelos® treatment is limited. The actual co-payment is 35 500 HUF/year (equivalent to 50% old age pension /month) under the current 70% reimbursement level – a group of patients qualified for Protelos® therapy remains untreated. Reduced co-payment level, 90% reimbursement is advisable in this high hip fracture risk female population. The hypothetical potential maximum incremental budget impact is estimated as 1,4 – 2,3 md HUF the current 70% reimbursement level would reach the 90% level.

**Corvinus University of Budapest, Health Economics and Technology Assessment Research Centre**

1093 Budapest, Fővám tér 8., tel: +36 (1) 482 5147 fax: +36 (1) 482 5033

web: [hecon.uni-corvinus.hu](http://hecon.uni-corvinus.hu)

## Vezetői összefoglaló

Gulácsi László

### - Osteoporosis; definíció

A csonttrikulás (osteoporosis, OP) a csontváz generalizált, progresszív betegsége, amelyben a csonttömeg fogyása, a mikroarchitektúra károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységhez vezet. Az osteoporosisos beteg már kis erőbehatásra is csonttörést szenvedhet. A legfontosabb típusos osteoporotikus törések: csípő- (proximalis femur), csigolya-, proximalis humerus- és alkartörések.

### - Epidemiológia

Magyarországon a MOOT irányelvében szereplő, hazai felmérésen alapuló becslés szerint az osteoporosisos nők száma 600 000, a férfiaké 300 000 főre tehető az 50 év feletti korosztályban<sup>1</sup>. A háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett  $\geq 19$  éves lakosság körében 2005-ben 241 929 nő és 49 398 férfi esetén jelentettek „Csontsűrűség és csontszerkezet rendellenességei” (BNO M80-M85) diagnózist a háziorvosok. Héjj az OEP adatbázis elemzése<sup>2</sup> alapján, a reumatológián és osteoporosis centrumokban gondozott összes betegszám (BNO M80-M82), beleértve a denzitometriás mérésen megjelent pácienseket is, 188 811 nő és 15 849 férfi volt 2006-ban.

Számításaink során 200 000, a szakorvost rendszeresen felkereső OP (diagnózis vagy korábbi porotikus törés) beteggel<sup>3</sup> számolunk.

Hazánkban Somogyi és mtsai a Gyógyinfok adatbázisának elemzése alapján 1996-1999 között évente mintegy 14 000 olyan csípőtáji (combnyak és pertrochanter), 23-25 000 distalis radiusvég- és 8-10 000 proximalis humerusvégtörés következett be, amely osteoporosisal

---

<sup>1</sup> MOOT (Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság): Az osteoporosis felismerése, megelőzése és kezelése 2008-ban. CaCsont. 2008; 11, 4-56.

<sup>2</sup> Héjj G, Reumatológia a számok tükrében. Magyar Reumatológia 2008, 49, 70-82.

<sup>3</sup> Gulácsi L, Boncz I, Péntek M, Falusi Zs, Sebestyén A, Tóth E, Horváth Cs. (2006) Osteoporosis related health care utilisation in Hungary by the nationwide health insurance database. Value Health, 9:6: A381.

összefüggésbe hozható.<sup>4</sup> Péntek és mtsai. kutatásai szerint<sup>5</sup> 1999-2003 között az 50-100 éves korcsoportban éves átlagban megközelítőleg 13 000 csípőtáji (combnyak és pertrochanter), 37 000 alkar, 13 000 proximalis humerus törés és 1650 kórházi felvétellel járó csigolyatörés következett be, nők körében a csípőtörések 75%-a a 74 évesnél idősebb betegeknél történt.<sup>6</sup> A magyarországi törés incidencia adatok megfelelnek a hasonló földrajzi szélességben levő európai országok törés-incidencia adatainak.

### **- Betegségteher; halálozás, életminőség, költség**

Az osteoporosis miatt bekövetkező törések közül a betegek, családtagok és a finanszírozó számára is a legfontosabb a csípőtörés. Csípőtörés után életkortól függően az első évben a relatív mortalitási rizikó nőknél 2,0-10,0 közötti. Magyarországon Sebestyén és mtsai közlése szerint 2000-ben 3783 fő adatainak elemzése alapján (átlagéletkor 78 év) a halálozás az első héten 1,71%, 30 napon belül 8,99%, az első évben 30,74%, öt év alatt 61,88% volt.<sup>7</sup> Nemzetközi tanulmányok a klinikai csigolyatörések<sup>8</sup> után is magasabb mortalitási rátát találtak (1,23, 1,1, 1,92, 4,4 a vizsgált csoporttól függően).<sup>9</sup>

A csípőtörés és az ezzel összefüggő egészségügyi ellátás költsége is magas: hazai 2 éves időtávú modellszámítások szerint a combnyaktörés költsége az egyes ellátások költséghatáraitól és igénybevételeitől függően 1 010 110 – 3 133 096 Ft között mozog<sup>10</sup>.

A csonttörések jelentős életminőség veszteséggel járnak, különösen a csípőtáji és a klinikai vertebralis törések. A törés évében: csípőtörés 0,797, csípőtörés ápolási otthonba kerüléssel

---

<sup>4</sup> Somogyi P, B. A., Kricsfalusy M, Schreithofer L, Rápolthy I, Udvardy C, Horváth C Az osteoporoticus eredetű csonttörések számának becslése Magyarországon. *Ca és Csont*. 2000; 3, 111-117.

<sup>5</sup> Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis elemzése, a teljes lakosságra vonatkozóan, részletesen a törés incidencia értékeket lásd: 4. Táblázat.

<sup>6</sup> Péntek, M., Horvath, C., Boncz, I., Falusi Z, Tóth E, Sebestyén A, Májer I, Brodszky V, Gulácsi L. Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999-2003. *Osteoporos Int*. 2008; 19, 243-249.

<sup>7</sup> Sebestyén A, B. I., Tóth F, Péntek M, Nyárádi J, Sándor J. Időskori combnyaktöréseket követő halálozás és kockázati tényezők kapcsolatának értékelése 5 éves utánkövetéssel. *Orvosi Hetilap*. 2008; 149, 493-503.

<sup>8</sup> Klinikai csigolyatörés: Fájdalommal és/vagy testmagassággal járó csigolyatörés.

<sup>9</sup> Stevenson, M., Davis, S., Lloyd-Jones, M., és mtsai. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess*. 2007; 11, 1-134.

<sup>10</sup> Sebestyén A, Boncz I, Péntek M, Gulácsi L, Nyárádi J. (2007) Combnyaktörések költségvonzatai egészségbiztosítói szeszögből. *Ca&Csont*, 10(2): 65.

0,4, csigolyatörés 0,909, csuklótörés 0,981, proximalis humerus törés 0,981.<sup>11</sup> Stevenson és mtsai 2007-es egészségügyi technológia-elemzési jelentésében csípőtörés esetén az első évben 0,792, a következő években 0,813 hasznosság értékkel számol.

## - Az osteoporosis terápia klinikai hatásossága

### a) osteoporosis gyógyszerek

A széleskörben használatos osteoporosis gyógyszerek – biszfoszfonátok<sup>12</sup>, stroncium-ranelát és raloxifen - klinikai hatásossága és mellékhatásai és biztonságossága között, a rendelkezésre álló RCT-k alapján nem mutathatók ki szignifikáns különbség, ha az összes regisztrált indikációt és beteg célpopulációt figyelembe vesszük. A felsorolt osteoporosis szerek hatásosságát randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok támasztják alá.

### b) Protelos (stroncium-ranelát)

A stroncium-ranelát klinikai hatásosságát jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá. Szisztematikus irodalomkeresésünk eredményeként stroncium-ranelát terápiára három RCT-t találtunk.<sup>13</sup> Ezek közül kettőben (STRATOS és TROPOS) osteoporosisos nőbetegeket, egy vizsgálatban pedig osteoporosisos és osteopenias nőbetegeket vegyesen (SOTI) vizsgáltak. A három jól tervezett, jól kivitelezett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatba (RCT) együttesen 6 546 beteget vontak be.

---

<sup>11</sup> Brazier, J. E., Green, C., Kanis, J. A. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int.* 2002; 13, 768-776.

<sup>12</sup> Biszfoszfonátok: alendronsav, rizedronsav, ibandronsav és zoledronsav. Ebben a csoportban megtalálhatóak a szájon át szedhető (orális) generikus termékek, valamint az originális szerek: az iv. és filmtabletta formában is rendelkezésre álló Bonviva (ibandronsav), az infúzióban adható Aclasta (zoledronsav), illetve a tablettás kiszerelésű Evista (raloxifen).

<sup>13</sup> Meunier, P. J., Slosman, D. O., Delmas, P. D., és mtsai. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87, 2060-2066.

Meunier, P. J., Roux, C., Seeman, E., és mtsai. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350, 459-468.

Reginster, J. Y., Seeman, E., De Vernejoul, M. C., és mtsai. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90, 2816-2822.

A stroncium-ranelát a generikus készítménnyel nem rendelkező gyógyszerek körében az egyetlen, amely rendelkezik olyan tudományos bizonyítékokkal, amely azt mutatja, hogy a szer a kiemelten fontos csípőtörés prevenció területén, az osteoporosisban szenvedő idősebb nők<sup>14</sup> esetén is jelentős klinikai hatásossággal bír.

### **Az osteoporosis gyógyszerek finanszírozásának terhe az OEP és a betegek számára**

A generikus alendronsav és rizendronsav terápia bruttó fogyasztói ára 30 768 Ft. / év illetve 64 848 Ft./év, amelynek a 70%-át téríti a társadalombiztosítás, azaz a betegek évente 9230 Ft./év illetve 19 454 Ft./év összeget fizetnek a patikákban. Az originális biszfoszfonátok, azaz a Bonviva<sup>15</sup> illetve Aclasta ára magasabb, mint a generikus termékeké, 93 812 Ft. /év illetve 101 604 Ft. / év, az OEP térítés itt is 70%-os, azaz a betegek 28 143 illetve 30 481 Ft./év összeget fizetnek. A Protelos bruttó fogyasztói ára 118 332 Ft./év, támogatása 70%-os ezért a betegek által fizetett összeg 35 500 Ft./év.

### **Egészség-gazdaságtani megközelítés**

Klinikai hatásosság: Az egészség-gazdaságtani vizsgálatok elsőként figyelembe vett szempontja annak megvizsgálása, hogy az adott szer rendelkezik-e jó minőségű tudományos bizonyítékokkal a klinikai hatásosság területén, illetve, ha több/sok terápiás lehetőség közül lehet választani akkor az adott vizsgált szer mely területeken rendelkezik olyan tudományos bizonyítékokkal, amely a komparátor szerek esetén nem áll rendelkezésre. A Protelos esetén ilyen tudományos bizonyíték áll rendelkezésre a csípőtörés prevenció esetén, idősebb nők (>74 év) alpopulációjában.

---

<sup>14</sup> Az RCT-k szerint 74 éves és idősebb nőbetegek esetén.

<sup>15</sup> A Bonviva 150 mg filmtabletta kiszerezésben is kapható, a gyógyszer ára 100 956 Ft / év, az E-alap támogatása azonban igen alacsony (23%), ezért a piaci részesedés alacsony, ezért ezt a kiszerezést nem vesszük figyelembe.

Érték-alapú finanszírozás<sup>16</sup>: A nemzetközi szakirodalom egyértelműen tükrözi azt, hogy a magasabb törési rizikójú osteoporosisban<sup>17</sup> szenvedő betegek esetén, a terápia finanszírozása eredményeképpen nagyobb mennyiségű egészség-nyereség érhető el, mint az alacsonyabb rizikójú betegek körében. A törési rizikót ma már fel lehet mérni a FRAX módszerrel (részletesen lásd: 4.3 fejezet), és a fejlett országok finanszírozási döntéseinek egyre inkább ez képezi az alapját. A FRAX módszer felhasználásával, hazai multicentrikus kutatásunk eredményeképpen rendelkezésre állnak adatok az osteoporosis ellátóhelyeken megjelenő illetve gondozásban részesülő betegek abszolút törési rizikójáról.

A súlyos osteoporosist finanszírozói szempontból az OEP is definiálja (részletesebben lásd: 4.7 fejezet). Ez a definíció megfeleltethető a FRAX rizikó beosztásnak, és ezen a módon a rizikó a finanszírozó által használatos módon is kifejezhető.

### **- Költség-hatékonyság**

Az osteoporosis terápia költség-hatékonysága a generikus biszfoszfonátok estén a legkedvezőbb, ezen készítmények alacsony ill. alacsonyabb ára miatt. Ez a generikus árhatás olyan drasztikus, hogy ezek a szerek az esetek jelentős részében első választandó szerek, és egészség-gazdaságtani szempontból domináns stratégiák. Emiatt ezeket a szereket – jelen elemzésünk során - nem tekintjük komparátornak<sup>18</sup>.

A stroncium-ranelát terápia költség-hatékonysága két területen is kiemelkedő:

---

<sup>16</sup> Az érték alapú finanszírozás (value based purchasing) koncepciója figyelembe veszi az orvosi és finanszírozói szempontokat. Ennek alapján csak tudományos bizonyítékokkal alátámasztott terápia finanszírozható, illetve figyelembe vételre kerül a megbetegedés (jelen esetben: törési rizikó) súlyossága és a terápia finanszírozásának költségvetési hatása. Gazdagabb országok kisebb súlyosságú, enyhébb betegség mellett is finanszírozzák a terápiát, hiszen az ebben az esetben jelentkező nagyobb számú beteg által okozott nagyobb költségvetési hatás is menedzselhető. A kisebb finanszírozási kapacitással bíró országok csak a súlyosabb betegek terápiáját finanszírozzák, hiszen ebben az esetben kisebb a költségvetési hatás (általában kevesebb beteg van ebben a kategóriában) és jobb a költség-hatékonyság.

<sup>17</sup> Jelen egészség-gazdaságtani, technológiaelemzési tanulmányunkban a „magasabb törési rizikójú osteoporosis”-t és a „súlyos osteoporosis” fogalmakat szinonimaként használjuk.

<sup>18</sup> Miután ezen termékek körével kapcsolatosan leszögeztük azt hogy ezek a domináns finanszírozói stratégiák, komparátor szűkítésünk szakmailag mindenképpen korrekt.

- az originális komparátorokkal (Bonviva, Aclasta és Evista) összehasonlítva az látható, hogy az idősebb nők (74 év felett) esetén, csípőtörés prevencióra vonatkozó tudományos bizonyítékokkal csak a Protelos rendelkezik
- ugyanebben a populációban az OEP által definiált súlyos osteoporosis esetén (bővebben lásd: 4.8.3 fejezet) olyan rizikó csoportok találhatóak, ahol a Protelos költség-hatékonysága megfelel az OEP szokásos pozitív finanszírozási döntési sávjának.

### **- Finanszírozási konzekvenciák**

Az idős nők csípőtörésének prevenciója és a súlyos osteoporosisos betegek gyógykezelése területén, a stroncium-ranelát jelenlegi 70%-os E-alap támogatása valószínűleg limitáló tényező a betegek számára, a gyógyszerhez való hozzájutás során. Az osteoporosis terápia esetén egyébként is nehezen kezelhető compliance, adherence, és perzisztencia mellett további nehézséget jelent a betegek magas, 30%-os önrésze. Ebben a célpopulációban az alacsony nyugdíj és általában az alacsony jövedelem a jellemző, ezért indokolt lenne a 90%-os E-alap támogatás. Ezt alátámasztja a Protelos kedvező költség-hatékonysága a 74 éven felüli női populációban. A stroncium-ranelát ebben a célcsoportban az OEP szokásos befogadási gyakorlatával összevetve költség-hatékony.

A stroncium-ranelát költség-hatékonysága (ICER) 4,7 – 2,4 millió Ft./ QALY a különböző (FRAX $\geq$ 0% és FRAX>25%) csípőtörési kockázatú 74 éven felüli betegek esetén, saját hazai kutatásunk<sup>19</sup> alapján. Az OEP az E-alapból a terápiát finanszírozza.

Technológiaelemzési, egészség-gazdaságtani vizsgálatunk szempontjából az osteoporosis megbetegedés súlyosságát a jövőben (10 éves időtáv) bekövetkező csípőtörés és/vagy más major osteoporosisos törések bekövetkezési rizikójával mérjük. Amennyiben ez a rizikó

---

<sup>19</sup> POPART vizsgálat: 2009 jan-jún. között 10 magyarországi osteoporosis centrumban zajlott keresztmetszeti kérdőíves felmérés két betegcsoportban: szakrendelésen megjelenő OP nőbetegek (POPART „A” betegcsoport, n=1077), szakrendelésen megjelenő OP nőbetegek, akik a szakorvos javaslatára stroncium-ranelát terápiát kezdenek (POPART „B” betegcsoport, n=225)

alacsony, a törés/törések bekövetkezési rizikója is alacsony, a terápiával elkerülhető törési események száma is alacsony, ezért ebben az esetben a terápia költség-hatékonysága is kedvezőtlen. Abban az esetben, ha a csípőtörés és/vagy más törések bekövetkezésének esélye (rizikója) magas, a terápiával elkerülhető törési események száma (és ezzel együtt a költségek nagysága) is jelentős, ebben az esetben a terápia költség-hatékonysága is kedvező. A társadalombiztosítás által finanszírozott esetekben az, hogy milyen rizikószint minősül „alacsonynak” illetve „magasnak”, azaz mely rizikószinten és milyen támogatással kaphatják a betegek a terápiát, az az orvosi és finanszírozói döntéstől egyaránt függ. Az orvosi és a finanszírozói döntéshozást segíti a 10 éves törési rizikó meghatározását szolgáló FRAX<sup>20</sup> rizikóbeosztás, amelyet jelent dolgozatunkban is használunk. A FRAX beosztás az eddig is használatos BMD, és T-score mellett a beteg egyéb fontos rizikótényezőit is figyelembe veszi.

#### **- A stroncium-ranelát cél-populációjának nagysága és a költségvetési hatás**

A Protelos elméleti maximális célpopulációja a saját vizsgálatunk alapján illetve a háziorvosi jelentések (KSH) alapján számolva 57 600-95 116 fő. Ennyi beteggel abban az esetben kellene számolni: a) ha minden 74 éven felüli, a háziorvosi jelentések szerinti OP beteg terápiában részesülne; b) minden beteg esetén kipróbálásra kerültek az elsővonalbeli osteoporosis gyógyszerek és valamilyen okból a terápia abbamaradt; illetve ha c) ezután minden beteg Protelos terápiára kerül. Ez a szám csupán az elméletileg lehetséges maximumot mutatja, egyébként a valós lehetőségek igen nagyfokú felülbecslését jelentené.

A növekményi költségvetési hatás ezen elméleti maximális célcsoport esetén 1,4 – 2,3 md Ft. lenne abban az esetben, ha a Protelos E-alapból történő támogatása 70%-ról 90%-ra változna. Ismét meg kell említeni, hogy ez a becslés a maximális felső határt jelzi, valós körülmények között irreálisan magas.

---

<sup>20</sup> A FRAX rizikóbeosztás használatát a MOOT 2008-as irányelve javasolja



## **4 A postmenopausas osteoporosis klinikai jellemzői, epidemiológiája, terápiás lehetőségek és betegségteher (Péntek Márta)**

### **4.1 A betegség bemutatása**

A csonttrikulás (osteoporosis, OP) a csontváz generalizált, progresszív betegsége, amelyben a csonttömeg fogyása, a mikroarchitektúra károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységhez vezet. Az osteoporosisos beteg már kis erőbehatásra is csonttörést szenvedhet.<sup>61</sup>

#### **4.1.1 A betegség főbb klinikai jellemzői**

Az osteoporosis tünetmentes kórfolyamat, a betegség progressziójára specifikus panaszok nem jellemzőek, a klinikai tünetek a bekövetkező csonttörésekkel hozhatók összefüggésbe. A korai felismerés célja a diagnózis felállítása olyan egyéneken, akik még nem szenvedtek el csonttörést, de fokozott csonttörési rizikóval rendelkeznek.

A diagnózis alapját az ásványi csontsűrűség (Bone Mineral Density, BMD) mérés képezi, a betegség klinikai jelentőségét a bekövetkezett csonttörések adják.

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation, WHO) a következő besorolást alkalmazza:

1. Normál: A BMD érték  $<1$  standard deviációt (SD) ad az átlagos fiatal felnőttéhez képest
2. Alacsony csonttömeg vagy osteopenia: BMD  $>1$  SD-val alacsonyabb, mint az átlagos fiatal felnőtté, de az eltérés nem haladja meg a  $2.5$  SD
3. Osteoporosis: a BMD érték  $>2.5$  SD-val alacsonyabb, mint az átlagos fiatal felnőtté
4. Súlyos osteoporosis (kialakult osteoporosis): a BMD értéke  $>2.5$  SD-val alacsonyabb, mint a fiatal felnőtté és egy vagy több, kis erőbehatásra bekövetkezett törése volt.

A klasszikus osteoporotikus törések a csípő, a csigolya és az alkartörések illetve az utóbbi években a proximalis humerus töréseket is ide sorolják. (Az osteoporotikus csípőtörések közé a proximalis femur törései, nevezetesen a combnyak és pertrochanter törések tartoznak, a

továbbiakban a csípőtörés kifejezést használjuk.) Mindazonáltal nehéz pontosan definiálni, mely törések nevezhetők osteoporosis eredetűnek. Kanis és mtsai javaslata szerint azok a törések tekinthetők porotikus eredetűnek, amelyek alacsony BMD-jű testtájékon következnek be és magasabb törés-incidenciát mutatnak 50 éves kortól felfelé. Epidemiológiai vizsgálatok alapján általánosságban elmondható, hogy az alábbi táblázatban felsorolt törések tekinthetők osteoporosisos törésnek. (1. Táblázat)<sup>42</sup>

### 1. Táblázat Osteoporosisos törések

NŐK	FÉRFIAK
Csigolya	Csigolya
Csípő	Csípő
Csukló/alkar	Csukló/alkar
Felkarcsont (humerus)	Humerus
Egyéb combcsont (femur)	Egyéb femoralis
Borda	Borda
Medence	Medence
Kulccsont, lapocka, szegycsont	Kulccsont, lapocka, szegycsont
Lábszárcsontok (tibia, fibula)	-

Forrás: <sup>42</sup>

#### 4.1.2 Az osteoporosis diagnózis felállítása

Az osteoporosis diagnózishoz felállításához definíció szerint alapvető a csontsűrűség mérés, de kiegészítő vizsgálatokkal ki kell zárni egyéb kórfolyamatok lehetőségét valamint a másodlagos osteoporosist okozó kísérőbetegségek jelenlétét.

#### Oszteodenzitometria (ODM)

Az ásványi csontsűrűség mérésére többféle úgynevezett oszteodenzitometriás (röviden: denzitometriás, ODM) mérési lehetőség áll rendelkezésre. A mérés alapja a csonton áthaladó gammafotonok elnyelődése, mely arányos a csontban levő kalciumsók mennyiségével. A mérés történhet a végtagcsontokon (alkar, sarok) vagy axialis régiókban (lumbalis gerinc, csípő, proximalis femur) és a teljes csontvázon.

Az ásványi csontsűrűség (Bone Mineral density, BMD, mértékegysége: g/cm<sup>2</sup>) függ a nemtől és az életkortól, ezért a mért BMD értéket az azonos nemű és életkorú populációhoz hasonlítva kell kifejezni az attól való standard deviációja (eltérése) alapján, ez az ún. Z-score (Zsc). A törési kockázatot azonban jobban tükrözi, ha a mért BMD értéket az élet folyamán elért legnagyobb csonttömeghez (az úgynevezett csúcs-csonttömeghez) viszonyítjuk és az attól való standard deviációt adjuk meg, ez az T-score (Tsc). A Tsc kiszámításához az azonos nemű, átlagos fiatal felnőtt populáció értékét szokták alapul venni.

A WHO definícióban közölt standard deviációk Tsc-al tehát egyszerűbben így írhatók le:

Normál eset:  $Tsc > -1,0$

Osteopenia:  $-1,0 > Tsc \geq -2,5$

Osteoporosis:  $Tsc < -2,5$

Súlyos osteoporosis:  $Tsc < -2,5$  és egy vagy több osteoporotikus törése volt.

A csontsűrűség mérése más kvantitatív módszerek is rendelkezésre állnak (komputer tomográfia, ultrahang vizsgálat).

### **Röntgen morfometria**

A végtagcsontok törései rutinszerűen röntgenvizsgálattal azonosíthatók. A csigolyatörések azonban további kihívást jelentenek az osteoporosis ellátásban. Ugyanis a csigolyatöréseknek csak egy része okoz klinikai tüneteket (klinikai vertebralis törés), és a többi csak képalkotó eljárás segítségével diagnosztizálható (néma törések). Ezért a diagnózis felállításához, a beteg állapotának felméréséhez szükséges a 2 irányú thoracalis és lumbalis röntgen vizsgálat végzése. Röntgenmorfometriai módszerekkel szemikvantitatív módon értékelhetők a csigolyadeformitások a mindennapi gyakorlatban, de jóval pontosabb kvantitatív módszerek is rendelkezésre állnak. Röntgenmorfometriás módszerrel megítélhető a csöves csontok kortikális szövetének a megfogyatkozása is.

Ha klinikai gyanú felmerül, differenciál diagnosztikai szempontból egyéb testtájékok röntgenvizsgálata, kiegészítő képalkotó eljárások végzése is javasolt, melyet a csontanyagcserével kapcsolatos laborparaméterek vizsgálata egészít ki.<sup>61</sup>

## Rizikófaktorok

Az elmúlt évek kutatásai azt igazolták, hogy az osteoporotikus törések jelentős része olyan betegeken következik be, akiknek BMD mérésével nem igazolható osteoporosis, illetve számos olyan beteg akinek BMD alapján osteoporosisa van, nem szenved el élete folyamán csonttörést.<sup>27</sup>

Az osteoporosis betegség jelentőségét a csonttörések, ezért további olyan tényezőket kerestek, melyekkel jobban megjósolható a törés esélye az egész élettartamra vagy bizonyos időszakra vonatkozóan. A legfontosabb rizikótényező az életkor és a csökkent ásványi csonttömeg, de bizonyított törési rizikó a kis testtömeg, a korábban előfordult csonttörés a saját vagy családi kórelőzményben, a dohányzás, a glükokortikoidok tartós szedése, az alkohol abúzus, a rheumatoid arthritis.<sup>61</sup> A rizikófaktorok további részleteit és a törési kockázat becslés legújabb eredményeit külön fejezetekben (4.2, 4.3) ismertetjük.

### 4.1.3 Epidemiológia, demográfiai jellemzők

#### Nemzetközi kitekintés

##### *Osteoporosis prevalencia*

Becslések szerint az osteoporosis több mint 200 millió embert érint világszerte, az Egyesült Államokban és Európában a postmenopausás nők 30%-nak van osteoporosisa és legalább 40%-uknak lesz osteoporosisos törése a hátralevő életében.<sup>72</sup> A WHO besorolás szerint értelmezett (BMD mérésen alapuló) osteoporosis prevalenciára vonatkozó részletes adatok Svédországból állnak rendelkezésre: az 50-84 éves korcsoportban a nők 21%-nál, a férfiak 6%-nál igazolható osteoporosis.<sup>48</sup>

A BMD mérésen alapuló osteoporosis prevalencia becsléseket azonban számos tényező befolyásolhatja. Attól függően, hogy melyik testtájékon történik a mérés, a prevalencia adatok postmenopausás nők esetén 2-45% között mozoghatnak. További befolyásoló tényező a referencia-populáció, amely alapján a Tsc kiszámításra kerül. A csonttörések megközelítőleg 40%-a olyan egyéneken történik, akiknek a WHO besorolás ( $Tsc < -2,5$ ) alapján nincs osteoporosisa. Ezért az utóbbi években az osteoporosis prevalenciáról a hangsúly

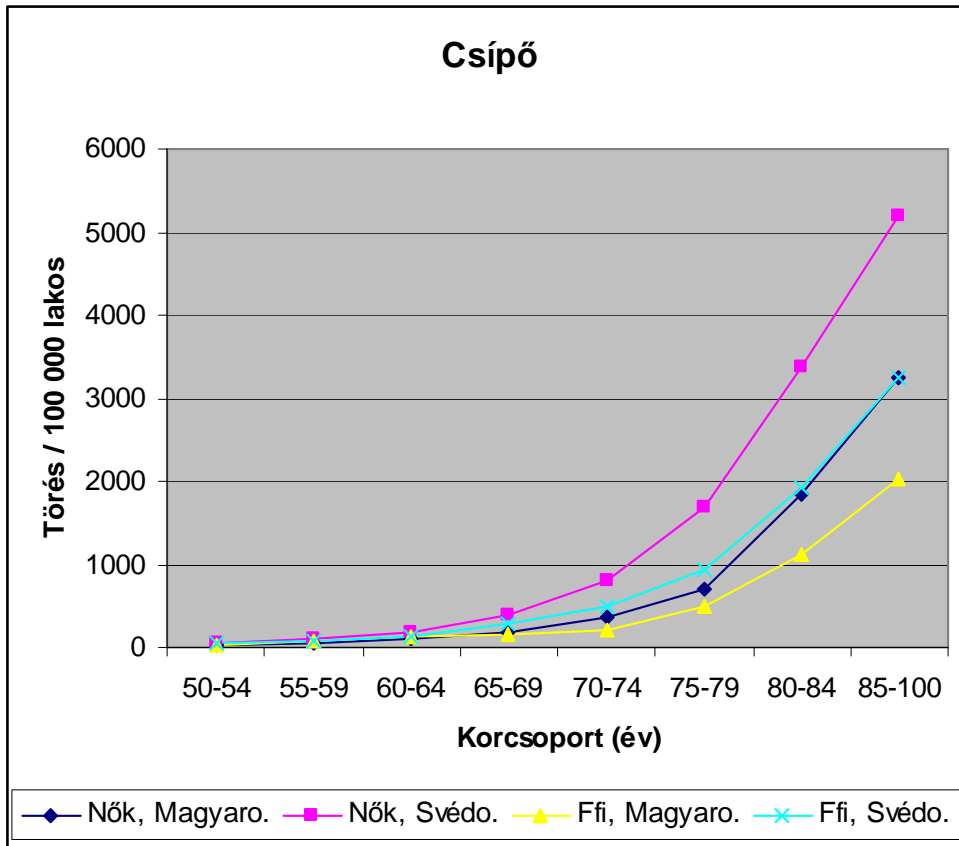
áthelyeződött az abszolút törési rizikóra, annak felmérését, közelítő becslését vizsgáló kutatásokra.<sup>57</sup>

### *Törés incidencia*

Európában becslések szerint 2000-ben 620 000 csípő-, 574 000 alkar-, 250 000 proximalis humerus- és 620 000 klinikai vertebralis törés következett be az 50 év feletti lakosság körében. A többi törés lokalizáció figyelembevételével 2,7 millióra becsülik az osteoporosisos törések számát.<sup>61</sup>

Európában a törés incidencia észak-dél irányú csökkenő incidenciát mutat, jelentősen gyakoribbak a törések az északi államokban, mint délen. A földrajzi különbségeket jól példázza, hogy bár Magyarországon és Svédországban is a csípőtörések előfordulása jelentősen gyakoribb nőknél, mint férfiaknál, a férfi csípőtörés incidencia minden korcsoportban meghaladja a magyarországi nőkéét.<sup>65</sup> (1. ábra, 2. Táblázat)

1. ábra Csípőtörés incidencia Svédországban és Magyarországon



Forrás: <sup>65</sup>

## 2. Táblázat Törés incidencia adatok különböző európai országokban

Korcsoport	CSIPÓ*										
	Nők				Férfiak				Összesen		
	Magyaró.	Svédó.	Magyaró.	Franciaó.	Magyaró.	Svédó.	Magyaró.	Franciaó.	Magyaró.	Spanyolo.	Szerbia
50-54	24	41			34	42			49		33
55-59	60	91			87	68					
60-64	112	181			120	134			143	41	98
65-69	186	387			157	274					
70-74	351	817	387	384	212	495	255	190	439	201	195
75-79	695	1689			487	940					
80-84	1845	3364			1129	1923					
85-100	3244	5183**	2449	2585	2014	3241**	1475	1256	2152		848
Korcsoport	ALKAR										
	Nők				Férfiak						
	Magyaró.	Svédó.	Magyaró.	Franciaó.*	Magyaró.	Svédó.	Magyaró.	Franciaó.*			
50-54	510	417			334	101					
55-59	1244	456			695	151					
60-64	1395	568			642	140					
65-69	1485	691			537	282					
70-74	1665	904	1636	347	509	89	574	44			
75-79	1799	1032			730	175					
80-84	2679	1208	2652	426	1143	259	1304	63			
85-100	2617	1387**			1554	323**					
Korcsoport	PROXIMALIS HUMERUS										
	NOK					Férfiak					
	Magyaró.	Svédó.	Finno.*	Magyaró.	Franciaó.*	Magyaró.	Svédó.	Finno.*	Magyaró.	Franciaó.*	
50-54	105	124				106	65				
55-59	251	127				228	31				
60-64	298	126	48			246	60	30			
65-69	366	352	77			215	92	35			
70-74	507	384	160	501	107	214	207	40	248	30	
75-79	671	629	356			352	179	60			
80-84	1151	585	641	1152	248	632	235	88	632	79	
85-100	1153	1120**	1065			632	505**	121			

\* kórházi adatok

Forrás: <sup>65</sup>

Van Staa és mtsai Angliában és Walesben a háziiorvosi adatbázis 1988-1998 időszakra vonatkozó elemzése alapján a magyarországihoz hasonló csípőtörés incidencia értékeket találtak az 50-100 éves populációban.<sup>91</sup>

## Magyarország

### *Osteoporosis prevalencia*

Magyarországon a MOOT 2008-as irányelve az osteoporosisos nők számát 600 000, a férfiakét 300 000 –re becsüli az 50 év feletti korosztályban.<sup>61</sup>

A háziiorvosi szolgálathoz bejelentkezett  $\geq 19$  éves lakosság körében 2005-ben 246 686 nő és 49 398 férfi esetén jelentettek „Csontsűrűség és csontszerkezet rendellenességei” (BNO M80-M85 kód) diagnózist a háziiorvosok. (<http://www.ksh.hu>)

### **3. Táblázat Háziiorvosok által, „A csontsűrűség és csontszerkezet rendellenességei (Osteoporosis) (M80-M85)” diagnózissal jelentett, felnőtt nőbetegek száma 1999-2007 között**

Korcsoport (év)	Háziiorvosok által OP dg-sal jelentett felnőtt nők				
	1999	2001	2003	2005	2007
Összesen	208 874	227 979	234 672	246 686	306 632
19-24	423	422	240	146	229
25-34	1247	1 138	1 535	995	1180
35-44	7134	6 709	7 290	5 444	5 361
45-54	31 402	32 088	32 008	29 449	32 421
55-64	51 574	56 615	58 783	61 505	77 130
65-74	63 912	70 006	70 813	76 265	95 195
$\geq 75$	53 182	61 001	64 003	72 882	95 116

Forrás: <http://www.ksh.hu>

Héjj OEP adatbázis elemzése alapján a reumatológián és osteoporosis centrumokban gondozott összes osteoporosisos (BNO M80-M82) betegszám, beleértve a denzitometriás mérésen megjelent pácienseket is, 188 811 nő és 15 849 férfi volt 2006-ban.<sup>33</sup>



### *Törés incidencia*

Poór és mtsai a 19 országban zajló, 36 centrum bevonásával végzett osteoporosis felmérés, az European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) keretében vizsgálták Magyarországon a csigolyadeformitásokat. A 324 nő és 300 férfi (életkor >50év) között a nők 16,7%-nál, a férfiak 18,7%-nál találtak a McCloskey-Kanis kritériumok alapján csigolyadeformitást, a prevalencia az életkorral nőtt, a 75 évnél idősebbek esetén a nőknél volt magasabb, mint a férfiaknál. Az adatok extrapolálásával becslésük szerint Magyarországon 500 000 embert érint a csigolyadeformitás.<sup>68</sup>

Somogyi és mtsai a Gyógyinfok adatbázisának elemzése alapján 1996-1999 között évente mintegy 14 000 olyan csípőtáji, 23-25 000 distalis radiusvég- és 8-10 000 proximalis humerusvégtörés következett be, amely osteoporosisal összefüggésbe hozható.<sup>84</sup>

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázis elemzése alapján 1999-2003 között az 50-100 éves korcsoportban megközelítőleg 13 000 csípőtáji, 37 000 alkar, 13 000 proximalis humerus törés és 1650 kórházi felvétellel járó csigolyatörés következett be.<sup>65</sup> A törés incidencia értékeket táblázatban ismertetjük. (4. Táblázat)

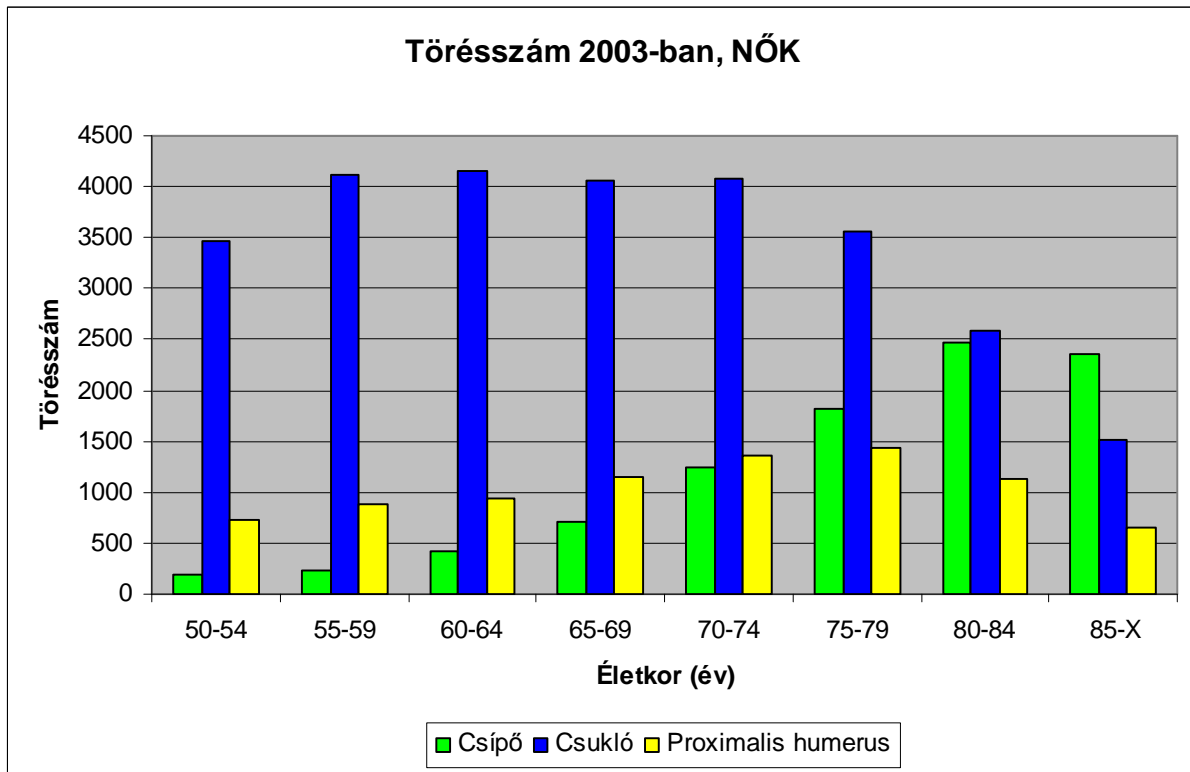
**4. Táblázat Magyarországi törés incidencia társadalombiztosítói adatbázis alapján, 1999-2003 (törés/100 000 lakos)**

Korcs., év	Csípő (S72.0, S72.1)			Kórházi felvétellel kerülő csigolyatörés (S22.0, S22.1, S32.0, M4850)			Alkar (S52)			Proximalis humerus (S42.2)			Egyéb törések (S22.2- 3-4-8-9; S32.1-2-3-4-5- 7-8;S72.3-4-7-8-9; S82; S92; T12; T10)		
	Nők	Férfiak	Összes	Nők	Férfiak	Összes	Nők	Férfiak	Összes	Nők	Férfiak	Összes	Nők	Férfiak	Összes
50-54	24	34	29	15	19	17	510	334	426	105	106	105	1374	1404	1388
55-59	60	87	73	34	44	39	1244	695	992	251	228	240	2780	2794	2786
60-64	112	120	116	39	40	39	1395	642	1070	298	246	275	2490	2403	2452
65-69	186	157	174	48	40	45	1485	537	1095	366	215	304	2480	1926	2252
70-74	351	212	298	66	39	56	1665	509	1220	507	214	394	2698	1826	2362
75-79	695	487	622	74	66	71	1799	730	1426	671	352	560	2957	2542	2812
80-84	1845	1129	1616	137	104	126	2679	1143	2188	1151	632	985	4451	4048	4323
85-100	3244	2014	2895	129	97	120	2617	1554	2316	1153	632	1005	4659	4938	4738
Total	430	223	343	52	42	48	1425	597	1079	419	233	342	2615	2243	2459

Forrás: <sup>65</sup>

A csonttörések előfordulása az életkorral nő, nőknél jelentősen gyakoribb, mint férfiaknál. Nőknél a csípőtáji törések 75%-a 74 éves kor felett következik be. (2. ábra) A nem típusos lokalizációjú osteoporotikus törések incidenciája is jelentős.

**2. ábra Csonttörések száma különböző életkorban törés fajtánként Magyarországon 2003-ban**



Forrás: <sup>65</sup>

#### 4.1.4 Osteoporotikus törésekkel összefüggő életminőség és mortalitás

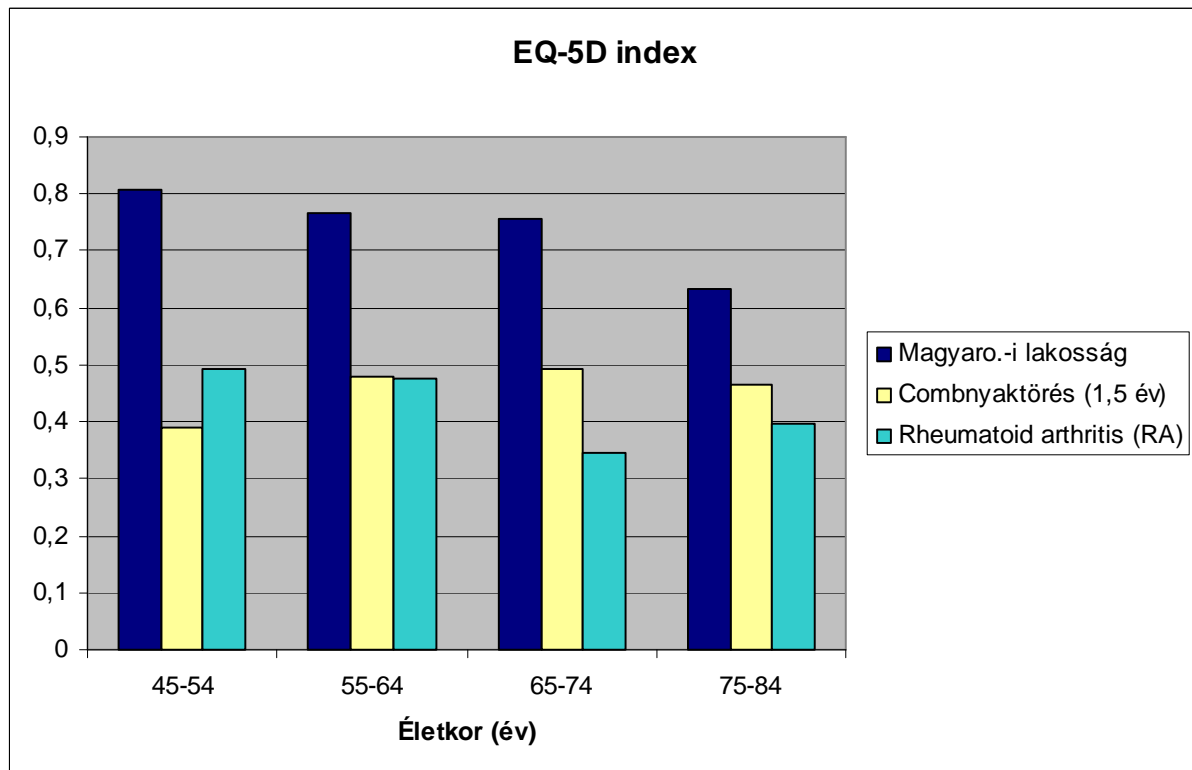
A csonttörések jelentős életminőség veszteséggel járnak, különösen a csípőtáji és a klinikai vertebralis törések. A csípőtöröttek egy része (becslések szerint átlag 1/3-a) tartós ápolásra szorul a hátralevő életében, és megközelítőleg 25%-uk a csípőtörést követő 12 hónapon belül meghal. Johnell és mtsai áttekintő közleménye szerint 2000-ben 9 millióra volt becsülhető az osteoporotikus törések száma világszerte (1,6 millió csípő-, 1,7 millió alkar- és 1,4 millió klinikai vertebralis törés), Európában és Amerikában összesen 5,8 millió DALY<sup>21</sup> (Disability Adjusted Life Year, rokkantsággal korrigált életév) veszteséget okozva.<sup>43</sup>

Az egészséggel összefüggő életminőség az életkorral csökken, ezért a töréssel összefüggő életminőség csökkenést az azonos korú és nemű lakosság életminőségéhez viszonyítva célszerű vizsgálni. Sebestyén és mtsai magyarországi femérése szerint 1,5 évvel a combnyaktörést követően minden vizsgált korcsoportban alacsonyabb EQ-5D index értéket találtak a lakossági átlag értékekhez képest. Az életminőség veszteség 1,5 évvel a törés után is megközelítőleg olyan súlyos, mint a rheumatoid arthritis (RA) okozta egészség-károsodás.(3. ábra)

---

<sup>21</sup> A DALY gyakorlatilag a QALY ellentettje, a születéskor várható élettartamot (80 év férfiaknál és 82,5 év nőknél) korrigálják az egészségi állapot romlása miatt kialakuló funkcióvesztéssel, csökkent képességekkel illetve a korai halállal. A 82.5 év a japán nők születéskor várható élettartama, amely a DALY létrehozásakor a legmagasabb volt a világon, míg a 80 év a férfiak részére biológiai különbözőségekből adódó becsült maximum.

**3. ábra Általános egészségi állapot (EQ-5D index\*) 1,5 évvel combnyaktörés után: magyarországi lakossági adatokkal és rheumatoid arthritises betegek adataival történő összehasonlítás**



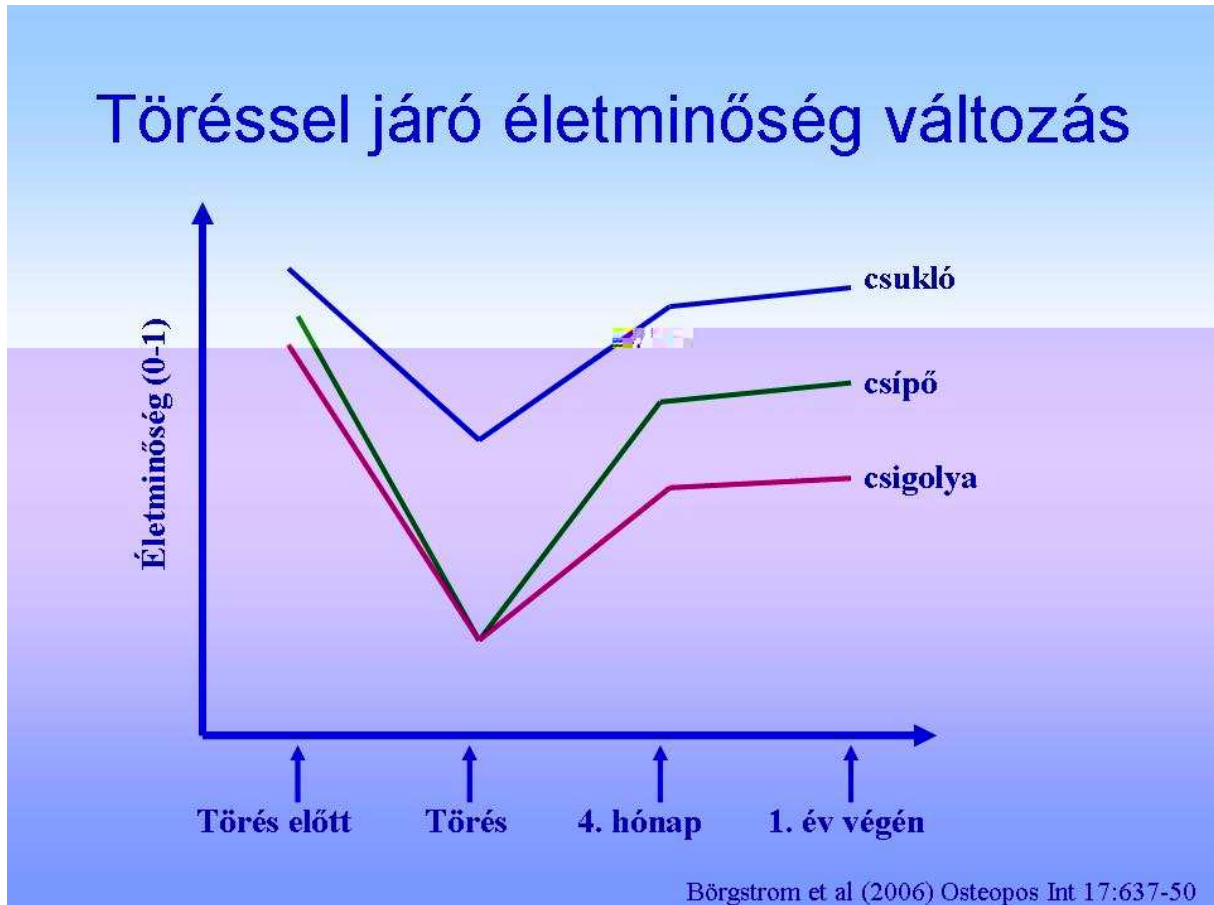
Forrás: <sup>81</sup>

\* Az EQ-5D index legmagasabb lehetséges értéke 1, a magasabb érték jobb állapotra utal.

A különböző csonttörések eltérő mértékű egészségi állapot csökkenést eredményeznek, legkifejezettebb a veszteség csípő- és csigolyatörés esetén. A törést követően ugyancsak törésfajtánként eltérő mértékben áll vissza az életminőség.

Börgstrom és mtsai költség-hatékonysági modelljükben a következő EQ-5D értékeket alkalmazták csípő-, csigolya- és alkartörés esetén.<sup>11</sup> (4. ábra)

**4. ábra Életminőség (EQ-5D index) csípő-, csigolya- és csuklótöréskor és az azt követő 1 évben**



Az egészség-gazdaságtani elemzések sok esetben a korcsoport azonos lakossági életminőség értékeket szorzóval módosítják a törés utáni életminőség meghatározására. Brazier és mtsai a szakirodalom szisztematikus elemzése alapján a következő szorzókat javasolja referencia esetként a törés évében: csípőtörés 0,797, csípőtörés ápolási otthonba kerüléssel 0,4, csigolyatörés 0,909, csuklótörés 0,981, proximalis humerus törés 0,981.<sup>14</sup> Például ha egy 70 éves nő életminősége lakossági felmérésből származó mérés alapján 0,682, csípőtörés esetén  $0,682 \times 0,797 = 0,54$  életminőséggel számolnak a törés évben. Stevenson és mtsai 2007-es egészségügyi technológia-elemzési jelentésében csípőtörés esetén az első évben 0,792, a következő években 0,813 hasznosság értékkel számol.<sup>86</sup>

Csípőtörés után életkortól függően az első évben a relatív mortalitási rizikó nőknél 2,0-10,0 közötti. Klinikai csigolyatörések után is magasabb mortalitási rátát találtak (1,23, 1,1, 1,92, 4,4 a vizsgált csoporttól függően).<sup>86</sup> Magyarországon Sebestyén és mtsai közlése szerint 2000-ben 3783 fő adatainak elemzése alapján (átlagéletkor 78 év) a halálozás a csípőtáji törés után az első héten 1,71%, 30 napon belül 8,99%, az első évben 30,74%, öt év alatt 61,88% volt.<sup>80</sup>

#### **4.1.5 Betegség-költség**

- Nemzetközi kitekintés

Az osteoporosis és a következményes törések jelentős anyagi terhet is rónak az egyénre és a társadalomra. Európában évente megközelítőleg 3 millió -osteoporosisal összefüggésbe hozható - csonttörés kövekezik be.<sup>61</sup> A csípőtáji törések jelentős kórházi igénybevétellel járnak, de a más lokalizációjú törésekkel összefüggő költségek is magasak. Bauee és mtsai 5 európai országban vizsgálták a nem vertebralis törések direkt egység költségeit. Csípőtörés esetén kisebb különbségeket (Olaszország 8 346 euro – Franciaország 9 907 euro), egyéb törések esetén nagyobb eltéréseket találtak (pl. csuklótörés Spanyolország 890 euro, Olaszország 2 022 euro).<sup>13</sup> A munkaképes korban elszenvedett csonttörések esetén további indirekt költségekkel is számolni kell.

- Magyarország

Magyarországon Kricsfalusy és mtsai elemzése szerint 1999-es árakkal és törésszámmal számolva az osteoporosisos törések ellátásának költsége 11 milliárd Ft volt.<sup>51</sup> (5. Táblázat)

## 5. Táblázat Ellátási költségek osteoporosis talaján kialakult törések esetén, országos szinten (nők és férfiak együtt), az 1999-es adatok alapján

<b>Combnyaktörés</b> (körülbelül 6850 törésre számolva):	
csavarozás:	1,637 Mrd Ft
primer protézis (5%):	151 M Ft
szekunder protézis (11 %):	331 M Ft
Összesen:	2,119 Mrd Ft/év
<b>Pertrochantertörés</b> (körülbelül 7650 töréssel számolva):	
Műtési költség:	2,104 Mrd Ft/év
<b>Csípőtáji törött betegek kontrollvizsgálatainak költségei</b> [Kontrollvizsgálatot az első év halálozása miatt az összes (körülbelül 14550) csípőtáji törött beteg 80%-ánál, 11 640 esetben számoltunk.]	
Kontrollköltség:	1,024 Mrd Ft/év
<b>Distális radiusvég törés</b> (körülbelül 28 000 töréssel számolva):	
Több statisztika alapján úgy számoltunk, hogy a sérültek körülbelül 20%-a kerül kórházba, de csak körülbelül 75%-uknál végeznek valamilyen műtétet. Fizioterápiát csak a sérültek felénél számoltunk, mivel sokan nem jutnak utókezeléshez, vagy általános állapotuk, vagy a helyi viszonyok miatt.	
Műtési költség (75 %-ban fedett tűzés):	500 M Ft
Konzervatív kezelés három nap bennfekvéssel:	70 M Ft
Ambuláns első ellátás költsége:	582 M Ft
Kontrollok, további ellátások és a fizioterápia költsége az összes sérültnél:	2,996 Mrd Ft
Szövődmény (Sudeck-szindróma a sérültek 5 %-ánál):	364 M Ft
Összesen:	4,512 Mrd Ft/év
<b>Proximális humerusvég törések</b> (körülbelül 8000 töréssel számolva):	
Átlagosan körülbelül 25%-uk kerül kórházba, de a sérültek fele konzervatív kezelésben részesül, néhány napos megfigyelés, kezelés után emittálják. Fizioterápiát csak az összes sérült 75%-ánál számoltunk.	
Műtési költség:	189 M Ft
Konzervatív kezelés három nap kórházi tartózkodással:	56 M Ft
Kontrollok a kórházban ellátott betegeknél:	52 M Ft
Ambuláns első ellátás és kontrollok:	300 M Ft
Fizioterápia költsége:	540 M Ft
Összesen:	1,137 Mrd Ft/év

Forrás: <sup>51</sup>

Sebestyén és mtsai modellezték két éves időtávon a combnyaktörések egészségbiztosítói költségeit. <sup>79</sup> Eredményeik szerint a primer ellátásra gyógyuló combnyaktörések az egyes ellátások költséghatáraitól és igénybevételeitől függően az aktív korosztályban 1 010 110 - 1 479 034 Ft között, a nyugdíjas korosztályban a táppénzes kiadások nélkül 635 350 - 1 104 274 Ft között alakulnak. A szövődményes betegek finanszírozói költségei (primer + szövődmény ellátás) az aktív korosztályban 1 858 438 – 3 133 096 Ft között, míg a nyugdíjasok esetében 1



108 918 – 2 383 576 Ft között is előfordulhatnak. A primer ellátások és a szövődmények szűken vett további ellátásainak kiadásai a modell-számítások alapján minimálisan 4 373 857 668 – 6 247 717 438 Ft finanszírozási terhet jelenthetnek. A vizsgálat az egészségbiztosító szemszögéből elemezte a költségeket, a nem egészségügyi költségek (lakásátalakítás, önellátáshoz nyújtott családi vagy fizetett segítők költsége) további kiadásokat jelentenek.

#### **4.1.6 Terápiás lehetőségek**

A primer prevenció az osteoporosisos csonttörések megelőzését célozza meg, a szekunder prevenció a törésen már átesett betegek újabb töréseinek a bekövetkezését kívánja megelőzni. Az osteoporosis és a kövekezményes csonttörések megelőzéséhez alapvető a megfelelő csonttömeg kialakítása. A megelőzésben lényeges szerepet játszik az esés-prevenció. A csontképzés ingerét jelentő fizikai mozgásformák előnyösek, a gyógytorna az osteoporosisos beteg rehabilitációjában is komoly szereppel bír.

#### **Kalcium és D vitamin**

Az ideális csúcs-csonttömeg kialakításában és az osteoporosis kezelésében meghatározó szerepet játszik a megfelelő kalcium és D vitamin ellátottság. Postmenopausában az ajánlott napi kalcium bevitel 1500 mg és D vitamin 800-1000 NE naponta, ami a postmenopausas OP bázisterápiájának tekinthető, a diéta alakítása mellett Ca és D vitamin pótlásról gondoskodni kell.<sup>61</sup>

#### **Biszfosfonátok**

Posmenopausas osteoporosis kezelésre alendronsav, rizedronsav, ibandronsav és zoledronsav hatóanyagú gyógyszerek vannak törzskönyveztve. Az alendronsav és a rizedronsav orális beviteli formában, az ibandronsav orális és intravénás injekciós formában, a zoledronsav infúzió formában áll rendelkezésre.

Az alendronsav posztmenopauzás osteoporosis kezelésére javasolt, csökkenti a csigolyatörések és a csípőtáji csonttörések kockázatát. (<http://www.ogyi.hu>)

A rizedronsav posztmenopauzás oszteoporózis kezelésére a csigolyatörések kockázatának csökkentése céljából, illetve súlyos posztmenopauzás oszteoporózis kezelésére, a csípőtörések kockázatának csökkentése céljából javasolt. (<http://www.ogyi.hu>)

Az ibandronsav postmenopausás nők fokozott törési kockázattal járó csontritkulásának kezelésére javasolt, igazoltan csökkenti a csigolyatörések kockázatát. A combnyaktörésre gyakorolt hatékonyságát nem állapították meg. (<http://www.ogyi.hu>)

A zoledronsav javasolt osteoporosis kezelésére olyan postmenopausában lévő nőknél, olyan férfiaknál, akiknél fokozott a csonttörések kockázata. Ebbe beletartoznak a közelmúltban kistraumas csípőtáji törést szenvedett betegek is. (<http://www.ogyi.hu>)

### **Stroncium-ranelát**

A jelen elemzésünk tárgyát képező stroncium-ranelát gyógyszert részletesen külön fejezetben (4.9) ismertetjük.

### **Szelektív ösztrogén receptor modulátor**

A szelektív ösztrogén modulátor raloxifen hatóanyag van törzskönyvezve, a postmenopausás osteoporosis megelőzésére és kezelésére használatos. A csigolyatörések előfordulását szignifikánsan csökkenti, a combnyaktörések kockázatát csökkentő hatása nem bizonyított.

A kezelés (raloxifen v. más készítmények, így ösztrogének) egyedi kiválasztásakor figyelembe kell venni a menopausalis tüneteket, a méh- és emlőszövetekre gyakorolt hatást, valamint a cardiovascularis kockázatokat és kedvező hatásokat. (<http://www.ogyi.hu>)

### **Teriparatid**

A teriparatid okozott törési kockázattal rendelkező postmenopausában lévő nők, valamint férfiak osteoporosisának kezelésére javasolt. Postmenopausában lévő nőknél a vertebrealis és nem-vertebrealis törések incidenciáját szignifikánsan csökkenti, a combnyaktörések incidenciáját csökkentő hatása nem bizonyított. (<http://www.ogyi.hu>)

A hormonpótló kezelések és a calcitonin alkalmazása az utóbbi években visszaszorult, ezért ezekre nem térünk ki részletesen.

## **4.2 Törési rizikó becslés**

A WHO definíció szerint az osteoporosis diagnózis a BMD alapján határozható meg és a gyógyszeres terápia kezdését is BMD (Tsc) értékhez kötötték a legtöbb országban az elmúlt években.

Klinikai szempontból a releváns kérdés azonban az, mely betegeknél fog bekövetkezni törés, kiknél érdemes gyógyszeres terápiát kezdeni? Az elmúlt évek vizsgálatai egyre több információval szolgáltattak a csonttörési rizikófaktorok vonatkozásában. Bár a BMD ma is jelentős rizikótényezőként értékelendő, egyéb rizikótényezők meghatározó szerepe is igazolást nyert.<sup>44, 45</sup>

## **4.3 A FRAX® modell**

A Sheffield-i Egyetemen a WHO Csontanyagcsere Betegségek Együtműködési Központja (Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases) kifejlesztett egy algoritmust, amellyel meghatározható a betegek abszolút törési rizikója 10 évre vonatkozóan. Az algoritmus jogvédett neve FRAX® (továbbiakban. FRAX).<sup>48</sup>

### **4.3.1 A FRAX modell bemutatása**

A FRAX algoritmus alapján kiszámolható, hogy százalékban kifejezve mekkora az esélye annak, hogy egy beteg 10 éven belül törést szenved el. A modell az ún. major osteoporotikus törések (csípő-, alkar-, felkar- és klinikai csigolyatörés) együttes rizikóját valamint a csípőtörését külön adja meg. (Tehát a tünetekkel nem járó, csak radiológiailag igazolható csigolyatörések kockázatára nem szolgál adatot a FRAX.) A FRAX nőkre és férfiakra egyaránt alkalmazható, a törési rizikót az életkor, a törési rizikófaktorok és a femuron mért csontsűrűség alapján határozza meg. A FRAX modell fejlesztése során lakossági kohorszok metanalíziseit használták fel a rizikófaktorok azonosításához és független, lakossági alapú,

prospektív vizsgálatban validálták a rizikófaktorok jellemzőit. A rizikófaktorok mellett a mortalitási adatokat is figyelembe vették.

A következő változók alapján számol a FRAX modell:

- életkor (év, hónap nap vagy életkor évben kifejezve)
- nem (férfi/nő)
- testsúly és testmagasság, ezek alapján kiszámolt testtömeg index (Body Mass Index BMI)
- volt már osteoporotikus törése (igen/nem), beleértve a tünetmentes, csak radiológiailag igazolt csigolyatöréseket is
- szülői csípőtörés (igen/nem)
- dohányzik, minimum 5 szál/nap (igen/nem)
- glükokortikoid szedés legalább 3 hónapon át (igen/nem)
- rheumatoid arthritis betegsége van (igen/nem)
- másodlagos osteoporosist okozó tényezők egyike fennáll: 1-es típusú (inzulin dependens) diabetes mellitus, osteogenesis imperfecta felnőttekben, kezeletlen hosszan fennálló hyperthyreosis, hypogonadizmus vagy korai menopausa (<45 év), krónikus malnutríció vagy malabszorpció, krónikus májbetegség (igen/nem)
- alkoholfogyasztás, legalább 3 egység naponta (igen/nem)
- combnyakon mért BMD különböző osteodensitometriás géppel mérve vagy femoralis Tsc

A FRAX modell (kalkulátor) internet alapú (nem letölthető) és a Sheffield-i Egyetem honlapján férhető hozzá, ahol online alkalmazással a rizikófaktorok megadásával számolható ki a FRAX érték. (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=1>) Lehetőség van csontsűrűség (BMD, T score) adat ismerete nélküli törési rizikó számításra is. A 10 éves törési rizikó, internet hozzáférés hiányában, papíralapú táblázatos formában közölt adatok alapján is kiszámolható a törési rizikófaktorok számának figyelembe vételével.

Jelenleg a FRAX kalkulátor 12 országra vonatkozó adatokkal rendelkezik (Ausztria, Egyesült Királyság, Egyesült Államok, Franciaország, Japán, Kína, Németország, Olaszország, Spanyolország, Svédország, Svájc, Törökország). Azokban az országokban, amelyekre még nincs validált verziója, a hasonló törés incidenciájú országok kalkulátorát javasolják használni. Magyarországon az Egyesült Királyság vagy Olaszország értékeit javasolt alkalmazni.<sup>48</sup>

#### 4.3.2 Példa a FRAX kalkulátor alkalmazásához

Az Egyesült Királyság értékeit alkalmazva, egy 170 cm magas, 65 kg-os, 73 éves nő, akinek a szüleinél előfordult csípőtörés és a femoralis Tsc -3,0, a FRAX kalkulátor alapján a major osteoporotikus törési rizikója 32%, a csípőtörési rizikója 21% a következő 10 évre. (5. ábra)

**5. ábra 10 éves abszolút törési rizikó számítás FRAX kalkulátorral: 73 éves nő, testsúlya 65 kg, testmagasága 170 cm, szülőknél előfordult csípőtörés, saját femoralis Tsc -3,0. (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)**

The screenshot shows the FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool interface. The header includes the FRAX logo and navigation links: HOME, CALCULATION TOOL, PAPER CHARTS, FAQ, REFERENCES, and a language selection dropdown. The main heading is "Calculation Tool". Below this, a prompt asks the user to answer questions to calculate the ten-year probability of fracture with BMD. The questionnaire is for a 73-year-old female with a weight of 65 kg and height of 170 cm. The femoral neck BMD T-score is -3.0. The results show a 32% risk for major osteoporotic fracture and a 21% risk for hip fracture over the next 10 years. The interface also includes a weight conversion tool (pound to kg) and a height conversion tool (inch to cm).

**Country : UK**    Name / ID : \_\_\_\_\_    About the risk factors ⓘ

**Questionnaire:**

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth  
Age: 73    Date of birth: Y: 1936 M: \_\_\_\_\_ D: \_\_\_\_\_

2. Sex     Male     Female

3. Weight (kg)    65

4. Height (cm)    170

5. Previous fracture     No     Yes

6. Parent fractured hip     No     Yes

7. Current smoking     No     Yes

8. Glucocorticoids     No     Yes

9. Rheumatoid arthritis     No     Yes

10. Secondary osteoporosis     No     Yes

11. Alcohol 3 or more units per day     No     Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)  
T-Score    -3.0

Clear    Calculate

**BMI 22.5**  
**The ten year probability of fracture (%)**

**with BMD**

Major osteoporotic	32
Hip fracture	21

View NOGG Guidance

Ha az előbbi példában említett nőbetegnek már volt legalább egy osteoporotikus törése is, magasabb FRAX (10 éves törési rizikó) értéket kapunk: major osteoporosisos törés 44%, csípőtörés 29%. (6. ábra)

**6. ábra 10 éves abszolút törési rizikó számítás FRAX kalkulátorral: 73 éves nő, testsúlya 65 kg, testmagasága 170 cm, volt már porotikus törése, szülőknél előfordult csípőtörés, saját femoralis Tsc -3,0. (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)**

**FRAX<sup>®</sup> WHO Fracture Risk Assessment Tool**

HOME CALCULATION TOOL PAPER CHARTS FAQ REFERENCES Select a Language

**Calculation Tool**

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

 Country: **UK** Name / ID:  About the risk factors 

**Questionnaire:**

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth  
Age:  Y:  M:  D:

2. Sex  Male  Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture  No  Yes

6. Parent fractured hip  No  Yes

7. Current smoking  No  Yes

8. Glucocorticoids  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis  No  Yes

10. Secondary osteoporosis  No  Yes

11. Alcohol 3 or more units per day  No  Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)  
T-Score

**BMI 22.5**  
The ten year probability of fracture (%) 

**with BMD**

Major osteoporotic	<b>44</b>
Hip fracture	<b>29</b>

**Weight Conversion:**  
pound:

**Height Conversion:**  
inch:

### 4.3.3 Rizikófaktorok súlyozása a FRAX modellben – a BMD (Tsc) jelentősége

A különböző rizikófaktorok eltérő súllyal bírnak és ez a súlyozás a FRAX modellben is megjelenik. Amint a fenti példában láttuk, a megelőző osteoporotikus törés megléte 12%-kal magasabb major osteoporotikus törési rizikót és 8%-kal magasabb csípőtörési rizikót eredményezett ugyanazon beteg esetén, az egyéb jellemzők változatlansága mellett.

Ha a példában említett betegnél a 0,1-el kisebb Tsc értékkel számolunk (Tsc -3,1), a FRAX érték 2% ill. 3% -al tovább emelkedik (major osteoporosis törés 46%, csípőtörés 31%).

Ugyanekkora Tsc változás (-0,1) azonban eltérő hatással bír különböző életkorban és különböző Tsc tartományokban.

Az előbbi példát folytatva (170 cm magas, 65 kg-os nő, szüleinél előfordult csípőtörés és volt már osteoporotikus törése) 50 éves korban Tsc -2,5 mellett a FRAX törési rizikó 20% ill.

3,5%, Tsc -2,6 mellett pedig 20% ill. 3,9%, azaz a major osteoporosisos törés rizikója változatlan marad és a csípőtörési rizikó 0,4%-al nő.

A FRAX kiszámolható BMD (Tsc) érték nélkül is, ekkor ennél a betegnél még alacsonyabb FRAX értékeket kapunk (14% ill. 1,4%).

A fenti példák jól mutatják, hogy egy olyan finanszírozói algoritmus, amely bizonyos osteoporosis terápiák adását a Tsc csökkenés vagy újabb törés bekövetkezéséhez köti, az

- nagyon különböző abszolút törési kockázatú betegek és

- jelentősen különböző törési kockázat-növekedés

esetén teszi lehetővé a terápiaváltást.

Magyarországon jelenleg a stroncium-ranelát, a raloxifen és teriparatid gyógyszerek indikációhoz kötött támogatása tartalmaz ilyen jellegű kitélt („a Tscore értéke csökken illetve újabb osteoporoticus törés következik be”).

A FRAX modell tehát életkor-specifikusan, komplexen értékeli a különböző súlyú rizikófaktorokat és ad becslést a 10 éves törési rizikóra. A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság (MOOT) 2008-as irányelve az Egyesült Királyság értékeit javasolja alkalmazni Magyarországon.<sup>61</sup>

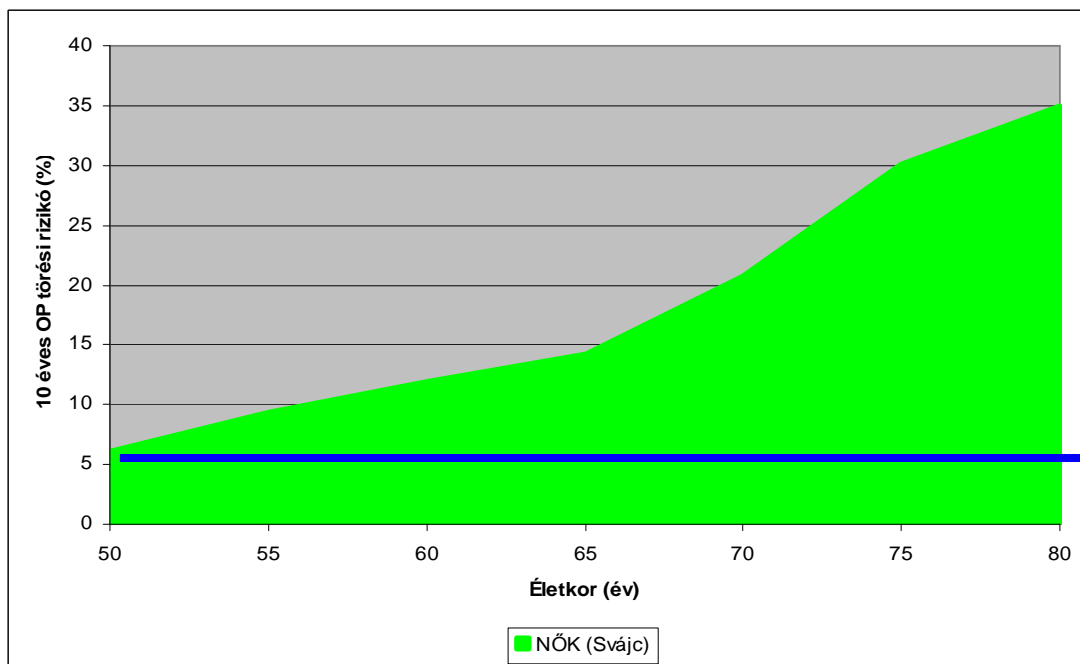
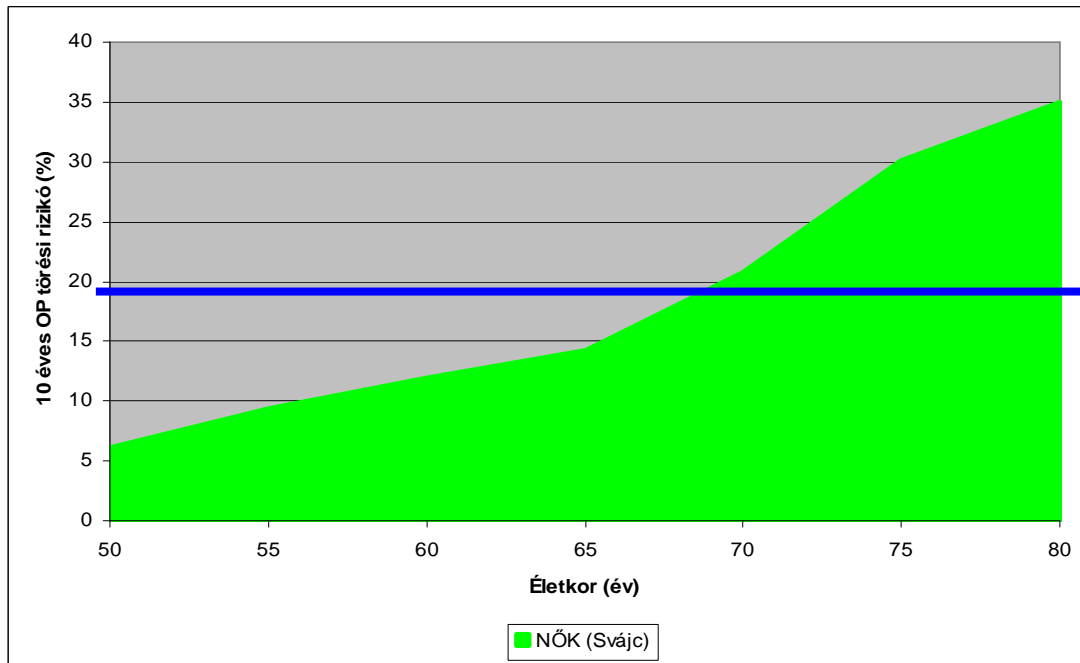
A FRAX algoritmus bár jelentős előrelépés a törési rizikó felmérésben, alkalmazásakor figyelembe kell venni a limitációit is. A FRAX megelőző törésként figyelembe veszi a radiológiailag igazolt vertebralis törést, noha a klinikai vertebralis törés jelentősen erősebb rizikófaktor, ezért valószínűleg a FRAX ebben a tekintetben alábecslést ad. Ugyancsak a megelőző törések vonatkozásában a FRAX nem különbözteti meg az egyszeri és a többszörös töréseket, ami szintén a törési rizikó alábecslését eredményezi. A glukokortikoidoknál dóziszfüggő hatással kell számolni, amit a kalkulátor nem tud figyelembe venni. A FRAX nem ad becslést olyan jelentős, osteoporotikus törések bekövetkezésére, mint pl. a medence-, egyéb femoralis és tibia törések. Svédországi adatok alapján úgy tűnik, hogy további osteoporotikus törések bevonása a 10 éves törési rizikóbecslésbe kb. további 10%-al emelné a törési rizikót, a bordatörések figyelembe vétele még magasabb eredményt adna. A FRAX nem veszi figyelembe az elesések gyakoriságát, ami szintén befolyásolja a törések bekövetkezését. Megfelelő számú epidemiológiai adatok hiányában ezeket egyelőre azonban nem integrálták a FRAX modellbe.

#### **4.3.4 Terápiás (finanszírozási) küszöb meghatározása FRAX alapján – Egyesült Királyság**

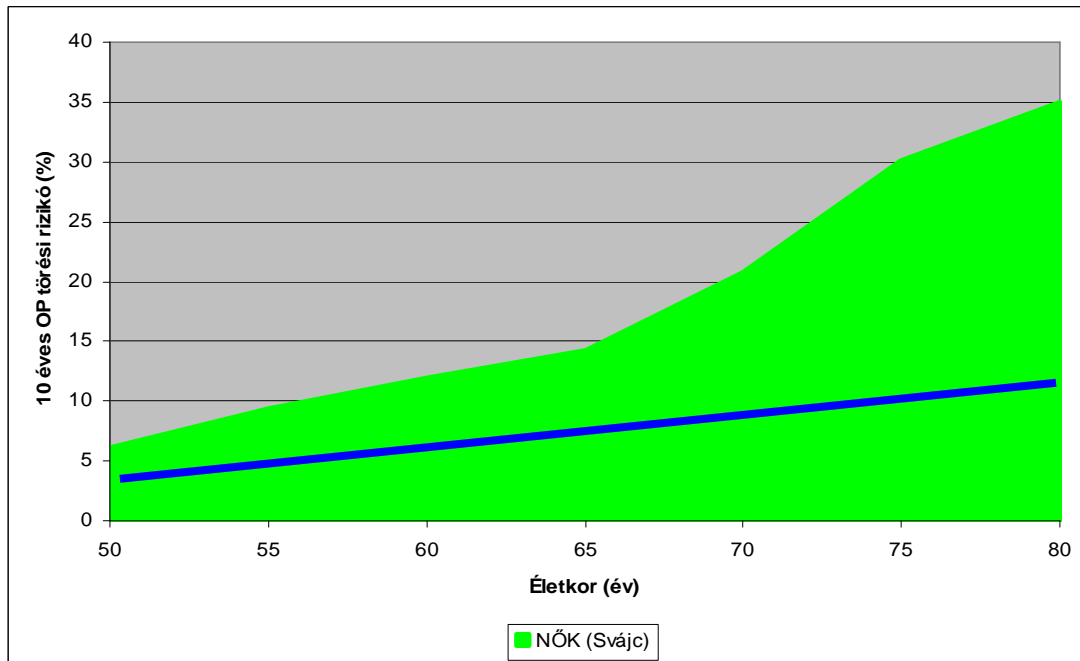
Az abszolút törési rizikó ismerete új lehetőséget jelent a terápiás küszöbérték kijelölésében, azaz annak meghatározásában, hogy a költség-hatékonyság mutatóit szem előtt tartva mikor kell/érdemes/javasolt terápiát indítani. A terápiás küszöbérték tehát valójában egy finanszírozási küszöbérték, ami a költség-hatékonyságon alapul. A FRAX alkalmazásával az osteoporosis kezelés ráfordításait és a várható hasznokat a törési kockázat adott szintjén lehet vizsgálni. A törési rizikón alapuló intervenció küszöb érték nagyságától függően kevesebb vagy több páciens kerül terápiára. Alacsony intervenció küszöbértéknél már kis törési rizikó esetén is indítható kezelés, így kevés beteg marad ki a terápiából, de sok olyan beteg is kap kezelést, akinek minimális az esélye a törésre. Magas küszöbértéknél pedig sok olyan beteg maradhat ki a kezelésből, akinek nagy az esélye a törésre. (7. ábra, 8. ábra)



**7. ábra Abszolút törési rizikón alapuló intervenciós küszöb alkalmazása: a kezelésbe bevont páciensek között a törési eséllyel rendelkezők (kék vonal feletti zöld terület) aránya 20% és 5%-os küszöbértékek esetén**



**8. ábra Abszolút törési rizikón alapuló intervenciós küszöb alkalmazása: a kezelésbe bevont páciensek között a törési eséllyel rendelkezők (kék vonal feletti zöld terület) aránya életkor-függő küszöbértékek esetén**



Az, hogy egy adott országban mekkora törési rizikó esetén javasolt beavatkozni - azaz mekkora törési rizikó értéknél jelölik ki az intervenciós küszöböt - a rendelkezésre álló erőforrások, egészségügyi prioritások és egészség-politikai döntések kérdése.

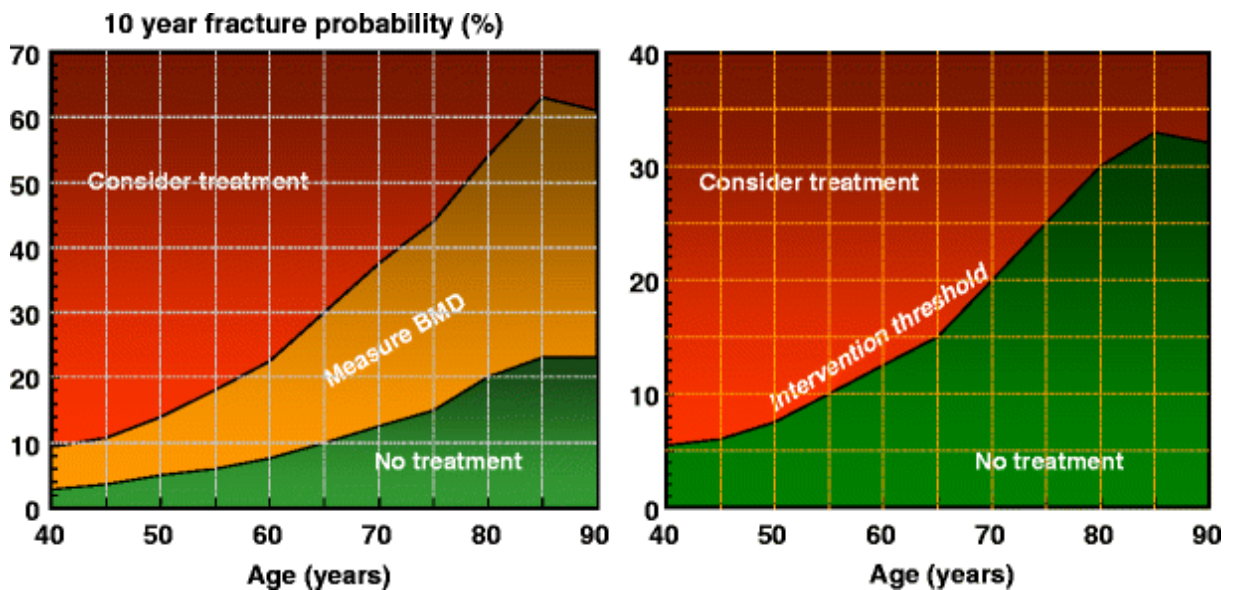
Az Egyesült Királyságban a Royal College of Physicians irányelvén az osteoporosis gondozás eseti beteg-felismerésen (opportunistic case-finding) alapult, azaz ha egy páciensnek törési rizikófaktor(i) van(nak), akkor felvetették az osteoporosis ill. magas törési rizikó lehetőségét, ez alapján végezték el osteodensitometriás mérést, és ha osteoporosis igazolódott, kezdtek terápiát. Ha a betegnek volt már osteoporotikus törése, a terápia kezdéshez nem volt feltétlenül szükséges a BMD mérés. Sok más európai országban is hasonló elvek alapján állították össze az osteoporosis gondozás irányelvét.

Az abszolút törési rizikó számítás (FRAX) lehetősége új megvilágításba helyezi az irányelveket. Kanis és mtsai megvizsgálták, milyen abszolút törési rizikó mellett költség-hatékony az osteoporosis kezelés (terápiás küszöb meghatározása), továbbá mikor érdemes BMD mérést végezni. A törési rizikó és a költség-hatékony kapcsolatának elemzésére a generikus alendronsav kezelést vették alapul. Az esetfelismerés költségei között figyelembe vették a házi-orvosi vizit során a rizikófelmérés idejének (3 perc, 5,76 font) és az

osteodenzitometriás mérés költségét, további 10 perc háziiorvosi költséget a terápia megbeszélésre (35 font) és azzal a feltételezéssel éltek, hogy terápia kezdés előtt majd 2 évente mindegyik betegnél BMD mérés történik. Az alendronsav terápia hatására vonatkozó adatok a klinikai vizsgálatok metaanalíziséből származtak (relatív rizikó: csípőtörés 0,62, csigolyatörés 0,56, alkartörés 0,80, egyéb nem vertebralis törés 0,81). Terápia felfüggesztés után további 5 évig zéróig lineárisan csökkenő terápia hatással számoltak. Költség-hatékonysági küszöbértéknek 20 000 font/QALY-t alkalmaztak.

A generikus alendronsav kezelés költség-hatékonyak bizonyult 50-80 éves kor között átlag 7%-os 10 éves (a BMD érték figyelembe vételével számolt) törési rizikó esetén. A következő ábrán ismertetik, milyen életkorban mekkora törési rizikó mellett hatékony a BMD mérés és a terápia kezdés. (9. ábra)

**9. ábra Csontsűrűség mérésre és terápia intervenció küszöbértékre javaslat, Egyesült Királyság (vízszintes tengely: életkor években, függőleges tengely: 10 éves törési rizikó %-ban, piros terület: terápia megfontolandó, barna terület: BMD mérés javasolt, zöld terület: nem javasolt terápia) <sup>49</sup>**



A különböző rizikófaktorok figyelembe vételével a nők osteoporosis irányú gondozására a javaslatot a következő táblázat szerint foglalták össze. (6. Táblázat)

**6. Táblázat Javaslat nők osteoporosis ellátására az életkor és rizikófaktorok figyelembe vételével (BMI=23,9), Egyesült Királyság. Az ODM femoralis csontsűrűség mérésre vonatkozik.**

Rizikófaktorok	Életkor						
	50	55	60	65	70	75	80
Szülői csípőtörés	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM
Szülői csípőtörés	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM
Dohányzás	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	ODM	ODM	ODM
Glükokortikoid terápia	Nincs beavatkozás	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM
Rheumatoid arthritis (RA)	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	ODM	ODM	ODM	ODM	ODM
Alkohol fogyasztás	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	ODM	ODM	ODM	ODM
Alkohol fogyasztás + dohányzás	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	ODM	ODM	ODM	ODM
Glükokortikoid + RA	ODM	ODM	ODM	Terápia	Terápia	Terápia	Terápia
Glükokortikoid + szülői csípőtörés	Terápia	Terápia	Terápia	Terápia	Terápia	Terápia	Terápia

A javaslat részletesen közli további táblázatokban korcsoportonként, a rizikófaktorok száma és különböző testtömeg index mellett, mikor szükséges BMD mérést végezni illetve terápiát kezdeni, valamint BMD mérés birtokában milyen Tsc érték mellett javasolt a terápia kezdése.

A NICE ezen eredmények figyelembe vételével alakította ki irányelvét a postmenopausás nők kezelésére.

**4.4 A NICE irányelve a postmenopausás OP törések primer és szekunder prevenciójára, 2008**

A NICE 2008-ban közölte az alendronsav, etidronsav, raloxifen, rizedronsav, stroncium-ranelát és teriparatid kezelés postmenopausás OP-ban történő alkalmazásáról az irányelvét. Az alábbiakban ismertetjük az irányelv főbb megállapításait, kivéve az etidronsavra vonatkozóakat, amely szer nincs törzskönyvezve Magyarországon.<sup>63, 64</sup>

Az irányelv egészség-gazdaságtani szempontok figyelembe vételével készült, a költség-hatékonysági elemzéseket Mellékletben (10.1, 10.2) ismertetjük.

Az irányelvben a primer prevenció olyan postmenopausás OP nők töréseinek megelőzésére vonatkozik, akiknek még nem volt klinikai osteoporotikus törésük, a szekunder prevenció pedig azokéra, akiknek már volt. Külön irányelv készül a magas rizikójú betegek részére, és a jelen irányelv nem vonatkozik az osteopenias betegekre valamint a kortikoszteroid indukálta osteoporosisos esetekre. Az irányelv megfelelő kalcium és D vitamin ellátottságot feltételez.

Az irányelvben független törési rizikófaktoroknak tekintik a következőket:

- szülői csípőtörés,
- min. 4 egység alkohol fogyasztás/nap,
- rheumatoid arthritis.

Az irányelvben alacsony BMD indikátoroknak tekintik a következőket:

- alacsony testtömeg index ( $<22 \text{ kg/m}^2$ ),
- spondylitis ankylopoetica,
- Crohn betegség,
- hosszan tartó immobilitás,
- kezeletlen korai menopauza,
- rheumatoid arthritis.

#### **4.4.1 Primer prevenció (még nem volt klinikai OP törése)**

Alendronsav javasolt:

- 70 éves vagy idősebb nők egy független törési rizikófaktorral vagy egy alacsony BMD indikátorral és igazolt OP diagnózissal ( $T_{sc} \leq -2,5$ ).
- 75 éves vagy idősebb nők esetén, ha min. 2 független törési rizikófaktorral vagy alacsony BMD indikátorral rendelkeznek, el lehet tekinteni a denzitometriás méréstől.
- 65-69 éves nők, egy független törési rizikófaktorral és igazolt OP diagnózissal ( $T_{sc} \leq -2,5$ )
- 65 évnél fiatalabb postmenopausás nők egy független törési rizikófaktorral és legalább egy alacsony BMD indikátorral és igazolt OP diagnózissal ( $T_{sc} \leq -2,5$ ).

Rizedronsav javasolt:

- alternatív lehetőségként javasolt, ha alendronsav terápia ellenjavallt vagy intolerancia áll fenn és ha az alábbi Tsc és független törési rizikófaktor kombináció fennáll (7. Táblázat):

**7. Táblázat Primer prevenció: T-score (SD) amelynél (vagy amely alatt) rizedronsav terápia javasolt, ha az alendronsav kezelés ellenjavallt**

Életkor (év)	Független törési rizikófaktorok száma		
	0	1	2
65-69	- a	-3,5	-3,0
70-74	-3,5	-3,0	-2,5
75 vagy idősebb	-3,0	-3,0	-2,5

a= nem javasolt rizedronsav kezelés

75 éves és idősebb nőknél, akiknek 2 vagy több független törési rizikófaktoruk van vagy alacsony BMD indikátora van és nem volt korábban BMD mérése, el lehet tekinteni a denzitometriás méréstől.

**Raloxifen**

Nem javasolt a postmenopausás OP törések primer prevenció kezelésére.

Stroncium-ranelát javasolt:

Alternatív kezelésként javasolt postmenopausás OP-ban,

- ha alendronsav vagy rizedronsav terápia ellenjavallt vagy intolerancia áll fenn, és ha az alábbi Tsc és független törési rizikó faktor kombináció fennáll (8. Táblázat):

**8. Táblázat Primer prevenció: T-score (SD) amelynél (vagy amely alatt) stroncium-ranelát javasolt, ha alendronsav vagy rizedronát kezelés nem adható**

Életkor (év)	Független törési rizikófaktorok száma		
	0	1	2
65-69	- a	-4,5	-4,0
70-74	-4,5	-4,0	-3,5
75 vagy idősebb	-4,0	-4,0	-3,0

a= nem javasolt stroncium-ranelát kezelés

#### 4.4.2 Szekunder prevenció (már volt klinikai OP törése)

##### Alendronsav javasolt:

- osteoporosis ( $T_{sc} \leq -2,5$ ) diagnózis fennáll
- 75 éves vagy idősebb korban klinikai mérlegelés alapján el lehet tekinteni a denzitometriás méréstől

##### Rizedronsav javasolt:

- ha alendronsav terápia ellenjavallt vagy intolerancia mutatkozott és ha az alábbi  $T_{sc}$  és független törési rizikófaktor kombináció fennáll (9. Táblázat):

#### 9. Táblázat Szekunder prevenció: T-score amelynél (vagy amely alatt) rizedronsav kezelés javasolt, ha alendronsav kezelés nem adható

Életkor (év)	Független törési rizikófaktorok száma		
	0	1	2
50-54	- a	-3,0	-2,5
55-59	-3,0	-3,0	-2,5
60-64	-3,0	-3,0	-2,5
65-69	-3,0	-2,5	-2,5
70 vagy idősebb	-3,5	-2,5	-2,5

a= rizedronsav kezelés nem javasolt

A 75 éves és idősebb nőknél, ha nem volt korábban BMD mérés, klinikai mérlegelés alapján el lehet tekinteni a denzitometriás méréstől.

##### Stroncium-ranelát vagy raloxifen javasolt:

- ha alendronsav vagy rizedronsav kezelés ellenjavallt és az alábbi  $T_{sc}$  és független törési rizikófaktor kombináció fennáll (10. Táblázat):

**10. Táblázat Szekunder prevenció: T-score (SD) amelynél (vagy amely alatt) stroncium-ranelát vagy raloxifen kezelés javasolt, ha alendronsav vagy rizedronsav ellenjavallt**

Életkor (év)	Független törési rizikófaktorok száma		
	0	1	2
50-54	- a	-3,5	-3,5
55-59	-4,0	-3,5	-3,5
60-64	-4,0	-3,5	-3,5
65-69	-4,0	-3,5	-3,0
70-74	-3,0	-3,0	-2,5
75 vagy idősebb	-3,0	-2,5	-2,5

a= raloxifen vagy stroncium-ranelát kezelés nem javasolt

75 éves vagy idősebb nők esetén, akiknek egy vagy több független törési rizikófaktoruk vagy alacsony BMD indikátoruk van és korábban nem volt BMD mérésük, klinikai mérlegelés alapján el lehet tekinteni a denzitometriás méréstől.

Teriparatid javasolt:

Az OP törések szekunder prevenciójának alternatív kezelésére javasolt postmenopausás osteoporosisban, ha

- az alendronsav vagy a rizedronsav vagy a stroncium-ranelát ellenjavallt, **vagy** nem reagáltak megfelelően alendronsav vagy rizedronsav kezelésre (azaz 1 éves teljes terápia mellett törése alakul ki és a BMD a kiindulási érték alá csökken) és

65 éves vagy idősebb és a  $Tsc \leq -4,0$  vagy  $Tsc \leq -3,5$  és több mint 2 törése volt **vagy** 55-64 éves és  $Tsc \leq -4,0$  és több mint 2 törése volt.

A NICE irányelv javasolja a biszfoszfonát terápia optimális időtartamára irányuló kutatásokat, és tekintettel a biszfoszfonátok csontreszorpció-gátló hatására, javasolja a csontminőségre kifejtett hatás hosszú távú vizsgálatát. Az irányelvet 2010 júliusban értékeli újra.

**4.5 Az Osteoporosis és Osteoarthritis Klinikai és Gazdasági Szempontjaiért Európai Társaság ajánlása postmenopausás osteoporosis kezelésére**

Az Osteoporosis és Osteoarthritis Klinikai és Gazdasági Szempontjaiért Európai Társaság (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) 2008-ban közzétett ajánlásai szerint egyelőre nincs egységesen elfogadott stratégia



az osteoporosisos illetve a magas törési kockázatú betegek azonosítására. A betegek eseti (opportunistikus) módon kerülnek felismerésre bekövetkezett csonttörés és jelentős rizikófaktorok (lásd a FRAX-nál felsorolt rizikótenyezők) megléte alapján. Az felismerés, hogy a rizikófaktorok és az életkor jelentősen befolyásolják a törési rizikót, felveti a kérdést, hogy a terápia nem egyszerűen BMD mérésen, hanem törési kockázaton alapuljon. Az irányelv részletesen ismerteti a FRAX modellt és az egészség-gazdaságtani elemzéseket. Az egészség-gazdaságtani szempontok figyelembe vételével az Egyesült Királyságra kidolgozott osteoporosis kezelési algoritmus és intervenció küszöb (életkor, BMD határérték) azonban nem feltétlenül alkalmazható közvetlenül a többi európai országban az irányelv szerint.<sup>48</sup>

#### **4.6 A MOOT irányelve postmenopausás osteoporosis kezelésére**

A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság (MOOT) 2008-as irányelve útmutatást nyújt a denzitometriás vizsgálatok végzéséhez és az osteoporosis kezeléséhez.<sup>61</sup>

Az irányelv főbb megállapításait röviden foglaljuk össze.

A denzitometriás mérés javallatai

- 65 éves kor felett mindkét nemből
- kis traumára bekövetkező törés a saját kórelőzményben vagy anyai ágon
- kis testtömeg (testtömeg index, Body Mass Index BMI <19 kg/m<sup>2</sup>) vagy 10%-nál nagyobb súlyvesztés
- hypogonadismus bármely életkorban
- csigolyaabnormalitások vagy más, röntgennel felvetődő osteopenia tisztázására
- 3 cm-t meghaladó testmagasság csökkenés vagy fokozódó kyphosis esetén
- tartós glükokortikoid kezelés megkezdése előtt és után
- primer hyperparathyreosisban
- kétoldali/recidiváló kalciumvesekő-betegségben
- osteoporogen krónikus betegségekben (pl máj, vese)
- csontvesztő gyógyszer tartós szedésekor (glükokortikoid, antikonvulzív, GnRH-analóg)
- hosszabb immobilizáció esetén
- szervátültetés előtt és után
- minden esetben ha osteoporosis elleni gyógykezelés tervezett (a kezelés szükségességének eldöntéséhez illetve a terápia hatásának monitorozásához kiindulási értéként)

Alapesetben a törzsi csontok denzitometriás vizsgálata javasolt (lumbalis gerinc, csípőtáji) amelyet bizonyos esetekben célszerű a végtagcsontok mérésével kiegészíteni.

A mérés értékeléséhez előnyben kell részesíteni a hazai normál érték használatát és a mért adatot ehhez kell hasonlítani mindazon csont régióban, amelyekre vonatkozóan validált hazai referencia-adatbázis rendelkezésre áll.

A normális vagy határérték BMD mérését 1-1,5 évente érdemes ismételni, minél idősebb a beteg, annál hamarabb. Mérési helytől és módszertől függően 2-4 mérési adatból ítélhető meg a csontvesztés üteme, amely normálisan premenopauzában 1%, menopauzában 2% körül van évente. Az eleve kis BMD-érték mellett észlelt gyors csontvesztés aktív osteoporosist bizonyít, míg a kis BMD érték mellett mért csekély csontvesztés inkább a csúcscsonttömeg elégtelen kialakulását jelzi.

Az osteoporosis lakossági szintű szűrővizsgálata nem javasolható az irányelv szerint. Nemzetközi ajánlásokat követve, 65 éves kor felett minden nőnél, 70 éves kor felett minden férfinél indokolt a denzitometria elvégzése, a szűrést elsősorban ezekre a korosztályokra érdemes koncentrálni. Az 50-65 éves korúak szűrése akkor ígér jelentős találati eredményt, ha legalább egy bizonyított rizikótényező fennáll. Az osteoporosis szűrést ezért célszerű a rizikófaktorokra irányuló kérdésekkel kezdeni a MOOT irányelv javaslata szerint, majd főleg azokat vizsgálni denzitométerrel, akik a rizikófaktorokon alapuló előválogatáson pozitív eredményt adtak.

Terápiás intervenció szükségességét a denzitás mellett más adatok is segíthetik, pl. a biokémiai markerek egyidejű meghatározása.

Gyógyszeres terápiák főbb szempontjai a MOOT irányelvben

A megfelelő kalcium bevitel, a D-vitamin ellátottság és a fizikai aktivitás az osteoporosis bázisterápiáját képezi.

Az orális biszfoszfonátok (alendronat, risedronat, ibandronat) elsővonalbeli készítménynek számítanak a postmenopausás osteoporosis megelőzésére és terápiájára a MOOT irányelv szerint. Legújabbán az intravénás biszfoszfonát kezelés jelent meg, amely három havonta (ibandronat) vagy évente (zoledronat) egy alkalommal adandó. A zoledronat kiemelkedő hatékonysággal előzi meg mind a csigolyatöréseket, mind a nem vertebrealis töréseket (beleértve a csípőtáji törést is). Zoledronat évi egyszeri injekciójával a már csípőtáji törést szenvedett betegek mortalitása csökkenthető, és újabb csigolya- vagy nem vertebrealis törések kockázata is jelentősen csökken.

A stroncium-ranelát az osteoporosis elsővonalbeli gyógyszere, mert töréspreventív hatása a csigolyákon és a nem vertebralis régiókban a betegek széles körében igazolt: a menopauza kezdeti vagy későbbi életkorában vagy nagyon időseken, osteoporosisban vagy osteopeniában, korábban törést elszenvedetteken és még törés nélkülieken egyaránt. A stronciumkezelés kimutatható életminőség-javulással jár.

A teriparatid súlyos postmenopausás osteoporosis első anabolikus terápiája.

A raloxifen elsővonalbeli osteoporosis gyógyszer a postmenopausás osteoporosis megelőzésére és kezelésére, különösen az emlőráktól veszélyeztetett népességben.

Az osteoporosis kezelés középpontjában a költség-hatékonyság áll, elsődleges a nagy rizikójú betegek bevonása a terápiába. Törési rizikó szempontjából kiemelkedő a csökkent BMD (Bármely mérési helyen  $T_{sc} < -2,5$ ), az alacsony testsúly, a korábbi osteoporotikus törés, az életkor, a magas szérum kollagén keresztkötés koncentráció és a tartós immobilizáció. Különösen fontos az eleséshez vezető tényezők figyelembe vétele. A terápiás döntéshozatalnál figyelembe kell venni a kísérő betegségeket és az egyéb szedett gyógyszereket.

A terápia algoritmus: korai menopauza idején, főként ha menopauza szindróma tünetei fennállnak, hormonpótló kezelés ajánlott. A menopauza tünetek elmúlásával, különösen ha a vertebralis osteoporosis dominál, raloxifen adható (extraszkeletális hatások figyelembe vételével). Jelentős csontreszorpció és sokszoros rizikófaktorok jelenlétében a biszfoszfonátok részesítendőek előnyben mint rendkívül erélyes antireszorptív szerek. Idősebb (>70 év), kis csontdenzitású, fokozott törési kockázatú betegeken a stroncium-ranelát hatékony lehet. Nagyon súlyos osteoporosisban, illetve az antireszorptív kezelés mellett többszörös törést elszenvedett betegek esetén 18 hónapos teriparatid kezelés ajánlott.

A terápia monitorozható a csontdenzitás változásával és egyes esetekben a csont turnover változását jelző markerek segítségével valamint a csonttörési ráta követésével.

#### **4.7 Terápiás algoritmus a szakmai irányelv és a jelen társadalombiztosítási finanszírozás szerint**

A MOOT szakmai irányelve és az OEP által közölt terápiás algoritmus több ponton eltérést mutat.

A MOOT irányelv nem különböztet meg első- és másodvonalbeli gyógyszereket osteoporosisban. A finanszírozói algoritmus a stroncium-ranelát, a raloxifen és a teriparatid kezelést csak egyéb meghatározott terápiák hatástalansága vagy ellenjavallata esetén javasolja, meghatározott feltételek mellett. (lásd részletesen <http://www.oep.hu>)

A MOOT irányelv szerint (a WHO definíciót alkalmazva) súlyosnak tekinthető az osteoporosis, ha a  $Tsc < -2,5$  és volt már kis erőbehatásra bekövetkezett törése a betegnek.

A finanszírozó szintén kiemelten kezeli a súlyos osteoporosisos betegeket, de a következő kritériumokat alkalmazza:

- a.) igen súlyos osteoporosis:  $Tsc < -4,0$  és osteoporotikus törése már volt, vagy
- b.) súlyos osteoporosis:  $Tsc < -3,0$  és legalább 2 osteoporotikus törése volt és legalább egy specifikus kockázati tényező fennáll (specifikus kockázati tényezők: combtörés a szülői anamnézisben, testtömeg-index  $< 22 \text{ kg/m}^2$ , kezeletlen korai menopauza, bizonyos egyéb betegségek és állapotok - úgymint RA, vékonybél felszívódási zavar, krónikus gyulladáshoz vezető bélbetegség, spondylitis ankylopoetica, hyperthyreosis, hypogonadismus, hypopituitarismus, anorexia nervosa, Cushing szindróma, glukokortikoidkezelés, műtéttel nem kezelhető hyperparathyreosis, szervtranszplantáció utáni állapot -, COPD, 1TDM, immobilitással járó állapotok)

#### **4.8 Emelt/kiemelt gyógyszer-támogatással kezelhető OP betegek abszolút törési rizikója FRAX alapján**

Az emelt, indikációhoz kötött (70%-os) OP gyógyszertámogatás alapja a  $Tsc (< -2,5)$  és legalább egy törési rizikó fennállása (megelőző porosisos törés vagy meghatározott kockázati tényezők közül legalább egy megléte).

Ha a  $Tsc < -2,5$  és legalább egy meghatározott törési rizikófaktora van a betegnek, vagy  $Tsc < -2,5$  és volt már osteoporotikus törése, az alendronsav, a rizedronsav, az ibandronsav és a zoledronsav emelt támogatással (70%) írható fel a páciens részére. Ha ezeket a gyógyszereket

nem tolerálja a beteg vagy egy éves terápia nem volt hatásos (újabb osteoporotikus törés vagy Tsc csökkenés következett be), stroncium-ranelát illetve (a törésen már átesett betegeknel) raloxifen írható fel emelt (70%) támogatással. Idős ( $\geq 75$  év) betegeknel nem feltétel a BMD mérés, ha már volt porotikus törése a páciensnek.

A kiemelt, indikációhoz kötött (90%-os) OP gyógyszer-támogatás az OEP által igen súlyos illetve súlyos osteoporosisnak definiált betegek esetén lehetséges (lásd 4.7), ha megelőző kezelésre vonatkozó feltételek is fennállnak. Jelenleg a magas gyógyszerköltségű, csigolyatörések szekunder prevenciója céljából alkalmazott, 18 hónapos teriparatid kezelés sorolható ide.

A FRAX modell segítségével megvizsgáltuk, hogy ezen kritériumok (Tsc, korábbi osteoporotikus törés, rizikófaktorok) alapján mi az a legkisebb abszolút törési rizikó, amely mellett a fenti gyógyszerek már emelt illetve kiemelt támogatással írhatók fel. A FRAX kalkulátorban az OEP előírások szerinti minimum kritériumokat írtuk be. Ha alacsonyabb Tsc értékeket és további rizikófaktorokat vennénk figyelembe, magasabb FRAX értékeket kapnánk.

#### **4.8.1 Emelt gyógyszer-támogatásra jogosult, törés nélküli OP betegek törési rizikója FRAX alapján**

Megelőző osteoporotikus törés nélküli, a jelenlegi OEP rendelkezés szerint emelt (70%) gyógyszer-támogatásra jogosult OP betegeknel megvizsgáltuk egy kevésbé súlyos rizikófaktor (korai menopauza) és egy súlyos rizikófaktor (szülőknél előfordult csípőtörés) jelenléte esetén is a lehetséges legkisebb törési rizikót korcsoportonként. (11. Táblázat, 12. Táblázat) A major osteoporosis törési rizikó életkortól függően minimum 5,9-16%, a csípőtörésé 1,6-7,1% közötti volt a kevésbé súlyos rizikófaktor megléte esetén és 11-33% illetve 1,6-26% közötti a súlyos rizikófaktor megléte esetén.

**11. Táblázat Legkisebb abszolút törési rizikó (FRAX alapján), amely mellett már emelt támogatással adható OP gyógyszer, törés nélküli osteoporosisos nőknek (femoralis Tsc=-2,51, BMI=22, korai menopauza a rizikótényező)**

Életkor (év)	FRAX major OP törés	FRAX csípő
50	5,9	1,6
55	7,4	1,9
60	8,9	2,4
65	11	2,9
70	13	3,6
75	14	4,6
80	15	5,8
85	16	7,1
90	15	7

**12. Táblázat Legkisebb abszolút törési rizikó (FRAX alapján), amely mellett már kiemelt támogatással adható OP gyógyszer, törés nélküli osteoporosisos nőknek (femorális Tsc= -2,51, BMI=22, szülői csípőtörés a rizikótényező)**

Életkor (év)	FRAX major OP törés	FRAX csípő
50	11	1,6
55	13	2
60	16	2,5
65	20	3
70	21	7,6
75	27	19
80	31	22
85	33	26
90	32	26

#### **4.8.2 Emelt gyógyszer-támogatásra jogosult, törésen már átesett betegek törési rizikója FRAX alapján**

Ha osteoporotikus törése már volt az OP betegnek, nem szükséges további rizikótényező az OP gyógyszerek emelt finanszírozásához. (13. Táblázat) A major osteoporosisos törés rizikója életkortól függően minimum 11-22%, a csípőtörésé 3,3-9,3% közötti volt.

**13. Táblázat Legkisebb abszolút törési rizikó (FRAX alapján), amely mellett már emelt támogatással adható OP gyógyszer porotikus törésen már átesett nőknek (Tsc=-2,51, volt már OP törése, BMI=22, egyéb rizikófaktora nincs)**

Életkor (év)	FRAX major OP törés (%)	FRAX csípő (%)
50	11	3,3
55	13	3,8
60	15	4,3
65	18	4,8
70	20	5,5
75	21	6,6
80	21	7,6
85	22	9,3
90	21	9,1

Törésen átesett 75 éves vagy idősebb betegeknél nem feltétel a Tsc mérés. A FRAX algoritmus Tsc nélkül ezen betegeknél még magasabb törési rizikó értékeket ad.

#### **4.8.3 A finanszírozó által igen súlyos ill súlyos osteoporosisnak tekintett, kiemelt támogatású gyógyszerre jogosult betegek törési rizikója FRAX alapján**

Megvizsgáltuk, hogy az OEP által igen súlyos illetve súlyos osteoporosisnak definiált esetek milyen legkisebb FRAX értékeket jelentenek korcsoportonként.

Elsőként megvizsgáltuk az „igen súlyos osteoporosis” esetet (Tsc<-4,0, volt már porotikus törése): a major osteoporosis törési rizikó életkortól függően minimum 31-41%, a csípőtörésé 20-23% közötti volt. (14. Táblázat)

#### **14. Táblázat FRAX törési rizikó minimum értékek Tsc -4,01, törésen már átesett, normál testtömeg indexű (BMI=22) és egyéb törési rizikófaktorral nem rendelkező nők esetén**

Életkor (év)	FRAX major OP törés (%)	FRAX csípő (%)
50	31	22
55	33	22
60	35	22
65	39	22
70	41	22
75	40	23
80	40	23
85	40	23
90	36	20

Ezt követően megvizsgáltuk a „súlyos osteoporosis” esetet ( $T_{sc} < -3,0$ , legalább 2 porotikus törése volt már és legalább egy rizikófaktora van). Mivel az rizikófaktorok eltérő súlyúak, elvégeztük a számolást egy enyhe rizikófaktor (korai menopauza) és egy súlyos rizikófaktor (szülői csípőtörés volt) figyelembe vételével. (15. Táblázat, 16. Táblázat)

**15. Táblázat FRAX törési rizikó minimum értékek  $T_{sc} -3,01$ , törésen már átesett, normál testtömeg indexű (BMI=22) olyan nőbeteg esetén, akinek a rizikófaktora a korai menopauza**

Életkor (év)	FRAX major OP törés (%)	FRAX csípő (%)
50	15	6,5
55	18	7,1
60	21	7,7
65	24	8,3
70	27	9,3
75	27	11
80	28	12
85	30	14
90	27	13

**16. Táblázat FRAX törési rizikó minimum értékek  $T_{sc} -3,01$ , törésen már átesett, normál testtömeg indexű (BMI=22) olyan nőbeteg esetén, akinek a rizikófaktora a szülők körében előfordult csípőtörés**

Életkor (év)	FRAX major OP törés (%)	FRAX csípő (%)
50	25	6,9
55	29	7,4
60	33	8,1
65	39	8,7
70	41	19
75	50	38
80	51	40
85	53	43
90	50	41

**4.8.4 Következtetés**



A jelen finanszírozási feltételek szerint alendronsav, rizedronsav, ibandronsav, zoledronsav kezelés emelt támogatással (70%) adható törés nélküli betegeken már 5,9%-os major osteoporotikus törés és 1,6%-os csípőtörési FRAX rizikó esetén, illetve törésen már átesett betegeknél 11%-os major osteoporotikus törés és 3,3%-os csípőtörési FRAX rizikó esetén. Ha ezeket a gyógyszereket nem tolerálja a beteg vagy a kezelés nem volt hatásos (Tsc csökkenés, újabb törés 1 éves terápia után), stroncium-ranelát vagy (töréses betegeken) raloxifen kezelés kezdhető emelt támogatással.

A jelen finanszírozási feltételek szerint a magas gyógyszerköltségű, 18 hónapos teriparatid kezelés adható kiemelt támogatással (90%) csigolyatörés szekunder prevenciója céljából egy 15%-os major törési és egy 6,5%-os csípőtörési FRAX rizikójú beteg részére, ha az egyéb terápiás előzmény feltételeknek is eleget tesz.

Ha figyelembe vesszük, hogy a finanszírozó nem kizárólag femoralis Tsc, hanem lumbalis Tsc alapján is emelt finanszírozást biztosít, előfordulhat olyan eset, hogy ennél alacsonyabb törési rizikó mellett is kezdhető emelt/kiemelt finanszírozással osteoporosis gyógyszeres terápia.

#### **4.9 A technológia bemutatása: stroncium-ranelát**

A strontium-renalát (Protelos®) gyógyszert (ATC-kód: M05BX03) a Les Laboratoires Servier gyártja. A Protelos összetétele 2 g stroncium-ranelát tasakonként, ami segédanyagként 20 mg aszpartámot (E951) is tartalmaz. Gyógyszerformája sárga színű granulátum, belső szuszpenzióhoz. A Protelos javasolt posztmenopauzás osteoporosis kezelése, csigolyatörés és csípőtáji csonttörés kockázatának csökkentése érdekében. A javasolt adag naponta egy alkalommal egy darab 2 grammos tasak tartalma, szájon át bevéve. A kezelt betegség természetéből adódóan a stroncium-ranelátot hosszú távú kezelésként kell alkalmazni. (Lásd részletesen a csatolt Alkalmazási előíratot.)

#### **4.10 Célkitűzés**

Tanulmány célja, hogy értékelje a stroncium-ranelát kezelés klinikai hatásosságát, a célpopuláció nagyságát, FRAX rizikó megoszlását, a terápia költség-hatásosságát és költségvetési hatását postmenopausás osteoporosisban.

A szerzők áttekintik az osteoporosis terápiára vonatkozó klinikai tudományos bizonyítékokat<sup>22</sup>, elvégzik az adatok szisztematikus elemzését (metaanalízis), értékelik a nemzetközi és hazai egészség-gazdaságtani szakirodalmat.

Az egészség-gazdaságtani elemzéshez és gazdasági modellezéshez (Markov Modell), a nemzetközileg publikált adatok mellett a 2009-ben 10 hazai osteoporosis centrumban gondozott 1301 betegre kiterjedő keresztmetszeti vizsgálatunk szolgáltatja a szükséges hazai adatokat.

---

<sup>22</sup> Tudományos bizonyítékok áttekintését számos kutatócsoport végezte már számos országban. Az alkalmazott ódszertan azonban jelentősen eltérő. Példaként említhető az Egyesült Királyság ahol a legutóbbi NICE osteoporosis technológia-értékelés, amelyben az osteopenia, osteoporosis és mix populációra vonatkozó RCT-eket is figyelembe vettek. Hazánkban az E-alapból csak az osteoporosis betegek terápiája finanszírozható, tehát a NICE ezen anyagának kiinduló koncepciója hazánkban nem alkalmazható. (Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, NICE Technology Appraisal Guidance 161, Issue date: October 2008.) A gazdasági elemzés során vigyelembe vett vagy tudatosan figyelembe nem vett komparátorok is országról országra változnak – az adott országban aktuálisan érvényes finanszírozási mechanizmusoktól, illetve a finanszírozó általi gyógyszerbesorolásoktól függően (pl. hogy a gyógyszer első-, második, vagy harmadikvonalbeli szer.)

## **5 A postmenopausas osteoporosis gyógyszerek hatásossága és biztonságossága: szakirodalmi áttekintés és metaanalízis (Brodszky Valentin, Érsek Katalin, Kárpáti Krisztián)**

### **5.1 Módszer**

#### **5.1.1 Összehasonlítás: indikáció és komparátorok**

Tanulmányunkban a stroncium-ranelát klinikai hatásosságát vizsgáljuk posmenopausas osteoporosisban.

A stroncium-ranelát (PROTELOS) posztmenopauzás nők csontritkulásának kezelésére alkalmazható a csigolya- és csípőtáji törések kockázatának csökkentésére.

Elemzésünkben a hasonló indikáció miatt a következő hatóanyagokat tekintjük a stroncium-ranelát komparátorainak és értékeljük a hatásosságát:

- Alendronsav
- Rizedronsav
- Ibandronsav
- Zoledronsav
- Raloxifen

A stroncium-raneláttal azonos négyesjegyű ötjegyű ATC kóddal (M05BX - Drugs Affecting Bone Structure and Mineralization > Other drugs affecting bone structure and mineralization) rendelkező készítmények (Ipriflavone / ostivone, Aluminium chlorohydrate) nem adhatóak OP indikációban. Ezért az ATC alapú összehasonlítással tanulmányunkban nem foglalkozunk.

#### **5.1.2 Irodalomkutatás**

A stroncium-ranelátra és a komparátorokra (alendronsav, rizedronsav, ibandronsav, zoledronsav, raloxifen) áttekintettük a MEDLINE (PubMed) adatbázist, 2009. május 1-jével

lezárva a keresést. A vizsgált technológiákat egy 2008. szeptemberében megjelenő NICE-tanulmányban már értékelték.<sup>19</sup> A NICE-tanulmányban a keresést 2008 júniusában zárták le, eddig az időpontig az itt publikált találatokat használjuk. Ez után az időpont után tekintjük át az irodalmat, a keresés során a Cochrane Collaboration, a randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításában szenzitív módszerét<sup>34</sup> alkalmaztuk a releváns RCT-k azonosítására (17. Táblázat). Azokat a vizsgálatokat keressük, amelyek a stroncium-ranelát, alendronsav, rizedronsav, ibandronsav, zoledronsav, valamint raloxifen terápiákat postmenopausás osteoporosis indikációban elemezték. A keresést 2008. június 1. és 2009. május 1. közötti időszakra végeztük. Az ebben az időszakban publikált RCT-eket és a beválogatás és kizárás okait táblázatban foglaltuk össze (10.10 melléklet)

### 17. Táblázat A MEDLINE keresési stratégia

```
"postmenopausal"[All Fields] and "osteoporosis"[All Fields] AND ("Alendronate"[ All Fields] OR "risedronic acid "[ All Fields] OR "ibandronic acid "[ All Fields] OR "zoledronic acid "[ All Fields] OR "Raloxifene"[All Fields] OR "strontium ranelate "[All Fields]) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND (("2008/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND English[lang]) AND (("2008/06/01"[PDAT] : "2009/05/01"[PDAT]) AND English[lang])
```

#### 5.1.3 Beválogatási feltételek

Az RCT-k bevonásakor a következő beválogatási feltételeket vettük figyelembe:

- randomizált, kettős-vak vizsgálat
- placebo kontroll
- a vizsgálat teljes publikációja (folyóirat cikk) elérhető
- alendronsav, rizedronsav, ibandronsav, zoledronsav, raloxifen és stroncium-ranelát közül legalább 1 szerepeljen valamelyik vizsgálati ágon
- legalább egy ágon szerepeljen az alkalmazási előírásnak megfelelő adagolás
- postmenopausás osteoporosis betegség vizsgálata
- angol nyelven publikált vizsgálat

- a vizsgálat elsődleges végpontjai<sup>23</sup> között szerepeljen törési incidencia (vertebrális és nem-vertebrális törések, csípőtörések, csukló-, alkar-, humerus-törések, illetve klinikai törések)

Kizárási szempont az RCT-k kiválasztásakor az 1 év alatti követési idő volt.

#### 5.1.4 Adatgyűjtés

Az adatgyűjtést két elemző végezte egymástól függetlenül, az esetleges eltéréseket megbeszéléssel, közös vélemény kialakításával rendezték. Minden vizsgálatból összegyűjtöttük a következő adatokat: vizsgálati centrumok száma, vizsgálati centrumok helye, beválogatási és kizárási kritériumok, a vizsgálatot támogató szervezet, összehasonlított kezelések és adagolások, az egyes kezelési ágakban a beválogatott betegek száma, randomizáció módszere, vakság módszere, betegjellemzők a beválogatáskor, elsődleges és másodlagos<sup>24</sup> végpontok, mellékhatások, kezelni szándékozott (intention-to-treat, ITT) populáció.

A vizsgálatokat Jadad módszere szerint értékeltük.<sup>39</sup> Ez a módszer értékeli a randomizáció és a vakság megvalósítását és leírását, és figyelembe veszi, hogy a szerzők ismertették-e a kiesés és visszavonás okait. A módszertant a mellékletben mutatjuk be (10.10 melléklet)

#### 5.1.5 Metaanalízis

A metaanalízis fő lépései során Sutton és munkatársainak módszerét követtük, ahol ettől eltértünk, arra külön hivatkoztunk.<sup>88</sup>

Az elemzésben elvégzett összehasonlító számítások próbáit 95%-os szignifikancia szint mellett végeztük, eredményeink mellett a konfidencia intervallumot is közöltük. Fix hatású

---

<sup>23</sup> Elsődleges végpont: Minden klinikai vizsgálat legfőbb célja az elsődleges végpontként meghatározott kimenet (outcome) vizsgálata. A minta elemszáma, beválogatási és a kizárási kritériumok, a randomizáció, a statisztikai próbák erejét biztosító mérce és más szempontok azt szolgálják, hogy az elsődleges végpontként szereplő tényezőt megbízhatóan mérni lehessen. Az RCT-k értékelhető eredménye az elsődleges végpont, az az eredmény, amely abban az esetben, ha az RCT jól megtervezett és jól kivielezett – bizonyító erejű.

<sup>24</sup> Másodlagos végpont: ebben az esetben a fentiek nem teljesülnek, hiszen a klinikai vizsgálatot megtervezők eleve ilyen célt nem tűztek ki maguk elé. Emiatt a másodlagos végpont csak tájékoztató jellegű, hipotézisek megfogalmazására ad lehetőséget. A megítélés sok esetben összetett, például ha több egymástól lehetőleg többé-kevésbé független másodlagos végpont „egyirányba mutat”, illetve több azonos vagy más szerrel végzett korábbi vizsgálat is hasonló eredményre vezetett, ha csoporthatás feltételezhető, és más hasonló körülmények is fennállnak, akkor a másodlagos végpontok alapján is véleményt lehet mondani.

modellt használtunk az összehasonlító számítások elvégzéséhez, ha a bevont vizsgálatok eredményei homogének voltak. Ha a bevont vizsgálatok heterogének voltak, akkor véletlen hatású modellt használtunk az összehasonlításhoz. A vizsgálatok közötti heterogenitást a  $\chi^2$ -tesztel értékeltük. A heterogenitás vizsgálata során azt teszteljük, hogy a meta-analízisbe bevont vizsgálatok eredményei (mintából számolt pontbecslés) becsülhetik-e ugyanazt a tényleges hatást (sokasági átlagot). Vagyis tesztelt hipotézis, hogy az egyes vizsgálatok ugyanazt a sokasági átlagot becsülik. A statisztikailag szignifikáns eredmény ebben az esetben, problémát jelez a heterogenitás szempontjából, ugyanakkor a nem szignifikáns eredmény nem feltétlenül jelzi a homogenitást. Mivel a homogenitás megléte a feltétele a fix hatású modell alkalmazásának, ezért a szokásostól eltérően a  $p > 0,1$  esetben tekintjük homogénnek az eredményeket.)<sup>25</sup> Az eredményeket Mantel-Hanszel próbával teszteltük. Bináris változók esetében az arány abszolút különbségét (risk difference RD) és a relatív kockázatot (relative risk RR) használtuk az összehasonlításhoz. Az összehasonlító elemzések elkészítéséhez a Review Manager 5 szoftvert használtuk.

### 5.1.6 Indirekt összehasonlítás

Az egyes terápiák stroncium-raneláttal való direkt összehasonlításról nincs RCT-n alapuló bizonyíték, ezért különböző kezelések placebo kontrollált vizsgálatainak indirekt összehasonlítását is elvégeztük. Az egyes hatóanyagok vizsgálatainak eredménye alapján számolt összesített pontbecsléseket hasonlítottuk össze a relatív kockázat (RR) és a kockázat különbség (RD) esetében. Az összehasonlításban Bucher és kollégáinak módszerét követtük<sup>18</sup>.

93

### 5.1.7 Értékelt végpontok

Az elemzésben a postmenopausás osteoporosis terápiájára vonatkozó egyes végpontokat (törések incidenciája és T-érték) az egyes terápiák szerinti bontásban vizsgáljuk:

- Klinikai hatásosság:
  - Vertebrális törés incidenciája
  - Nem-vertebrális törés incidenciája

---

<sup>25</sup> Részletes magyarázatot lásd a 3.1.8. fejezetben

- Csípőtörés incidenciája
- Csuklótörés incidenciája
- Humerustörés incidenciája
- Tolerálhatóság
  - összes visszavonás
  - mellékhatás miatti visszavonás
- Biztonság
  - nemkívánt események előfordulása
  - súlyos nemkívánt események előfordulása

### 5.1.8 Vizsgált betegcsoport

A különböző osteoporosis gyógyszerek alkalmazhatósága illetve finanszírozása a betegek állapotának súlyosságától függ. Ez a súlyosság leggyakrabban a csontsűrűség (bone mineral density BMD) és a kórelőzményben előforduló törés alapján kerül meghatározásra. Hazánkban is ezeknek a tényezőknek a különböző szintjéhez kötött az egyes gyógyszerek finanszírozása.

Bármely osteoporosis gyógyszer (a Ca és D vitamin kivételével) csak akkor rendelhető, ha a beteg csontsűrűsége a szórás 2,5-szeresével alacsonyabb, mint a fiatal egészséges felnőttek csontsűrűsége. Ez jelenti a -2,5 SD T-score értéket.

Azonban a különböző klinikai vizsgálatokba bevont betegeknél az osteoporosis súlyossága eltérő. Gyakran mind osteopenias (T-score: -2,5 - -1,0 SD) mind osteoporosisos (T-score: < -2,5 SD) betegek beválogatásra kerülnek a vizsgálatokban egyszerre. Előfordul az is, hogy a normál csontsűrűségű (T-score: >-1,0 SD) betegek is beválogatásra kerülnek. A metaanalízisben kétféleképpen lehet kezelni az eltérő beválogatási populációval lebonyolított vizsgálatokat:

1. A különböző vizsgálatokat bevonjuk egy metaanalízisbe, abból a feltevésből kiindulva, hogy a törés kockázatának relatív rizikó csökkentése nem függ a kiindulási töréskockázattól (rosszabb T-score magasabb törés kockázattal jár). Ezt a megközelítést használják a NICE összefoglalóban is. Ennek a megközelítésnek az a hátránya, hogy a beválogatott betegek csontjainak állapota nem felel meg a klinikai gyakorlatban a magyarországi finanszírozási szabályoknak megfelelően kezelt beteg

állapotának (és a gyógyszerek indikációjában szereplő postmenopausás osteoporosis diagnózis feltétele jelenleg is a  $<-2,5$  Tsc érték a WHO definíció szerint). Ez a fajta értékelés nem pontosan felel meg a hazai gyakorlatnak, ezeket az eredményeket a mellékletben ismertetjük.

2. A másik megközelítés szerint, szigorúbb beválogatási szabályokat alkalmazunk. Csak azokat a vizsgálatokat vonjuk be a metaanalízisbe, ahol a beválogatási feltételek jobban megfelelnek a gyakorlatnak. Olyan vizsgálatokat válogatunk csak be, ahol a betegek kiindulási T-score értéke rosszabb, mint  $-2,5$  SD, azaz OP diagnózisuk van. Ennek a megközelítésnek a hátránya, hogy kevesebb vizsgálaton, illetve kisebb betegszámon alapul a számítás.

## **5.2 Eredmények – a stroncium-ranelát RCT-k bemutatása**

Szisztematikus irodalomkeresésünk eredményeként stroncium-ranelát terápiára három RCT-t találtunk.<sup>58, 59 71</sup> Ezek közül kettőben (STRATOS és TROPOS) osteoporosisos nőbetegeket, egy vizsgálatban pedig osteoporosisos és osteopenias nőbetegeket vegyesen (SOTI) vizsgáltak. A fázis 2 STRATOS vizsgálat kivételével fázis 3 vizsgálatokat vontunk be a további elemzésbe. A három vizsgálatba együttesen 6 546 beteget vontak be. Ebben a fejezetben röviden bemutatjuk stroncium-ranelát RCT-eket. A részletes leírás és az eredmények, valamint a vizsgálatok utánközléseinek bemutatása a 10.11 mellékletben található.

**A STRATOS vizsgálat** 353 beteg (45-78 éves nők) bevonásával zajló randomizált, kettős-vak, placebo kontrolllos fázis II, dóziskereső, vizsgálat, amely 31 centrumban (9 európai országban) került lebonyolításra, köztük magyar centrumokkal, betegekkel. A vizsgálatot támogatta és a statisztikai elemzéseket a Servier végezte. A vizsgálat célja a stroncium-ranelát legalacsonyabb hatékony dózisének megállapítása volt postmenopausas vertebrális osteoporosis esetén két éves kezelést követően. A beválogatott betegeket a lehetséges négy kezelési ág közt randomizálták, placebo, 0,5g, 1g, vagy 2g stroncium-ranelát naponta, két részben bevéve, tableta formában (bővebb leírás: lásd 10.11 mellékletben 37. Táblázat, 38. Táblázat).



**A vizsgálat elsődleges végpontja** a lumbális csontsűrűség (Bone Mineral Density, BMD) volt a 12. és 24. hónapban.

A vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a lumbális BMD dóziszfüggően növekedett a 12. és 24. hónapra, az éves növekedési ütem 2,86% és 7,32% volt a 0,5g és a 2g stroncium-ranelát csoportokban. A stroncium tartalommal korrigált BMD növekedés is szignifikáns eltérést mutatott a nagyobb dózissal a placebohoz képest, így az éves növekedés mértéke 1,35% illetve 2,97% voltak. Azon betegek aránya, akiknél legalább egy új csigolya-deformitás megjelent, placebo ágon 47,3%, míg 0,5g, 1g és 2g stroncium-ranelát esetén pedig rendre 24,2% (RR: 0,51; 95%CI: 0,31-0,84), 40,9% (RR: 0,87; 95%CI: 0,59-1,26) és 26,5% (RR: 0,56; 95%CI: 0,35-0,89) volt. A új deformitás relatív kockázata a második év végén 0,71 a placebohoz képest (95%CI: 0,49-1,02) a napi 2g stroncium-ranelát kezelés mellett.

**A SOTI** 1649 beteg ( $\geq 50$  éves nő) evonásával (beválogatás: 1996. november – 1998. július) zajló, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált vizsgálat volt<sup>59</sup>, amely 72 európai és ausztrál járóbeteg (ambuláns) centrumban került lebonyolításra. A vizsgálatot a Servier támogatta és részt vett az adatok gyűjtésében, elemzésében is.

A vizsgálat célja a stroncium-ranelát 2g/nap öt éves kezelés biztonságosságának és hatásosságának elemzése volt postmenopausás osteoporosisos betegeknél, akiknél korábban már előfordult vertebrális törés. (bővebb leírás: lásd 10.11 mellékletben 39. Táblázat, 40. Táblázat). Az első év végén az új vertebrális törések előfordulása jelentősen alacsonyabb volt a stroncium-ranelát, mint a placebo csoportban, 6,4% vs. 12,2% (RR: 0,51, 95%CI: 0,36-0,74;  $p < 0,001$ ). Hasonló eredmények voltak a szimptomatikus töréseknél is 3,1% vs. 6,4% (RR: 0,48, 95%CI: 0,29-0,80;  $p = 0,03$ ). A harmadik év végén az új vertebrális törés az aktív kezeléssel 20,9%, míg a placebo ágon 32,8% volt (RR: 0,59, 95%CI: 0,48-0,73;  $p < 0,001$ ).

Ennek alapján elmondható, hogy NNT: 9 (95%CI: 6-14), azaz 9 beteg három éves kezelésével előzhető meg egy új esemény (40. Táblázat). A vizsgálat két röntgen elemzési módszere is megerősítette, hogy a három éves stroncium-ranelát kezelés hatására jelentősen csökken az új vertebrális törések előfordulása.

**A TROPOS** vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált vizsgálat 75 európai és ausztrál centrumban zajlott, és 5 091 beteget ( $\geq 70$  éves nők) válogattak be<sup>71</sup>. A vizsgálatot a Laboratoires Servier támogatta. Az öt éves vizsgálat célja a stroncium-ranelát 2g/nap hatásosságának és tolerálhatóságának elemzése a nem-vertebrális törések megelőzésében

postmenopausas osteoporosisos ambuláns betegek körében. (bővebb leírás: lásd 43. Táblázat, 44. Táblázat).

**A vizsgálat elsődleges végpontja** a nem-vertebrális törések incidenciájának meghatározása. a vizsgálat másodlagos végpontja: a major nem-vertebrális törések (csípő, csukló, medence, keresztcsont, borda-szegycsont, kulcscsont, felkar) előfordulásának meghatározása volt.. Három éves kezelést követően a stroncium-ranelát kezelés mellett a nem-vertebrális törések relatív kockázata 16%-kal volt alacsonyabb, mint a placebo kezelésnél (RR: 0,84; 95%CI: 0,702-0,995; p=0,04), míg a major nem-vertebrális osteoporotikus töréseknél ez 19% volt (RR: 0,81; 95%CI: 0,66-0,98; p=0,031).

A vizsgálat ötéves eredményei szintén közlésre kerültek.

### **5.3 Metaanalízis – csak osteoporosisos (T-score < -2,5) betegek beválogatásával**

Mivel Magyarországon a stroncium-ranelát csak postmenopausás osteoporosis indikációban adható, így a metaanalízisbe elsődlegesen<sup>26</sup> azokat a vizsgálatokat vontuk be, amelyek csak postmenopausás osteoporosisal rendelkező betegeket válogattak be (kiindulási T-score < -2,5). A hatásossági, biztonsági és tolerálhatósági végpontokra végeztük el az elemzést.

#### **5.3.1 A stroncium-ranelát hatásossága postmenopausás osteoporosisban**

A következő részben bemutatott metaanalízisekbe beválogatott RCT-k mindegyike szerepel az előző fejezetben, így most csak a metaanalízisek eredményét közöljük, a vizsgálatok bemutatására ismételtelen már nem térünk ki.

#### *Vertebrális törések*

Két vizsgálat (STRATOS, TROPOS) vizsgálta 3 812 beteg adatai alapján a stroncium-ranelát kezelés vertebrális törésekre kifejtett hatását postmenopausás osteoporosisban.<sup>58, 71</sup> Az elemzés szerint szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő vertebrális törés stroncium-

---

<sup>26</sup> Az összes RCT meta-analízise, ahol nem csak az osteoporosisos, hanem ezekkel együtt az osteopenias betegek eredményei is bevonásra kerültek, a mellékletekben található (10.12 Melléklet).

anelát, mint placebo kezeléssel a vizsgálatok végén, RR: 0,64 (95%CI: 0,56-0,73). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=30\%$ ;  $p=0,23$ ).

#### *Nem-vertebrális törések*

A TROPOS vizsgálat összesen 4 932 beteg adatai alapján elemezte a stroncium-anelát kezelés nem-vertebrális törésekre kifejtett hatását<sup>71</sup>. Az elemzés szerint nem volt szignifikáns különbség a vertebrális törések számában három éves stroncium-anelát terápia mellett, placebohoz képest, RR: 0,87 (95%CI: 0,75-1,01).

A nem-vertebrális törések különböző típusainak incidenciáját egyedül a TROPOS vizsgálat elemezte, 4 932 beteg adatai alapján. Csípő- és csuklótörés esetén nem volt szignifikáns különbség a stroncium-aneláttal kezelt és a placebo ágon kezelt betegek között, míg humerustörés esetén a stroncium-aneláttal kezelt betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a törések incidenciája. A vizsgálatok metaanalízisének eredményei az alábbi táblázatban összefoglalva találhatóak

**18. Táblázat A stroncium-ranelát vizsgálatok metaanalízisének eredményei csak OP indikációban**

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás* (95% KI)
<b>RELATIV KOCKÁZAT</b>				
<b>Stroncium-ranelát vs placebo, 3 év</b>				
Vertebrális törés	2 <sup>58,71</sup>	3812	RR (M-H, állandó)	0.64 [0.56, 0.73]
Nem-vertebrális törés	1 <sup>71</sup>	4932	RR (M-H, állandó)	0.87 [0.75, 1.01]
Csípőtörés	1 <sup>71</sup>	4932	RR (M-H, állandó)	0.86 [0.63, 1.17]
Csuklótörés	1 <sup>71</sup>	4932	RR (M-H, állandó)	1.00 [0.74, 1.36]
Humerus-törés	1 <sup>71</sup>	4932	RR (M-H, állandó)	0.53 [0.29, 0.94]
<b>RELATIV KÜLÖNBSÉG</b>				
<b>Stroncium-ranelát vs placebo, 3 év</b>				
Vertebrális törés	2 <sup>58,71</sup>	3812	RD (M-H, állandó)	-0.08 [-0.10, -0.05]
Nem-vertebrális törés	1 <sup>71</sup>	4932	RD (M-H, állandó)	-0.01 [-0.02, 0.00]
Csípőtörés	1 <sup>71</sup>	4932	RD (M-H, állandó)	-0.00 [-0.01, 0.00]
Csuklótörés	1 <sup>71</sup>	4932	RD (M-H, állandó)	0.00 [-0.01, 0.01]
Humerus-törés	1 <sup>71</sup>	4932	RD (M-H, állandó)	-0.01 [-0.01, -0.00]

**5.3.2 Alendronsav hatásossága postmenopausás osteoporosisban**

*Vertebrális törések*

Négy vizsgálat elemezte postmenopausás osteoporosisos betegek körében a vertebrális törések előfordulását, 2 929 beteg adatai alapján<sup>3, 20, 23, 52</sup>, amelyek szignifikánsan kevesebb betegnél fordultak elő alendronsav kezeléssel, mint a placebo csoportban, RR: 0,52 (95%CI: 0,42-0,64). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,97$ ).

*Nem-vertebrális törések*

Két vizsgálat metaanalízisével 3 021 beteg adatai alapján vizsgálták az alendronsav kezelés nem-vertebrális törések előfordulására kifejtett hatását postmenopausás osteoporosisban<sup>3, 52</sup>,

amelyek szignifikánsan kevesebb betegnél fordultak elő alendronsav kezeléssel, mint a placebo csoportban, RR: 0,81 (95%CI: 0,66-0,98). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,90$ ).

Három vizsgálat metaanalízisével 3 021 beteg adatai alapján vizsgálták az alendronsav kezelés csípőtörés-incidenciára kifejtett hatását postmenopausás osteoporosisban<sup>3, 23, 52</sup>. Eredményül azt kapták, hogy a csípőtörések szignifikánsan kevesebb betegnél fordultak elő alendronsav kezeléssel, mint a placebo csoportban, RR: 0,45 (95%CI: 0,27-0,77). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,80$ ).

Három vizsgálatban elemezték a csukló- és az alkartöréseket<sup>3, 23, 52</sup>, és szignifikánsan kevesebb törés fordult elő az alendronsavval kezelt csoportban a placebót kapókhöz képest, RR: 0,63 (95% CI: 0,46-0,86).

Az alendronsav metaanalízis eredményeit az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

#### 19. Táblázat Az alendronsav vizsgálatok metaanalízisének eredményei, csak OP indikációban

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás* (95% KI)
<b>RELATIV KOCKÁZAT</b>				
<i>Aledronsav vs placebo</i>				
Vertebrális törés	4	4447	RR (M-H, állandó)	0.52 [0.42, 0.64]
Nem-vertebrális törés	2	3021	RR (M-H, állandó)	0.81 [0.66, 0.98]
Csípőtörés	3	4639	RR (M-H, állandó)	0.45 [0.27, 0.77]
Csuklótörés	3	4640	RR (M-H, állandó)	0.63 [0.46, 0.86]
<b>RELATIV KÜLÖNBSÉG</b>				
<i>Aledronsav vs placebo</i>				
Vertebrális törés	4	4447	RD (M-H, állandó)	-0.05 [-0.06, -0.03]
Nem-vertebrális törés	2	3021	RD (M-H, állandó)	-0.03 [-0.05, 0.00]
Csípőtörés	3	4639	RD (M-H, állandó)	-0.01 [-0.02, -0.00]
Csuklótörés	3	4640	RD (M-H, állandó)	-0.02 [-0.03, -0.01]

### 5.3.3 Raloxifen hatásossága postmenopausás osteoporosisban

A NICE tanulmányban szereplő keresést kiegészítve, 2009. május 1-jén zárva a keresésünket, 1 további RCT-t kaptunk.<sup>82</sup> Így összesen három vizsgálat alapján készítettük el a metaanalízist. Az elemzésbe beválogatott vizsgálatokat az Eli Lilly támogatta.

A vizsgálatok 1-3 éves időtartamúak voltak.

#### Raloxifen versus placebo

##### *Vertebrális törések*

Három vizsgálat négy betegcsoportjának metaanalízisével, 8 373 beteg adatai alapján a raloxifen kezelés vertebrális törésekre kifejtett hatását elemeztük<sup>26, 54, 82</sup>. A metaanalízis szerint szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő vertebrális törés az aktív kezelés mellett, mint placebóval, RR: 0,63 (95%CI: 0,53-0,74). (RD=-0,03 (95% CI: -0,04, -0,02)) Ez alapján 33 (95%CI: 25-50) beteget szükséges kezelni ahhoz, hogy egy új esemény elkerülhető legyen. A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,61$ ).

##### *Nem-vertebrális törések*

Három vizsgálat metaanalízisével, 11 527 beteg adatai alapján a raloxifen kezelés nem-vertebrális törésekre kifejtett hatását elemeztük<sup>26, 54, 82</sup>. A metaanalízis szerint nem volt szignifikáns különbség a nem-vertebrális törésekben az aktív és a placebo kezelés közt, RR: 0,91 (95%CI: 0,80-1,04). A vizsgálatok között nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,90$ ). Ugyanezen a betegcsoporton a három vizsgálat a nem talált szignifikáns különbséget a csípőtörések számában az aktív és a placebo kezelés közt, RR: 1,05 (95%CI: 0,67-1,65).

Két vizsgálatban, 11 439 beteg adatai alapján elemeztük a csuklótöréseket, azonban nem találtak szignifikáns eltérést a raloxifen és a placebo kezelték közt<sup>26, 82</sup>, RR: 0,89 (95%CI: 0,69-1,14), ahol a konfidencia intervallum meglehetősen széles volt, különösen mivel 120 mg raloxifen dózisú betegek is szerepeltek az elemzésben.

A vizsgálatok metaanalízisének eredményeit táblázatban mutatjuk be (20. Táblázat).

## **Raloxifen és monofluorofoszfát versus placebo és monofluorofoszfát**

Egy vizsgálat, másfél éves időtávon elemezte a törések incidenciáját raloxifen kezeléssel, ahol minden beteg monofluorofoszfátot is kapott a raloxifen és placebo mellett.<sup>70</sup> A vizsgálatot az Eli Lilly támogatta.

### *Vertebrális törések*

A vizsgálat 466 beteg adatai alapján elemezte a vertebrális töréseket, azonban nem volt szignifikáns eltérés monofluorofoszfát terápia mellett az aktív és a placebo kezelték közt, RR: 0,78 (95%CI: 0,29-2,05), ahol a konfidencia intervallum meglehetősen széles volt

### *Nem-vertebrális törések*

581 beteg adatai alapján elemezték a tanulmányban a nem-vertebrális töréseket, azonban nem találtak szignifikáns eltérést monofluorofoszfát terápia mellett az aktív és a placebo kezelték közt, RR: 0,57 (95%CI: 0,24-1,34), ahol a konfidencia intervallum meglehetősen széles volt<sup>70</sup>. Ugyanezen a betegcsoporton elemezték a csípő, humerus- vagy alkartöréseket is, azonban a konfidencia intervallum ezekben az esetekben túl széles volt a kezelések közti különbség megállapításához, RR: 0,50 (95%CI: 0,05-5,46)<sup>70</sup> csípőtörések, és RR: 0,28 (95%CI: 0,06-1,36) humerus-törések esetén.

A raloxifen vizsgálatok metaanalízisének eredményeit táblázatban foglaltuk össze (20. Táblázat).

## 20. Táblázat A raloxifen vizsgálatok metaanalízisének eredményei

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás* (95% KI)
<b>RELATIV KOCKÁZAT</b>				
<i>Raloxifen vs placebo</i>				
Vertebrális törés	4	8373	RR (M-H, állandó)	0.63 [0.53, 0.74]
Nem-vertebrális törés	3	11527	RR (M-H, állandó)	0.91 [0.80, 1.04]
Csípőtörés	3	11527	RR (M-H, állandó)	1.05 [0.67, 1.65]
Csukló- és alkartörés	2	11439	RR (M-H, állandó)	0.89 [0.69, 1.14]
<b>Raloxifen + fluorid vs placebo + fluorid</b>				
Vertebrális törés	1	466	RR (M-H, állandó)	0.78 [0.29, 2.05]
Nem-vertebrális törés	1	581	RR (M-H, állandó)	0.57 [0.24, 1.34]
Csípőtörés	1	581	RR (M-H, állandó)	0.50 [0.05, 5.46]
Humerus-törés	1	581	RR (M-H, állandó)	0.28 [0.06, 1.36]
<b>RELATIV KÜLÖNBSEÉG</b>				
<i>Raloxifen vs placebo</i>				
Vertebrális törés	4	8373	RD (M-H, állandó)	-0.03 [-0.04, -0.02]
Nem-vertebrális törés	3	11527	RD (M-H, állandó)	-0.01 [-0.02, 0.00]
Csípőtörés	3	11527	RD (M-H, állandó)	0.00 [-0.00, 0.00]
Csuklótörés	2	11439	RD (M-H, állandó)	-0.00 [-0.01, 0.00]

### 5.3.4 Rizedronsav hatásossága postmenopausás osteoporosisban

Egy vizsgálat elemezte a törések incidenciáját csak OP-s nőbetegeken, 3 éves időtávon. A vizsgálatot a Procter&Gamble, illetve az Aventis Pharma támogatta.<sup>56</sup>

A vizsgálat 2 ágon (70-79 év közötti, illetve 80 évnél idősebb betegcsoport), összesen 9 331 beteg adatai alapján határozta meg a nem-vertebrális és csípőtörések incidenciáját.



Nem-vertebrális törések esetén szignifikánsan alacsonyabb volt a törések száma rizedronsav kezelés mellett, mint a placebót kapó betegeknél. RR: 0,84 (95% CI: 0,74-0,95), RD: -0,01 (95% CI: -0,02, 0,00). Szintén szignifikánsan alacsonyabb a csípőtörések száma a rizedronsavval kezelt betegek között, mint a placebo ágon. RR: 0,73 (95% CI: 0,56-0,95), RD: 0,00 (95% CI: -0,00, 0,00).

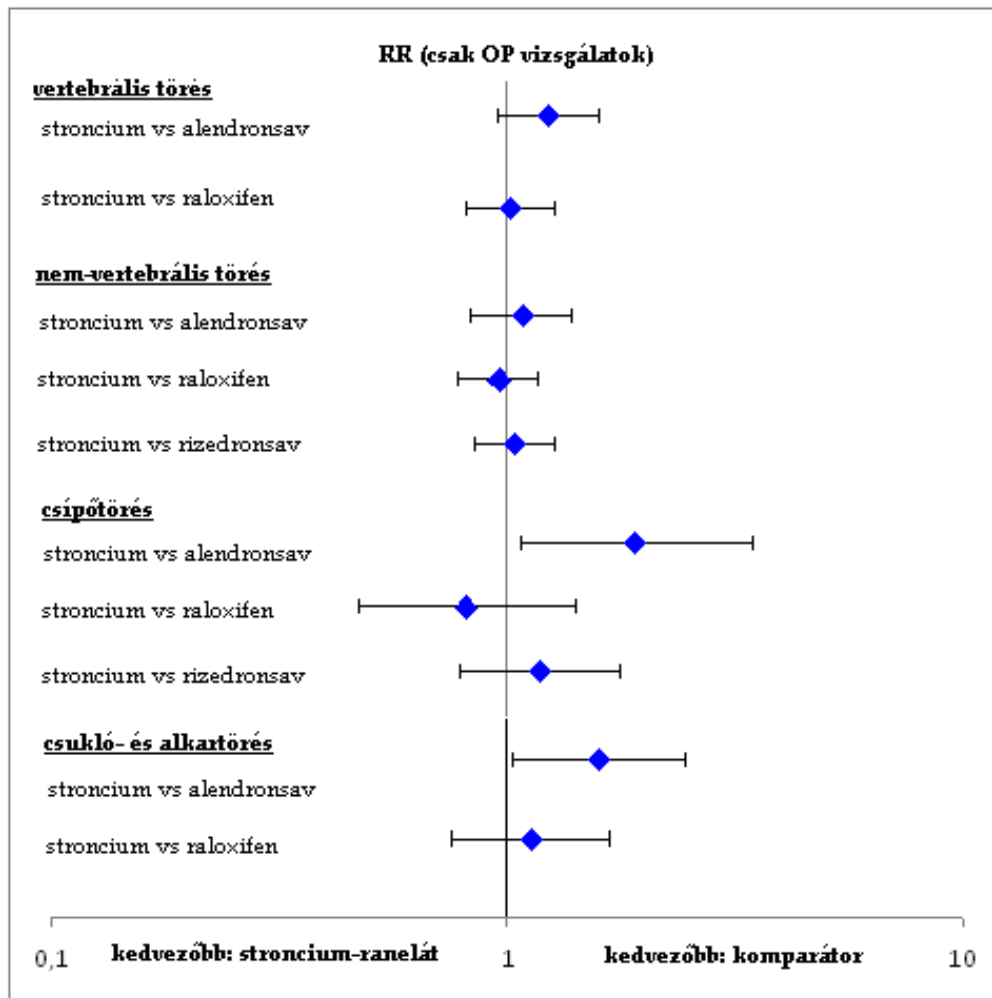
### **5.3.5 Indirekt összehasonlítás postmenopausás OP indikációban**

A csak a postmenopausás osteoporosisos betegek bevonásával végzett RCT-k alapján összeállítottunk egy külön metaanalízist a 5.3 fejezetben, így ennek megfelelően elkészítettük az indirekt összehasonlítást is, ezen vizsgálatok alapján. A három vizsgált terápia (stroncium-ranelát, alendronsav, raloxifen) összehasonlításának eredményét az alábbi ábrában (10. ábra) foglaltuk össze.

A vertebrális és nem-vertebrális törések incidenciáját tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a stroncium-raneláthoz viszonyítva a terápiák között, azonban csípő- és csuklótörés esetén is szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult az alendronsav terápia.

Mivel humerustörésre csak stroncium-ranelát vizsgálatból van adatunk, így erre a végpontra nem végezhetünk indirekt összehasonlítást a kezelések között.

**10. ábra Indirekt összehasonlítás eredménye hatásossági végpontokon, csak osteoporosisos (T-score < -2,5) betegek beválogatásával**



**5 éves eredmények összehasonlítása:**

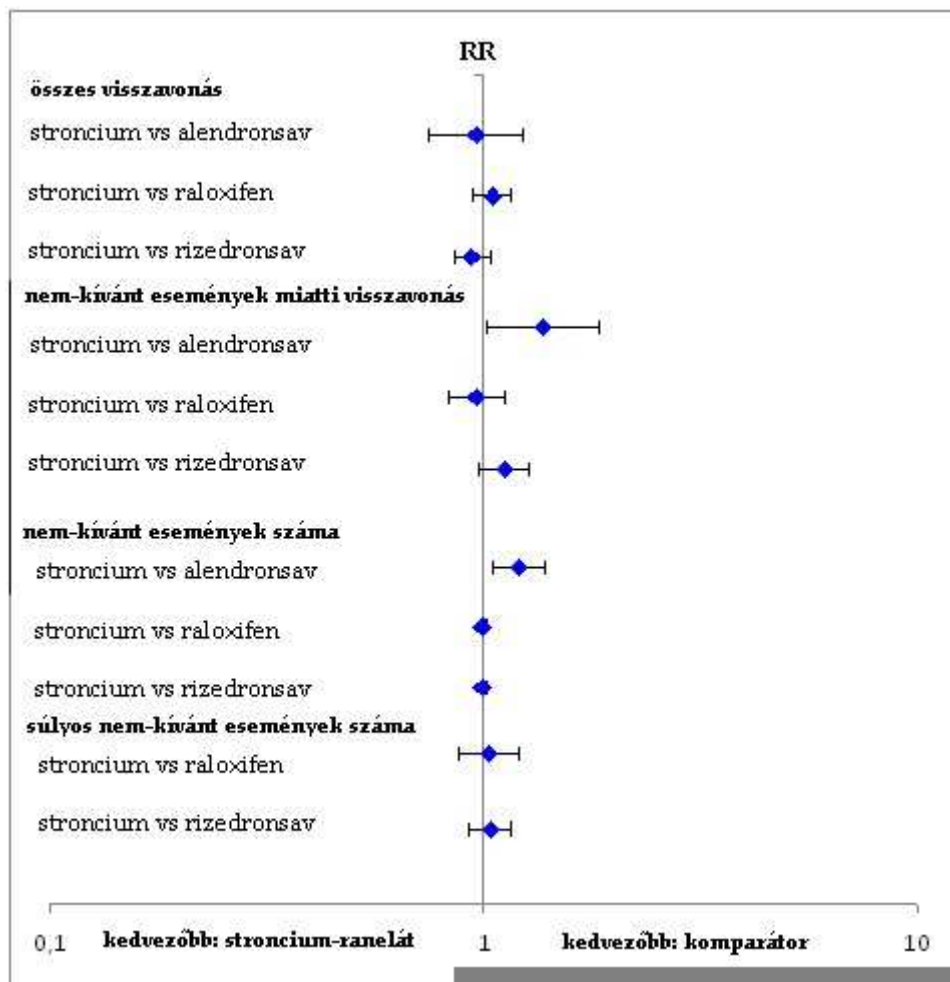
5 éves eredményt OP indikációban egy alendronsav vizsgálat<sup>4</sup> és egy stroncium-ranelát vizsgálat tartalmazott<sup>71</sup>. Az alendronsav vizsgálat esetén nem volt szignifikáns különbség a terápia és a placebo csoport eredményei között, vertebrális törések esetén RR: 0,57 (95% CI: 0,24-1,34), nem-vertebrális törések esetén RR: 0,77 (95% CI: 0,53-1,11). Stroncium-ranelát esetén azonban szignifikáns különbséget kaptunk mind a vertebrális, mind a nem-vertebrális törések számában. RR: 0,84 (0,73-0,95), illetve RR: 0,86 (0,75-0,99).

**A biztonsági és tolerálhatósági végpontok eredményeinek metaanalízise:**

A csak OP diagnózisú nőbetegek biztonsági és tolerálhatósági végpontjainak metaanalízisét ábrában foglaltuk össze (11. ábra).

Az összes visszavonások számában nem találtunk szignifikáns különbséget a stroncium-ranelát és a komparátorok között, a nem-kívánt események miatti visszavonás számában azonban szignifikánsan kevesebb a visszavonások száma alendronsav kezelés esetén, stroncium-raneláthoz képest, a többi összehasonlításban nem volt szignifikáns különbség. Ugyanígy a nem-kívánt események gyakoriságát tekintve, az alendronsav szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult, de más esetben nem volt szignifikáns különbség. A súlyos nem-kívánt események gyakorisága alapján összehasonlítva a különböző terápiákat, nem találtunk szignifikáns különbséget egyik komparátor esetén sem.

**11. ábra Indirekt összehasonlítás eredménye biztonságossági / tolerálhatósági végpontokon, csak OP diagnózisú (Tsc < -2,5) nőbetegek eredményeinek metaanalízise**



**5.4 A 70 évnél idősebb betegcsoport eredményei csípőtörés végpontban**

Speciális betegcsoportként a 70 évnél idősebb betegek eredményeit elemeztük csípőtörés végpontban. Két terápia esetén (stroncium-ranelát, rizedronsav) eredményezett keresésünk olyan találatot, ahol az idős osteoporosisos (T-score<-2,5) betegekre külön alcsoportban vizsgálták a törési eredményeket.

**A stroncium-ranelát** vizsgálatok közül a TROPOS vizsgálat<sup>71</sup> csípőtörés végpontban vizsgálta a **74 év fölötti**, -3,0-nál alacsonyabb T-score-ral rendelkező betegekre. Szignifikánsan jobbnak bizonyult ebben a végpontban a stroncium-ranelát a placebohoz képest a 3. év végén mind a relatív, mind az abszolút kockázat esetében, RR: 0,64 (95% CI: 0,41-0,99) és RD: 0,02 (95% CI: 0,00-0,04). A vizsgálatban tovább követték a betegeket, és a különbség az 5. év végére tovább nőtt a stroncium-ranelát és a placebo csoport között, RR: 0,57 (95% CI: 0,33-0,97).

A **rizedronsav** vizsgálatok közül McClung és mtsai vizsgálatában követték az idős porotikus betegeket.<sup>56</sup> A vizsgálatba **70 évnél idősebb** nőket válogattak be, a 70-79 év közötti, ill. 80 év fölötti betegeket, akik -4 alatti T-értékkel, vagy -3 alatti T-értékkel és egy járulékos csípőkockázati tényezővel rendelkeztek, külön alcsoportként is elemezték a csípőtörés végpontban. A teljes vizsgálati populációban a csípőtörések relatív és abszolút kockázata szignifikánsan alacsonyabb volt a rizedronsav ágon, RR: 0,7 (95% CI: 0,6-0,9) és RD: 0,01 (95% CI: 0,00-0,02). A 70-79 éves kor fölötti betegeknél is szignifikáns különbséget figyelhattunk meg a törések számában a rizedronsav javára csípőtöréseknél RR: 0,6 (95% CI: 0,4-0,9). Ezzel szemben a 80 éves vagy ennél idősebb betegek alcsoportjában a csípőtörések száma nem különbözött szignifikánsan a két csoportban RR: 0,8 (95% CI: 0,6-1,2).

A stroncium-ranelát és rizedronsav vizsgálatok indirekt összehasonlítása szerint, a stroncium-ranelát kezelés mellett a csípőtörés relatív kockázata alacsonyabb, bár a különbség nem szignifikáns, RR: 0,9 (95% CI: 0,5-1,5). Az NNT-t tekintve stroncium-raneláttal 50 beteget kell 3 évig kezelni egy csípőtörés megelőzéséhez, még rizedronsavval 100 beteget.

## **5.5 Következtetés**

A klinikai hatásosság értékelésekor két szempont alapján végeztük el a metaanalízist. Először megnéztük a különböző gyógyszerek hatásosságát és biztonságát az osteoporosisos

nőbetegeknél. Itt csak olyan vizsgálatokat vontunk be az elemzésbe, ahol a beválogatási feltételek között szerepelt a -2,5-nél alacsonyabb T-score. Az eredmények szerint az egyes gyógyszerek hatásossága hasonló a különböző törések esetében.

Idős korban magasabb a különböző törések kockázata. Különösen fontos a csípőtörések kialakulásának megelőzése, ugyanis a kapcsolódó halálozás magas. Nőknél a csípőtörések 86%-a  $\geq 70$  éves korban következik be Magyarországon (4. Táblázat, 2. ábra), és a 70 év feletti betegeknél az 5 éves halálozás 74%.<sup>77</sup> Ezért elvégeztük azoknak a vizsgálatoknak a meta-analízisét is, ahol a 70 év feletti osteoporosisos nőbetegeket követték. Ebben a korcsoportban, csak két gyógyszernek a stroncium-ranelátnak ( $>74$  éves betegek) és a rizendronsavnak ( $>70$  éves betegek) volt eredménye csípőtörés végpontban. A stroncium-ranelát kissé jobban csökkenti a csípőtörések relatív és abszolút kockázatát, mint a rizendronsav, de az eltérés nem szignifikáns. Megközelítőleg fele annyi beteget szükséges kezelni stroncium-raneláttal, hogy megelőzzünk egy csípőtörést, mint rizendronsavval, bár a különbség nem szignifikáns.

Az idős korcsoportban a fenti eredmények 3 éves időtávra vonatkoznak. Mivel krónikus betegségről van szó, ahol a betegség és az életkor előrehaladtával a csípőtörés kockázata emelkedik, ezért fontos a hosszútávú hatás is. Három évnél hosszabb időtávon, csak a stroncium-ranelát hatásosságáról ismerünk adatokat. Ezek szerint a stroncium-ranelát 5 éves időtávon is szignifikánsan csökkenti a csípőtörés kockázatát.

## **6 A postmenopausas osteoporosis egészség-gazdaságtani szakirodalmának áttekintése és értékelése (Érsek Katalin)**

Az egészség-gazdaságtani irodalom áttekintésével az a célunk, hogy összefoglaló képet adjunk az elemzésünkben vizsgált stroncium-ranelát és a komparátor osteoporosis gyógyszerek (alendronsav, ibandronsav, rizendronsav, raloxifen, zoledronsav) kezelések költség-hatékonyságáról postmenopausás osteoporosisban.

### **6.1 Módszer**

Szisztematikus irodalomkeresést végeztünk a stroncium-ranelátra és komparátoraira 2009. június 10-ig bezárólag.

Az alendronsav, rizedronsav és raloxifen szerek (valamint az etidronsav és teriparatid) postmenopausás osteoporosisban történő alkalmazásának egészség-gazdaságtani értékelésére 2002. novemberben lezárt szisztematikus irodalomkeresés áll rendelkezésre.<sup>85</sup> Ezt a keresést egészítettük ki 2009. június 10-ig bezárólag. A keresési stratégiát Mellékletben közöljük. (10.3 Melléklet) A 2002-es elemzésben nem szereplő ibandronsav, stroncium-ranelát és zoledronsav szerekre szisztematikus irodalomkeresést végeztünk 2009. június 10-ig bezárólag. (10.4 Melléklet)

A jelen tanulmányunk tárgyát képező stroncium-ranelát esetében a keresést kiterjesztettük a NICE, az NHS (DARE, ENHS, HTA) adatbázisokra, az EULAR és az ISPOR konferencia absztraktokra is. A keresési stratégiát Mellékletben közöljük. (10.5 Melléklet)

A magyar orvosi szakirodalom áttekintésére a Magyar Orvosi Bibliográfiában végeztünk keresést a vizsgált gyógyszerek hatóanyag nevére és osteoporosis/csontritkulás kulcsszavakra.

Az irodalomkeresés eredményeiből a következő beválogatási feltételek alkalmazásával válogattuk ki az elemzésre kerülő vizsgálatokat:

- vizsgált populáció: postmenopausás osteoporosisban szenvedő betegek
- készítmények: alendronsav, ibandronsav, raloxifen, rizedronsav, stroncium-ranelát, zoledronsav

- QALY értékelése

- növekményi költség értékelése

A beválogatott és kizárásra került közleményeket és a kizárás indokait a Mellékletekben (10.6, 10.7, 10.8) ismertetjük

## **6.2 Eredmény**

### **6.2.1 Stroncium-ranelát költség-hatékonysági tanulmányok**

Négy tanulmány vizsgálta a stroncium-ranelát költség-hatékonyságát: 3 tanulmány a placebohoz képest (Svédországban, Belgiumban, Egyesült Királyság), 1 tanulmány pedig a placebo és az alendronsav kezeléshez képest is elvégezte az elemzést (Egyesült Királyság).<sup>10, 12, 36, 86</sup>

Az elemzések Markov modellt alkalmaztak, melyek időtávja a teljes élethossz volt, kivéve Stevenson és mtsai Egyesült Királyságra alkalmazott modelljét, ami 10 éves időtávval számolt.<sup>86</sup> A modell állapotokat különböző törések (csípő, alkar, felkar, csigolya, egyéb) valamint csípő-, csigolyatörés utáni állapotok alapján definiálták. A jól-lét és halál esetei is egy-egy stádiumnak feleltek meg a modellekben. Egy éves ciklusokat alkalmaztak, azaz a betegek évenként mozoghattak el egyik stádiumból a másikba.

A különböző törések esetén a lakossági értékekhez képest életminőség-csökkenéssel számoltak a törés évében és bizonyos törések esetén az azt követő években is, a legnagyobb csökkenéssel a csípő- és csigolyatörések jártak. A modellek csípő- és csigolyatörések esetén fokozott mortalitással számoltak. Stevenson és mtsai (Egyesült Királyság) figyelembe vették a mortalitással összefüggő életminőséggel korrigált életév (QALY) veszteséget is.<sup>86</sup>

A törések költségeit törésfajtánként vették figyelembe, csípőtörés esetén ápolási otthonra szoruló betegekkel is számoltak.

A modellekben a beteg-populáció (kezelésre kerülő célcsoport) különböző életkorú illetve törési rizikójú nők voltak. A törési rizikót Tsc, korábbi törések, törési rizikófaktorok alapján értékelték illetve Börgstrom és mtsai a 2009-es modelljükben (Egyesült Királyság) a FRAX algoritmus alapján határozták meg a törési rizikót.

A SOTI és TROPOS klinikai vizsgálatok eredményeit alkalmazták a stroncium-ranelát törési rizikót csökkentő hatásosságának modellezésére. Három illetve 5 éves terápiával számoltak és alapesetben a terápia hosszával megegyező időtartamú, zéróig lineárisan csökkenő terapiás

utóhatást is feltételeztek. Érzékenységi vizsgálatokban különböző utóhatás értékekkel is elvégezték az elemzést.

Börgstrom és mtsai 2009-es modelljükben a beteg-együtműködés (terápián megmaradás, „persistence”) nem megfelelőségét is figyelembe vették, mivel különböző vizsgálatok szerint a betegek 50%-a abbahagyja az osteoporosis gyógyszeres kezelést 1 éven belül.<sup>12</sup> Alapesetben 50% perzisztenciával számoltak, a maradék 50%-nál pedig 3 hónapos terápiával, egészség-nyereség nélkül. Érzékenységi elemzést végeztek 70%-os és 30%-os perzisztenciára.

A stroncium-ranelát költség-hatékonysági tanulmányokat a következőkben ismertetjük részletesen.

### **Börgstrom és mtsai –Svédország, 2006 (<sup>10</sup>)**

A stroncium-ranelát versus placebo terápia költséghatékonyságát vizsgálták két betegcsoporton:

- a) a SOTI vizsgálat alapján: 69 éves postmenopausas nő, alacsony BMD (átlag femur Tsc -2,8, átlag lumbalis Tsc -3,6), magas arányú megelőző vertebralis törés (86%)
- b) a TROPOS vizsgálat alapján: 77 éves nő, alacsony BMD (átlag femur Tsc -3,1) megelőző vertebralis törés 33%
- c) alcsoport elemzés a két klinikai vizsgálat alapján.

Markov modellt alkalmaztak, 1 éves ciklusokkal, a betegkövetés a terápia kezdetétől, a statisztikai élettartam végéig, 100 éves korig tart. Nyolc állapotot definiáltak a modellben: jól-lét, csuklótörés, csigolyatörés, csípőtörés, egyéb osteoporotikus törés, csigolyatörés utáni állapot, csípőtörés utáni állapot, halál.

A következő átmeneti lehetőségeket alkalmazták: mindegyik beteg a jól-lét állapotban kezd, de ha volt már megelőző csigolya- vagy csípőtörése, az életminőség- és a mortalitás értékeit annak megfelelően vették figyelembe. A betegek mindegyik évben (ciklusban) elszenvedhetnek egy törést, egészségesek maradhatnak vagy meghalhatnak. A csípőtörés utáni állapotot követően a betegek ebben az állapotban maradhatnak vagy elszenvedhetnek egy újabb csípőtörést vagy meghalhatnak (tehát nem következhet be náluk csukló vagy csigolya- vagy egyéb törés). A vertebralis és a poszt-vertebralis törés állapotok után nem következhet csuklótörés.



A klinikai adatok a stroncium-ranelát SOTI és TROPOS klinikai vizsgálataiból származtak. A SOTI vizsgálatban a stroncium-ranelát a placebohoz képest 41%-al csökkentette az új radiológiai vertebrealis törés valószínűségét és 38%-al az új klinikai vertebrealis törését 3 év alatt. A vertebrealis és non-vertebrealis törések valószínűsége együttesen 32%-al csökkent. A modellben a klinikai vertebrealis törést vizsgálták és az érzékenységi vizsgálatban vették figyelembe a csípő-, csukló- és egyéb törésekre törésekre kifejtett hatásokat.

A TROPOS vizsgálatban a stroncium-ranelát a placebohoz képest 19%-al csökkentette a jelentős osteoporotikus törések (csukló, medence/keresztcsont, borda/szegycsont, kulcscsont, humerus, proximalis femur) és 16%-al a nem vertebrealis törések incidenciáját és 39%-kal a radiológiai vertebrealis töréseket. A modellben alapesetben 19%-os rizikócsökkenéssel számoltak csípő- és csuklótörésre vonatkozóan és 39%-os csökkenéssel a klinikai vertebrealis törések esetén.

Alcsoport elemzést végeztek a  $\geq 74$  éves, femur Tsc -2,4 értékű betegekre valamint a  $\geq 80$  éves 50%-os csigolyatörés prevalenciát mutató betegcsoportra is.

A SOTI és TROPOS vizsgálatoknak megfelelően 3 éves teljes terápiát feltételeztek és a terápia abbahagyását követő 3 évre további, zéróig lineárisan csökkenő hatással számoltak. Az érzékenységi vizsgálatban még kétféle módon is elvégezték az elemzést: nincs elhúzó hatás a terápia abbahagyását követően ill. 5 éves elhúzó hatással számoltak.

A epidemiológiai adatok csukló-, csípő- és klinikai vertebrealis törési rizikó vonatkozásában a svédországi Malmö-ben végzett lakossági felmérésből, az egyéb OP törési rizikó adatok egy svéd és amerikai adatok felhasználásával készült elemzésből származtak. A modellben szereplő célpopuláció törési rizikóját a populációs adatok, a BMD és a megelőző vertebrealis törés figyelembe vételével számolták ki. Csípő- és vertebrealis törés esetén a lakossági adatokhoz képest 30%-al magasabb mortalitással számoltak.

Törések esetén akut (első év) és hosszú-távú (az első éven túli) költségekkel számoltak, a direkt és indirekt költségeket is figyelembe vették. Csípőtörések esetén korcsoportonként különböző arányban számoltak ápolási otthonba kerülő betegekkel. A stroncium-ranelát terápiás költsége kiszámításához évenkénti orvosi vizitet és 2 évenkénti BMD mérést vettek figyelembe. A töréssel összefüggő életminőség csökkenés értékek egy Malmö-i ortopédiai osztályon végzett felmérésből származtak, ahol a csípő-, csigolya és csuklótörés után mért éves arányos veszteség 0,203, 0,374 ill. 0,023 volt, ezeket vették figyelembe a svédországi korcsoportos hasznosság értékek alkalmazásával. Csípőtörés esetén a következő évekre az egészségesekhez képest 90%-os életminőséggel számoltak, vertebrealis törésnél a második ill.

további években pedig 0,05 életminőség veszteséggel. Az egyéb OP töréseknél 0,902 életminőség csökkenéssel számoltak az első évben, de a következő évekre nem kalkuláltak veszteséget.

Alapeset elemzésben a SOTI vizsgálatnak megfelelő betegcsoportban 9,39 QALY nyereséget adott a stroncium-ranelát terápia, a költség-hatékonysági ráta 266 549 svéd korona/QALY (28 600 euro/QALY, konverzió 1 euro=9,3 SEK). A TROPOS vizsgálatnak megfelelő, idősebb betegcsoportban 6,38 QALY nyereséget adott a stroncium-ranelát terápia, a költség-hatékonysági ráta 340 009 svéd korona (36 500 EUR)/QALY. A másik két betegcsoportban ( $\geq 74$  éves, Tsc -2,4 illetve a SOTI és TROPOS vizsgálatból a  $\geq 80$  évesek) a stroncium-ranelát kezelés költség-megtakarítást eredményezett.

Az érzékenységi vizsgálatban, ha az egyéb törésekre vonatkozóan is figyelembe vették a stroncium-ranelát törési rizikót csökkentő hatását, a SOTI csoportban 285 013 SEK (30 647 EUR), a TROPOS betegcsoportban 241 533 svéd korona (25 971 EUR)/QALY volt az eredmény (. A további érzékenységi elemzésekben a SOTI csoportban 341 712-690 305 svéd korona (36 743-74226 EUR)/QALY, a TROPOS csoportban 187 422-482 625 svéd korona (20 153-51895 EUR)/QALY közötti eredményeket kaptak.

### **Stevenson és mtsai, 2007 (Egyesült Királyság) <sup>86</sup>**

Áttekintő tanulmányukban Stevenson és mtsai elemezték a rendelkezésre álló stroncium-ranelát egészség-gazdaságtani vizsgálatokat (a gyártó által használt un. Servier core modellt és a svédországi elemzést, az un. Stockholm Health Economics – SHE – modellt) és költséghatékonysági elemzést végeztek a stroncium-ranelát versus placebo illetve stroncium-ranelát versus alendronsav kezelésre.

A modell a korábban már alkalmazott Sheffield Health Economic Osteoporosis Modell adaptált verziója. <sup>(85)</sup> A modell 1 éves ciklusokkal számol és a betegek 8 különböző egészségi állapotba kerülhetnek. A betegek kiindulási életkora, megelőző törési és jelen lakóhely adatainak figyelembe vételével kerülhetnek át különböző eséllyel egy másik állapotba ciklusonként. A modellben tíz éves időtartamot vettek figyelembe és a mortalitással összefüggő QALY veszteséggel is számoltak ezen időszakon belül. A különböző egészségi állapotok közötti átmenet valószínűségeket (életkor, Tsc, és törési rizikótényezőkön alapuló) algoritmus alkalmazásával számolták ki. A költségekre évenként 6%, az életminőség

értékekre 1,5% diszkont rátát alkalmaztak. A töréssel összefüggő költségek az első évben magasabbak, mint a következő években, valamint ha olyan betegnél következik be újabb azonos típusú törés, mint amilyen törés utáni állapotban van (pl. újabb csípőtörés az ellenoldalon), akkor azt nem teljes új törés költségén vették figyelembe. Hasonlóan számoltak a töréssel összefüggő életminőség csökkenést is. Mindkét esetben valószínűsíthető hogy ezzel a módszerrel alulbecsülik a valós költségeket és életminőség veszteséget. Terápiára vonatkozóan 5 éves folyamatos kezeléssel számoltak, a terápia abbahagyását követően 5 éves, lineárisan csökkenő terápiás hatást vettek figyelembe.

A terápiától várható költségmegtakarítás és a QALY nyereség összefügg a kiindulási abszolút törési rizikóval: a törési rizikó 30%-os relatív csökkenése nagyobb nyereséggel jár az 5%-os abszolút rizikójú betegeknél, mint az 1%-os rizikójúaknál.

A törésekkel összefüggő hasznosság értékek törés fajtánként különbözőek voltak (az első évben klinikai vertebrealis 0,626, csípő 0,792, alkar 0,977, humerus 0,794, medence 0,794, egyéb femur 0,792, tibia 0,794, kulcscsont/scapula/sternum 0,977, borda 0,977; a második és a további években, rendre: 0,909, 0,813, 0,999, 0,973, 0,815, 0,813, 0,926, 0,999, 0,999).

A költségeknél az életkortól függően eltérő kórházi tartózkodással számoltak.

A költség-hatékonysági eredményeket három féle módon közölték: az abszolút törési rizikó szerint, megelőző töréssel rendelkező betegekre és megelőző törés nélküli betegekre vonatkozóan. Költség-hatékonysági határértékként 30 000 font/QALY illetve 20 000 font/QALY értékekkel számoltak, az eredményeket 50-85 éves kor között 5 évenkénti korcsoportokban közölték.

Eredményeik alapján a stroncium-ranelát kezelés QALY nyereséget ad a placebohoz képest, ennek nagysága az abszolút törési rizikóval szoros összefüggést mutat és a viszonylag magas rizikójú nők esetén költség-hatékony kezelésnek bizonyul. Mindazonáltal nem annyira költség-hatékony, mint a biszfoszfonátok közül komparátorként alkalmazott alendronsav kezelés.

A tanulmány készítői javaslatokat tettek az eredményeket pontosító tovább kutatásokra. A magasabb korcsoportokban viszonylag alacsony a betegszám, nagyobb mintán módosulhatnak az eredmények. Nincs közvetlen összehasonlító vizsgálat stroncium-ranelát és biszfoszfonátokra vonatkozóan, így csak indirekt összehasonlítás lehetséges. A közvetlen összehasonlítások hasznosak lehetnek, különösen a 80 éves és idősebb korcsoportokban, ahol a biszfoszfonátok relatíve kevésbé hatásosak. Pontosításra szorulnak a töréssel összefüggő költségek is.

A NICE ezen eredmények figyelembe vételével alakította ki ajánlásait a stroncium-ranelát alkalmazásának költség-hatékonyságáról. (4.4) Az irányelvben ismertetett gyártói modell szerint 65 éves nő és  $T_{sc} < -2,5$  esetén a stroncium-ranelát kezelés növekményi költség-hatékonysági rátája (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 45 028 font/QALY, 80 éves nő és  $T_{sc} < -2,5$  esetén pedig az ICER 26 686 font/QALY, ami kedvezőbb, mint a NICE Értékelő Csoportja 2005-ös eredményei. Ennek háttérében az áll, hogy a két modell eltérő feltételezéseket (becsléseket) alkalmazott: pl. a gyártói modell kevesebb lehetséges állapotot különböztetett meg, kedvezőbb hatásossággal számolt csípőtörés vonatkozásában a 74 és idősebb betegcsoportra és magasabb költségekkel számoltak a csípőtörésre.

A NICE modellszámításai alapján a stroncium-ranelát kezelés költség-hatékonyan alkalmazható a következő táblázatokban ismertetett esetekben, 20 000 ill. 30 000 font/QALY határérték figyelembe vételével. (21. Táblázat, 22. Táblázat)

**21. Táblázat Életkor,  $T_{sc}$  és független törési rizikófaktor kombinációk, amely esetén a stroncium-ranelát költség-hatékonyan (ICER < 20 000 font/QALY) alkalmazható**

Életkor (év)	Független törési rizikófaktorok száma*		
	0	1	2
65-69	a	-4,5	-4,0
70-74	-4,5	-4,0	-3,5
75 vagy idősebb	-4,0	-4,0	-3,0

a= ICER > 20 000 font/QALY

A NICE irányelv alternatív kezelésként javasolja a stroncium-ranelát terápiát primer prevenció céljából is, ha a fenti életkor,  $T_{sc}$  és rizikótényezők fennállnak és ha alendronsav vagy rizedronsav ellenjavallt.

**22. Táblázat Életkor, Tsc és független törési rizikófaktor kombinációk, amely esetén a stroncium-ranelát költség-hatékonyan (ICER<30 000 font/QALY) alkalmazható**

Életkor (év)	Független törési rizikófaktorok száma		
	0	1	2
50-54	- a	-3,5	-3,5
55-59	-4,0	-3,5	-3,5
60-64	-4,0	-3,5	-3,5
65-69	-4,0	-3,5	-3,0
70-74	-3,0	-3,0	-2,5
75 vagy idősebb	-3,0	-2,5	-2,5

a= ICER> 30 000 font/QALY

**Börgstrom és mtsai – Egyesült Királyság, 2009**

Elemzésükben Börgstrom és mtsai<sup>(12)</sup> a 2006-ban használt modellt alkalmazták a stroncium-ranelát versus placebo költség-hatékonyságának vizsgálatára az Egyesült Királyságban, különböző életkorú és törési rizikójú nők esetén. A modellben az Egyesült Királyságra vonatkozó adatokkal dolgoztak illetve ahol ilyen nem állt rendelkezésre, a svéd adatok alapján becsülték meg az eredményeket. Öt éves terápiával és a terápia abbahagyását követően további 5 éven át csökkenő terápiás hatással számoltak ill. az érzékenységi elemzésben 40%-al módosították az utóhatás tartamát. Az érzékenységi elemzésben számoltak gastrointestinalis mellékhatásokkal, de egyéb lehetséges mellékhatásokat (vénás thromboembolia) nem vettek figyelembe. A betegek 50%-ánál számoltak hosszú távú terápián megmaradással (perzisztencia), a maradék 50%-nál 3 hónapos terápiával kalkuláltak ill. az érzékenységi vizsgálatban 70% illetve 30%-os perzisztenciával is elvégezték az elemzést.

A törésekkel összefüggő költségek kiszámításakor az életkornak megfelelően súlyozták a költségeket: 50-59 éves korcsoportban a csípőtörött betegek 6,7%-nál, 90 éves és idősebb életkorban 22,6%-nál számoltak ápolási otthonba kerüléssel. A stroncium-ranelát gyógyszerköltségén kívül számoltak 3 perces házi orvosi vizit költséggel a rizikófaktorok felmérésére, a combnyak BMD mérés költségével és további 10 perc házi orvosi vizit költséggel a terápia kezdéskor. Két évenkénti BMD mérés kontrollt vettek figyelembe.

Csípőtörés esetén 20%, vertebrális és csuklótörés esetén 35% ill. 7%-os életminőség csökkenéssel számoltak a törés évében, a következő években csípőtörés esetén az egészségesekének 91%-ával kalkuláltak.

A törési rizikót az Egyesült Királyságra alkalmazott FRAX algoritmus alapján vették figyelembe.

A költség-hatékonyságot elemezték olyan nők esetén, akiknek már volt törésük („önfelismerő betegek”) és olyanok esetén, akiknek a szüleinek volt csípőtörése („opportunistikus becslés”). Mindkét scenárió esetén elvégezték BMD ismeretében és anélkül is a számításokat. A költség-hatékonyságot 30 000 font/QALY ill. 20 000 font/QALY határérték figyelembe vételével is elvégezték.

Az 5 éves stroncium-ranelát kezelés osteoporotikus (Tsc -2,5) nők esetén az ICER magasabb volt, mint 30 000 font/QALY, kivéve a 70 éveseket. Ha törés is volt az előzményben, 65 éves kortól felfelé költség-hatékony volt a kezelés kivéve a 80 éveseket, és ugyanerre az eredményre jutottak BMD mérési eredmény nélkül is. Azoknál a nőknél, akiknél a szülők körében előfordult csípőtörés, költség-hatékony volt a kezelés 65 éves kortól a BMD ismeretében és anélkül is.

Ha költség-hatékonysági határértéknek 20 000 font/QALY-t vettek alapul, 70 éves kortól felfelé volt költség-hatékony a kezelés.

A legerősebb rizikófaktornak a megelőző törés és a szülők csípőtörése bizonyult, a leggyengébbnek a dohányzás és az alkohol-fogyasztás. A különböző rizikófaktorok figyelembe vételével eltérő költség-hatékonysági eredményekre jutottak. Csontsűrűség (BMD) mérés nélkül a két leggyengébb rizikófaktor megléte esetén az ICER<30 000 font/QALY 70 éves kortól felfelé, a két legerősebb rizikófaktor megléte esetén a BMD ismerete nélkül az ICER<20 000 font/QALY 70 éves kortól felfelé.

A FRAX törési rizikó minden korcsoportban szoros összefüggés mutatott a stroncium-ranelát terápia költség-hatékonyságával.

### **Hiligsman és mtsai - Belgium, 2009**

Hiligsman és mtsai <sup>(36)</sup> Markov modell segítségével elemezték a stroncium-ranelát versus placebo kezelés hosszú távú költség-hatékonyságát Belgiumban. A modell a következő egészségi állapotokat tartalmazta: nincs törés, csípőtörés, klinikai vertebrealis törés, alkar törés, egyéb törés, halál. Minden beteg a „nincs törés” állapotból indult és az összes állapot közötti elmozdulás lehetséges volt ciklusonként. Rögzítették a betegek előzményeit és a megelőző töréseket és a jelen tartózkodási helyzetét (a közösségben vagy ápolási otthonban) figyelembe vették az átmeneti valószínűséget, az életminőség és a költsége vonatkozásában. A modell 1 éves ciklusokkal számolt és teljes élettartamot vett figyelembe. A költségeknél figyelembe vették a direkt költségeket és csípőtörések esetén az ápolási otthonban levők 1 éven túli

költségeit is. A töréssel összefüggő életminőség csökkenést relatív változásként értékelték és csípő- valamint csigolyatöréseknél fokozott mortalitással számoltak. A költségek és egészségnyereség vonatkozásában 3% ill. 1,5% diszkont rátát alkalmaztak. A modellt Belgiumból származó adatokkal töltötték fel ill. ahol ilyen nem állt rendelkezésre, ott szakirodalmi szisztematikus áttekintő közleményekre támaszkodtak.

Az osteoporosis gyógyszerek érvényben levő társadalmi finanszírozásának megfelelően kétféle betegcsoporton vizsgálták a stroncium-ranelát költség-hatékonyságát: nők  $T_{sc} \leq -2,5$  illetve nők vertebrealis töréssel. Az első törés rizikóját ezen betegcsoportokban azonban a lakossághoz viszonyított relatív rizikóként kell figyelembe venni. Epidemiológiai adatok alapján úgy számoltak, hogy a BMD 1 SD csökkenése rendre 1,8, 1,4 illetve 1,6 relatív rizikónak felel meg klinikai vertebrealis, alkar illetve egyéb osteoporotikus törésre vonatkozóan. A csípőtörés relatív rizikója csökken az életkorral (50 éves korban 3,68; 85 éves korban 1,95). A vertebrealis törésen már átesett nők esetén magasabb relatív rizikó értékekkel számoltak (csípő: 2,3, klinikai vertebrealis: 4,4, csukló 1,4, egyéb osteoporotikus törés: 1,8) és a relatív rizikó értékeket 10 évenként 10%-al csökkentették 70 éves kor felett.

A stroncium-ranelát hatásosságára vonatkozóan az 5 éves TROPOS klinikai vizsgálatból származó adatokat vették figyelembe: vertebrealis törés esélye 24%-kal, a csukló és egyéb törések rizikója 18%-kal kisebb a stroncium-ranelát csoportban, mint a placebo csoportban. A klinikai vizsgálatban jelentős volt a 74 éves és idősebb,  $T_{sc} \leq -2,4$  betegeknek a csípőtörési rizikó csökkenés (RR 0,57, 95%CI 0,33-0,97), a 70 évesek esetén pedig azzal a scenárióval számoltak, hogy a csípőtörési rizikó megfelel az egyéb töréseknél tapasztaltakkal, azaz 18%-al csökken a stroncium-ranelát terápia hatására. A terápia befejezését követően további, lineárisan csökkenő hatással számoltak még 5 évig. Alapesetben a gyógyszereszedésre vonatkozóan teljes beteg-együttműködéssel (adherencia) számoltak. Érzékenységi elemzés során a Belgiumban a biszfoszfonátoknál leírt terápián megmaradás (persistence / perzisztencia) scenárióval számoltak: abbahagyási arány 30%, 12% 18% és 15% rendre 3 hónap, 6 hónap, 1 év és 2 év után. A 3 hónap után lemorzsolódottaknál nem számoltak további terápiai hatással. A terápián megmaradók esetén 70,5%-os gyógyszereszedési pontossággal (compliance<sup>27</sup>) kalkuláltak.

---

<sup>27</sup> compliance: beteg-együttműködés (Bővebben lásd: Koncz T. A beteg együttműködésének egészség-gazdaságtani jelentősége 12. fejezet, in: Gulácsi L. (szerk) Egészség-gazdaságtan, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2005.

A terápiás költségeknél a stroncium-ranelát gyógyszerköltségén kívül az évenkénti orvosi vizsgálat és 2 évenkénti BMD mérés költségével is számoltak. Mellékhatásokkal összefüggő költségeket és életminőség veszteségeket nem vettek figyelembe, ahogy a terápiával összefüggő életminőség javulást sem.

Alapesetben a modell számítást 70, 75 és 80 éves nőkre végezték el, akiknek  $Tsc \leq -2,4$  vagy vertebralis törése volt.

A  $Tsc \leq -2,4$  csoportban 15 096, 52 669, 6 913 euro/QALY volt az ICER, 80 éveseknél pedig költség-megtakarítást találtak. A vertebralis töréses csoportban a stroncium-ranelát vs. placebo ICER a következőképp alakult: 70 évesek 23 426, 75 évesek 9 698 euro/QALY és 80 éves korban költség-megtakarítás jelentkezett.

## **6.2.2 Alendronsav, ibandronsav, raloxifen, rizedronsav, zoledronsav költség-hatékonysági tanulmányok**

### **Alendronsav, raloxifen és rizedronsav**

Stevenson és mtsai a 2002 novemberben lezárt, alendronsav, etidronsav, raloxifen, rizedronsav és teriparatid gyógyszerekre végzett szisztematikus irodalomkeresés során azonosított egészség-gazdaságtani elemzéseket Drummond és mtsai által a British Medical Journal-ben közölt irányelv alapján értékelték.<sup>24</sup> Az irányelvben javasolt vizsgálandó szempontokat a 10.9 Mellékletben ismertetjük.

A fentiek figyelembe vételével saját modellt fejlesztettek és elemzést végeztek ezekre a gyógyszerekre, valamint összehasonlították eredményeiket a megelőző beadványokban szereplő egészség-gazdaságtani elemzésekkel. Ezekből az alendronsav, raloxifen és rizedronsavra vonatkozóakat ismertetjük röviden.

Alendronsavra vonatkozóan a korábbi, beadványban szereplő modellel szemben, amelyben törésen már átesett nőknél 71 éves, törés nélkülieknél 61 éves korral számoltak ( $Tsc -2,4$  illetve  $-2,1$  mellett), az értékelés során 50, 60, 70 és 80 éves korra,  $Tsc -2,5$  mellett végezték el az elemzést. A hatásosságra vonatkozóan nem egy klinikai vizsgálat, hanem metaanalízis eredményeit használták. A törésen már átesett betegek esetén hasonló relatív rizikó (RR) csökkenés értékeket kaptak, de törés nélküli betegeknél alacsonyabb RR-el számoltak



csigolya-, csukló- és proximalis humerus törés vonatkozásában. Alacsonyabb csípőtörés költséggel kalkuláltak, mert a fiatalabb életkorban alacsonyabb az ápolási otthonba kerülők aránya, mint ami a beadvány modellben szerepelt. Töréssel összefüggő életminőség becslésre mindkét modell hasonló szorzókat használt. A beadványban a lakossági törés incidencia értékeket használták az azonos életkorú, átlagos BMD-jű, törés nélküli betegekre, ami túlbecsüli a törés incidenciát. A beadványban szereplő modellben alapesetben 3135 font/QALY eredményt kaptak vertebrealis törésen már átesett, 71 éves nőknél és 8622 font/QALY-t 69 éves, törés nélkülieknél, azonban a számításokhoz alkalmazott Tsc érték nem érte el az osteoporosis határértéket egyik esetben sem. Osteoporosisos betegek esetén 70 éves korban, megelőző törés megléte esetén 9776, törés nélkülieken 34 403 font/QALY eredményre jutottak. Ehhez képest a Stevenson és mtsai magasabb értékeket kaptak, a különbség elsősorban abból adódik, hogy alacsonyabb törés incidenciával számoltak.

Rizedronsavra vonatkozóan két egészség-gazdaságtani elemzés szerepelt a korábbi NICE beadványokban. Ezek hasonló eredményt adtak, mint Stevenson és mtsai értékelése. Csípőtörés esetén a beadványban életkortól és korábbi lakhelytől függetlenül a páciensek bizonyos százalékánál ápolási otthonba kerüléssel számoltak, ezért magasabb költséget kalkuláltak a csípőtörésre. Eltért a töréssel összefüggő életminőség értékelés is, a beadványban a radiológiai csigolyatörés esetén is jelentős életminőség csökkenéssel számoltak. Az alendronsavnál leírtakhoz hasonlóan, a beadványban szereplő modell lakossági törés incidencia értékeket használt, míg Stevenson és mtsai alacsonyabb értékekkel számolt. A beadványban az azonos korú lakossághoz képest háromszoros törési rizikójú, 70 éves nő esetén alapesetben a rizedronsav 577 font/QALY eredményt adott. Stevenson és mtsai értékelésében törésen átesett, Tsc -2,5 nők esetén a rizedronsav költség-hatékonysági rátája 15 000 font/QALY, a különbség a modellben alkalmazott az alacsonyabb törés incidenciából adódik.

Raloxifenre vonatkozóan a beadványban különböző életkorban és különböző vertebrealis törési rizikó mellett végezték el a számításokat. Alapesetben 67 éves korban 1, 1,5 és 3 vertebrealis törési relatív rizikóval, 70 éves korban 1,2 vertebrealis törési rizikóval számoltak a lakossághoz képest. Megelőző törés esetén kétszeres értékeket feltételeztek. A raloxifen terápia hatásosságát azonosnak vették törés nélküli és törésen már átesett betegeknél. Törésen átesett betegeknél hasonló értékkel számolt Stevenson és mtsai modellje is, de a törés nélkülieken jelentős volt az eltérés, azonban míg a beadványban csak az invazív emlőrákra vonatkozó

hatást vették figyelembe, Stevenson és mtsai modellje az összes emlőrák esetet értékelték. Az alendronsavnál és rizedronsavnál leírtakhoz hasonlóan a beadványban szereplő modellekhez képest alacsonyabb költséggel számoltak, mert alacsonyabb arányú ápolási otthonba kerülést becsültek. Töréssel összefüggő életminőségre vonatkozóan hasonló értékekkel számoltak, de Stevenson és mtsai az emlőrák esetén alacsonyabb szorzót alkalmaztak. Ugyancsak alacsonyabb törés incidenciával számoltak, mint a beadványban szereplő modellben. A beadványban 70 éves nő, 1,2 vertebrális törés RR esetén a raloxifen 29 713 font/QALY, 2,4 RR esetén 23 671 font/QALY eredményt adott, Stevenson és mtsai értékelése magasabb értékeket eredményezett, a különbség a kisebb törés és emlőrák incidenciából adódott elsősorban.

Stevenson és mtsai eredményei alapján a költség/QALY drámaian csökken az életkorral. A súlyos osteoporosisos nők rizikóit feltételezve az osteoporosis határértéknél a költség/QALY egyik vizsgált terápia esetén sem volt 35 000 font alatt 50 éves korban. Hatvan éves korban a raloxifen költség-hatékonysága 26 000 font/QALY ha azt feltételezték, hogy nem csökkenti a csípőtörések rizikóját, de az eredményeket jelentősen befolyásolja a raloxifen emlődaganatra kifejtett hatása. Az egyéb terápiák költség-hatékonysága mind 35 000 font/QALY felett voltak. Hetven éves életkorban a három vizsgált biszfoszfonát (alendronsav, etidronsav, rizedronsav) költség/QALY értéke jelentősen csökkent (10 000, 28 000 illetve 15 000 font/QALY), a raloxifen (csípőtörés rizikó csökkentés nélkül) 24 000 font/QALY. Nyolcvan éves korban az alendronsav és a rizedronsav domináns stratégia a terápia nélküli stratégiával szemben, a raloxifen 28 000 font/QALY. A teriparatid költség-hatékonysága 80 éves korban (3500 fontos éves gyógyszerköltséggel számolva) 31 000 font/QALY. Törés nélküli osteoporosisos nőknél 70 éves korban a három vizsgált biszfoszfonát költség-hatékonysága 34 000 – 41 000 font/QALY közötti volt, a raloxifen 23 000 font/QALY. Az elemzéseket elvégezték úgy is, hogy kétszeres törési rizikót feltételeztek mindegyik törési helyen. Ebben az esetben az alendronsav és a rizedronsav költség-hatékonysága 30 000 font/QALY alatt volt minden életkorban, a raloxifen is hasonló eredményt adott, a teriparatid 80 éves életkorban 31 000 font/QALY volt. Feltételezték, hogy a törésen már átesett Osteoporosisos nők esetén hasonló eredményeket kapnak, mint a törési rizikó megduplázásával.

## **Ibandronsav**

Az ibandronsav két egészség-gazdaságtani tanulmányban szerepel.<sup>90 40</sup> Jansen és mtsai az alendronsav terápia költség-hatékonyságát vizsgálták vertebrealis töréssel átesett osteoporosisos nőknél és az alendronsav költség-hatékonyságát ibandronsavval összehasonlítva. Ötven éves korban költség-hatékony kezelésnek bizonyult az alendronsav és egészség-gazdaságtani szempontból domináns stratégiának 60 éves és afeletti életkorban az Egyesült Királyságban és Hollandiában is.<sup>40</sup> Tosteson és mtsai a nincs terápia, alendronsav, rizedronsav, ibandronsav és teriparatid terápiaikat hasonlították össze négyféle rizikócsoportban.<sup>90</sup> Az ibandronsav és a teriparatid kezelés rosszabb költség-hatékonysági eredményt adott mindegyik rizikócsoportban, mint a többi terápia.

### Zoledronsav

Zoledronsavra vonatkozóan nem találtunk nemzetközi tanulmányt.

A nemzetközi elemzések eredményeit táblázatban foglaljuk össze. (23. Táblázat)

### 23. Táblázat A postmenopausás osteoporosis terápiaik egészség-gazdaságtani értékelésének eredményei

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag	Terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
1	Hiligman és mtsai, 2009 <sup>(36)</sup>	Stroncium-ranelát vs. nincs terápia	a) 70 éves nő, Tsc<-2,5 b) 75 éves nő, Tsc<-2,5 c) 80 éves nő, Tsc<-2,5 d) 70 éves nő, vertebrealis törése volt e) 75 éves nő, vertebrealis törése volt f) 80 éves nő, vertebrealis törése volt	a) 15 096 euro/QALY b) 6 913 euro/QALY c) költség-megtakarítás d) 24 426 euro/QALY e) 9 698 euro/QALY f) költség-megtakarítás

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag	Terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
2	Börgstrom és mtsai, 2009 <sup>(12)</sup>	Stroncium-ranelát vs. nincs terápia	Egyesült Királyság 50-80 éves nők, alapeset (konzervatív) elemzés: a) Tsc=-2,5, nincs rizikófaktor b) Tsc=-2,5 és volt már OP törése c) Nem volt BMD mérése és volt már OP törése d) Tsc=-2,5 és szülői csípőtörés volt e) Nem volt BMD és szülői csípőtörés volt	a) 28,7-62,9 ezer font/QALY (70 éves korban <30 ezer font/QALY) b) 20,6-44,2 ezer font/QALY (65-75 éves korban <30 ezer font/QALY) c) 21,5-60,8 ezer font/QALY (≥65 éves korban <30 ezer font/QALY) d) 14,6-33,9 ezer font/QALY (≥65 éves korban <30 ezer font/QALY) e) 17,7-50,1 ezer font/QALY (≥65 éves korban <30 ezer font/QALY)
3	Tosteson és mtsai, 2008 <sup>(90)</sup>	Alendronsav, rizedronsav, ibandronsav, teriparatid vs nincs terápia	a) 65 éves, alacsony BMD, volt OP törése b) 65 éves, alacsony BMD, nem volt OP törése c) 75 éves, alacsony BMD, volt törése d) 75 éves, alacsony BMD, nem volt törése	a) rizedronsav 22 068 \$/QALY, alendronsav 362 845 \$/QALY, a többi terápiához képest domináns b) rizedronsav 66 722 \$/QALY, a többi terápiához képest domináns c) rizedronsav költség-megtakarítás, a többi terápiához képest domináns d) 991 \$/QALY, a többi terápiához képest domináns
4	Jansen és mtsai, 2008 <sup>(40)</sup>	Alendronsav vs nincs terápia és Alendronsav vs ibandronsav	50-60-70-80 éves korban a) Osteoporosis (alendronsav) b) Osteoporosis és vertebralis törése volt (alendronsav) és c) Osteoporosis és vertebralis törése volt (alendronsav vs ibandronsav)	a) 5887 - 340 981 font/QALY b) domináns - 81 717 font/QALY c) domináns - 19 095 font/QALY

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag	Terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
5	Kanis és mtsai, 2008 <sup>(49)</sup>	Alendronsav vs nincs terápia	FRAX alapján	Major törési FRAX > 7% mellett minden kocsportban < 20 ezer font/QALY
6	Wasserfall et al., 2008 <sup>(92)</sup>	Rizedronsav vs nincs terápia	a) OP-a van és vertebralis törése volt, 5 korcsoport b) OP, ≥70 éves és 1 rizkófaktora van	a) és b) <45 000 euro/QALY
7	Kanis és mtsai, 2008 <sup>(47)</sup>	Alendronsav vs nincs terápia	50-80 évesek a) Tsc = -2,5, nem volt OP törése b) Tsc = -2,5, volt OP törése c) Nem volt BMD mérése és OP törése volt	a) költség-megtakarítás – 16,2 ezer font/QALY b) költség-megtakarítás – 6,7 ezer font/QALY c) költség-megtakarítás – 14,6 ezer font/QALY
8	Zethraeus és mtsai, 2008 <sup>(94)</sup>	Alendronsav vs nincs terápia	50-60-70-80 éves a) Tsc=-2,5 b) Tsc=-3,0 c) Tsc = -2,5 és vertebralis törése volt d) Tsc = -3,0 és vertebralis törése volt	a) 25 000 – 97 000 \$/QALY b) 11 000 – 65 000 \$/QALY c) 7000 – 36 000 \$/QALY d) költség-megtakarítás – 25 000 \$/QALY
9	Grima és mtsai, 2008 <sup>(30)</sup>	Rizedronsav (originális) vs alendronsav (generikus)	Alapesetben 1 éves teljes terápia, ≥65 éves, vertebralis törése volt vagy sem	3877 kanadai dollár/QALY
10	Stevenson M és mtsai, 2007 <sup>(86)</sup>	Stroncium-ranelát vs nincs terápia  Stroncium-ranelát vs alendronsav	Életkor 50-85 éves nők 5 éves korcsoportokban vizsgálva, különböző törési rizikófaktor és Tsc kombinációk esetén	20 000 font/QALY illetve 30 000 font/QALY határértékkel a stroncium-ranelát költséghatékony a viszonylag magas törési rizikójú nők esetén, de kevésbé költséghatékony, mint az alendronsav
11	Ström és mtsai, 2007 <sup>(87)</sup>	Alendronsav vs nincs terápia	9 európai országban, 55-88 évesek a) OP vertebralis törése volt b) OP, nem volt vertebralis törése	a) Költség-megtakarítás – 15 000 euro/QALY b) Költség-megtakarítás – 40 000 euro/QALY

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag	Terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
12	Börgstrom és mtsai, 2006 <sup>(10)</sup>	Stroncium-ranelát vs. nincs terápia	a) 69 éves nő, alacsony BMD és vertebrealis törése volt b) 77 éves nő, alacsony BMD c) ≥74 éves nő, Tsc<2,4 vagy >80 éves	a) 472 586 SEK/QALY b) 256 643 SEK/QALY c) költség-megtakarítás
13	Goeree és mtsai, 2006 <sup>(29)</sup>	Alendronsav, etidronsav, raloxifen, rizedronsav vs. nincs terápia	Alapeset: 65 éves OP nő, nem volt törése	Alendronsav: 32 760 kanadai dollár/QALY Etidronsav: 32 571 kanadai dollár/QALY Raloxifen: 49 279 kanadai dollár/QALY Rizedronsav: 78 275 kanadai dollár/QALY
14	Liu és mtsai, 2006 <sup>(53)</sup>	alendronsav, teriparatid v, 2 év teriparatid +5 év alendronsav vs. nincs terápia	Alapeset: 70 éves nő, Tsc -2,5, volt már vertebrealis törése Érzékenységi elemzés: 50, 60, 80 éves életkorú nők	Alapeset: - alendronsav: 11 600 \$/QALY - teriparatid+alendronsav vs alendronsav: 156 500 \$/QALY Érzékenységi vizsgálat: - alendronsav költségmegtakarítást eredményez Tsc -3,5 és -4,0 esetén 60, 70, 80 éves korban - teriparatid után alendronsav költséghatékonyság rosszabbodik 70 éves kortól felfelé
15	Borgstrom és mtsai <sup>9</sup>	Rizedronsav vs. nincs terápia	a) 70 éves nő, Tsc -2,5, vertebrealis törése volt b) 70 éves nő, Tsc -2,5, nem volt törése	a) Svédország 860, Finnország 19,532, Belgium 11,782, Spanyolország 32,515 euro/QALY. b) 21,148 - 80,100 euro/QALY
16	Pfister és mtsai, 2006 <sup>(66)</sup>	Calcitonin, raloxifen, biszfoszfonátok vs. nincs terápia	Alapeset: ≥65 éves, OP	Biszfoszfonátok: <100 000 \$/QALY Teriparatid: 100 000 - 200 000 \$/QALY

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag	Terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
17	Christensen és msai, 2005 <sup>(22)</sup>	Alendronsav vs nincs terápia	71 éves nők, az átlag populációnál 2x magasabb törési rizikóval	125 000 dán korona/QALY de költség-megtakarítást eredményez ha - 5 éves a terápia - a 4x-es törési rizikójúaknál - ha feltételezik hogy abbahagyás után még 3 évig hatásos a kezelés - ha nagyobb arányban volt szövődményes a csípőtörés - ha 77 éves kor után kezdték a kezelést
18	Kanis és mtsai, 2005 <sup>(46)</sup>	Raloxifen vs nincs terápia	50-60-70-80 éves, OP a) nem volt vertebralis törése b) volt vertebralis törése	a) 18 000 – 21 000 angol font/QALY b) 10 000 -24 000 angol font/QALY
19	Borgstrom és mtsai, 2004 <sup>(8)</sup>	Raloxifen vs nincs terápia	60-70-80 éves, 2x-es vertebralis törési rizikó	28 000 -40 000 euro/QALY
20	Brecht és mtsai, 2004 <sup>(16)</sup>	Alendronsav, rizedronsav, raloxifen vs nincs terápia	Alapeset: 70 éves, alacsony BMD, volt vertebralis törése	Alendronsav: 41 302 euro/QALY Rizedronsav: 32 092 euro/QALY Raloxifen: 1 247 119 euro/QALY
21	Brecht és mtsai <sup>15</sup>	Rizedronsav vs nincs terápia	70 éves postmenopausás OP nő	35 669 euro/QALY
22	Johnell és mtsai, 2003 <sup>(41)</sup>	Alendronsav vs nincs terápia	a) 65 éves OP, vertebralis törése volt b) 71 éves, OP, vertebralis törése volt c) 77 éves, OP, vertebralis törése volt	a) 173 000 svéd korona/QALY b) 76 000 svéd korona/QALY c) 52 000 svéd korona/QALY
23	Borgstrom és mtsai, 2003 <sup>(7)</sup>	Rizedronsav vs nincs terápia	OP a) nem volt vertebralis törése b) volt vertebralis törése-	a) 277 209 svéd korona/QALY b) 16 877 svéd korona/QALY

## Magyarországi egészség-gazdaságtani tanulmányok

Magyarországi postmenopausás osteoporosis költség-hatékonysági tanulmányt Kósa és mtsai közöltek.<sup>50</sup> A Sheffieldi Egyetem Osteoporosis Modelljén alapuló modellezéssel vizsgálták 15 éves időtávon, 65 éves betegeknél kezdett, 5 éves osteoporosis terápiák költség-hatékonyságát. A modellt a zoledronsav és más biszfoszfonátok (alendronsav, ibandronsav, rizedronsav) postmenopausás osteoporosisos nők (Tsc <-2,5) kezelésének költség-hatékonyságának elemzésére fejlesztették ki. A költségeket biztosítói szemszögből vizsgálták. A terápiák törési rizikót csökkentő hatását klinikai vizsgálatok alapján vették figyelembe, de az alkalmazott terápiás relatív törési rizikó hatás tartalmazza a nem megfelelő beteg-együttműködésből (non-compliance) adódó hatásosság veszteséget is, ennek részleteit azonban nem közölték. (24. Táblázat) Elemzésükben generikus alendronsavval összehasonlítva a zoledronsav növekményi költség-hatékonysága 1 343 344 Ft/QALY volt alapesetben és domináns stratégiának bizonyult az ibandronsavval és a rizedronsavval szemben.

#### 24. Táblázat Kósa és mtsai elemzésében alkalmazott törési relatív kockázat csökkenések különböző terápiák esetén

Gyógyszer	Combnyak	Csigolya	Csukló	Felkar
Zoledronsav	0,59 (0,42-0,83)	0,3 (0,24-0,38)	0,81 (0,62-1,06)	0,58 (0,39-0,85)
Alendronsav	0,62	0,56	0,81	0,81
Rizedronsav	0,74	0,61	0,76	0,76
Ibandronsav	0,74	0,61	1,0*	1,0*

\*nem találtak hatásossági adatot

Forrás:<sup>50</sup>

### 6.3 Következtetések

Stroncium-ranelát költség-hatékonysági elemzések Svédországból, Belgiumból és az Egyesült Királyságból állnak rendelkezésre. Placebo terápiához képest ezekben az országokban a stroncium-ranelát kezelés költség-hatékony meghatározott életkor és törési rizikó fennállása esetén, illetve idős életkorban ( $\geq 74$  év) költség-megtakarítást is eredményezhet. Az Egyesült Királyságban alendronsav kezeléshez képest is elvégezték az elemzést, amelyben az alendronsav költség-hatékonysága kedvezőbbnek bizonyult.

Magyarországi elemzés nem áll rendelkezésre stroncium-ranelátra vonatkozóan.



A többi vizsgált osteoporosis gyógyszer (alendronsav, ibandronsav, raloxifen, rizedronsav) költség-hatékonysága nemzetközi adatok alapján a költség-megtakarítás és szokásos költség-hatékonysági határérték feletti összegek között mozog attól függően, mely célcsoporton, milyen feltételek mellett, melyik országban vizsgálták. Az Egyesült Királyságban az alendronsav minden korcsoportban költség-hatékonynak bizonyult, ha a major osteoporotikus 10 éves törési rizikó 7%-nál nagyobb volt FRAX alapján.

Zoledronsav kezelés osteoporosisban történő alkalmazására nem találtunk nemzetközi publikációt. Egy hazai elemzés vizsgálta a zoledronsav költség-hatékonyságát, a növekményi költség-hatékonysági ráta 1 343 344 Ft/QALY a generikus alendronsavhoz képest, 65 éves postmenopausás osteoporosisos nőknél 5 éves terápia esetén és domináns stratégiának bizonyult ibandronsavval és rizedronsavval szemben.

## **7 A stroncium-ranelát költséghatékonyságnak modellezése idős korú postmenopausas osteoporosisos betegeken (Brodszky Valentin)**

### **7.1 Célkitűzés**

Elemzésünk célja, hogy megvizsgáljuk a stroncium-ranelát költséghatékonyságát különböző súlyosságú osteoporózisban. Költséghatékonysági szempontból osteoporosisban a generikus biszfoszfonátok megjelenése óta általánosan ezek a gyógyszerek tekinthetők domináns stratégiának az alacsony gyógyszerár miatt (23. Táblázat). Korábbi elemzések eredményei következetesen azt mutatják, hogy a költséghatékonyság annál kedvezőbb, minél magasabb a vizsgált populációban a törés kockázata<sup>86</sup>. Ezért elemzésünkben a magas kockázatú betegcsoportokat vizsgáljuk, ahol csípőtörést megelőző hatás vonakozásában, a generikus formában is hozzáférhető rizedronsavon kívül, csak a stroncium-ranelát hatásosságára van klinikai bizonyíték.

Elemzésünk a 74 éves kor feletti postmenopauzás osteoporózisos (T-score < -2,5) nők populációjára irányul. Ebben a betegcsoportban a FRAX alapján meghatározott, különböző kockázatú csoportokban értékeljük a költség-hatékonyságot.

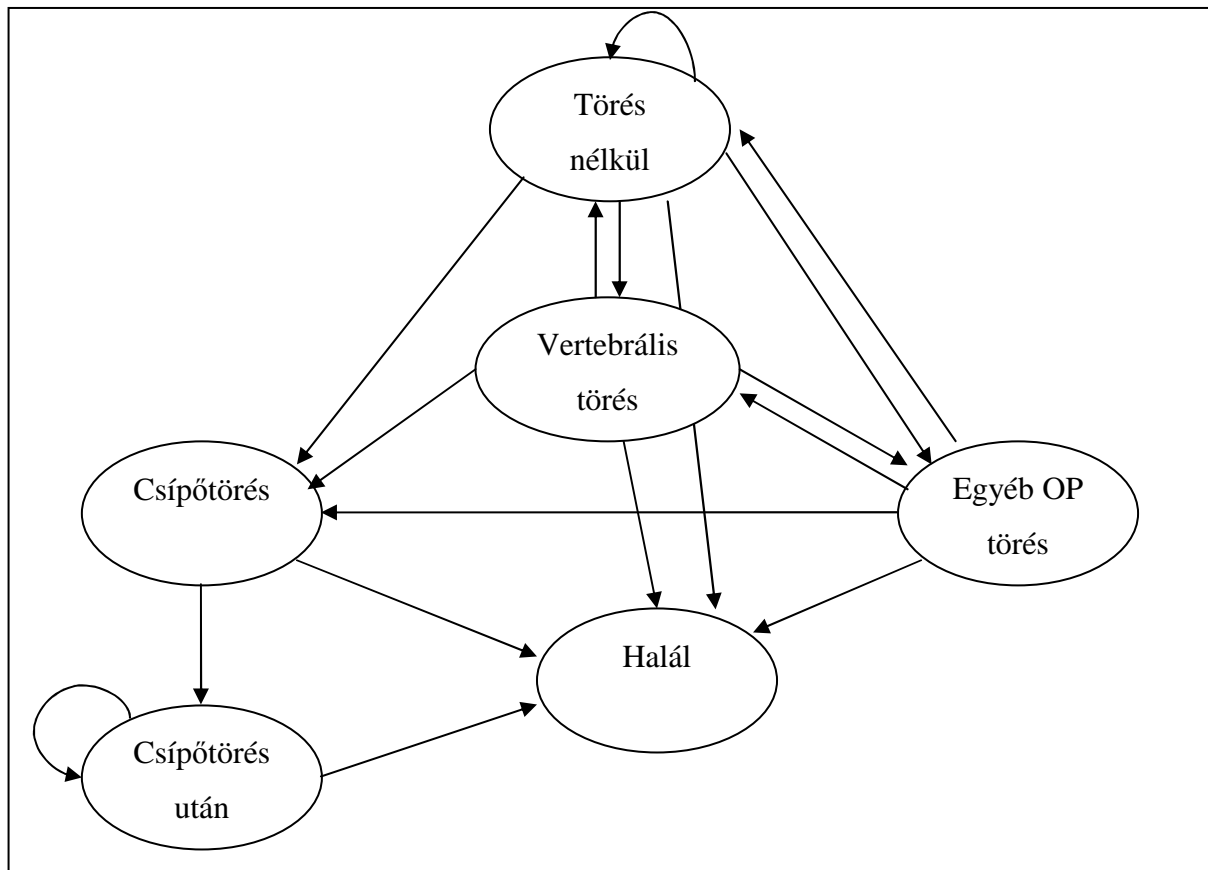
### **7.2 Módszer**

#### **7.2.1 A modell felépítése**

A stroncium-ranelát költség-hatékonyságának értékelésére Markov-modellt használtunk. Ez a típusú értékelés gyakori az OP betegséghez kapcsolódó egészség-gazdaságtani elemzésekben. Egy már korábban publikált modell módosított változatát alkalmazzuk, magyarországi adatok felhasználásával<sup>10, 12</sup>. Mivel elemzésünket olyan populációban végezzük (>74 éves nőbetegek, Tsc<-2,5), ahol csak a stroncium-ranelátnak van hatásossági bizonyítéka, ezért komparátornak azt az esetet választjuk, amikor a beteg nem kap OP kezelést.

A modellben 6 egyedi egészségi állapotot különböztetünk meg (12. ábra), amelyek között éves ciklusokban mozognak a betegek. Kezdetben minden beteg a törés nélküli állapotban van. Ezután három féle törést különböztetünk meg elemzésünkben. A csípőtörést, a klinikai vertebrális illetve az egyéb (alkar, humerus) porotikus töréseket. Azért élünk ezzel az egyszerűsítéssel, mert a csípőtörések ellátásának költsége jelentősen magasabb, mint a többi törésnek, és a kapcsolódó halálozás is nagyobb. A csípőtörés állapotban a betegek csak egy ciklust tölthetnek, innen a csípőtörés utáni állapotba kerülnek. Ezzel a megoldással modellezhető a csípőtörés után még évekig fennálló egészségkárosodás és fokozott halálozási kockázat. A csípőtörés után a betegek már nem kerülhetnek az „egyéb törés” állapotba. Erre az egyszerűsítésre szükség van ahhoz, hogy a csípőtörés utáni állapotot megfelelően modellezni tudjuk. Így azok az esetek nem kerülnek figyelembe vételre, amikor csípőtörés után a betegnek egyéb porotikus törése is lesz (beleértve az újabb csípőtörést is), de ennek hatása nem jelentős a csípőtörés utáni állapothoz mérten. Az egyéb törés állapotban szintén csak egy ciklust tölthetnek a betegek, azonban innen visszakerülnek a törés nélküli állapotba, azaz egyéb törések esetén nem számolunk hosszú távú életminőség- és költség következményekkel. A hatodik, abszorpciós állapot a halál állapota, ide bármelyik állapotból kerülhetnek a betegek.

12. ábra A modell állapotai és a lehetséges átmenetek



A növekményi költség-hatékonysági hányadost (ICER) a QALY, a megmentett életek és az elkerült csípőtörések eredmény végpontok alapján is kiszámoltuk:

$$ICER = \frac{\Delta \text{Költségek}}{\Delta \text{Haszon}} = \frac{\text{Költség}_{\text{stroncium}} - \text{Költség}_{\text{nincs kezelés}}}{\text{Haszon}_{\text{stroncium}} - \text{Haszon}_{\text{nincs kezelés}}} = \frac{\text{Költség}_{\text{stroncium}} - \text{Költség}_{\text{nincs kezelés}}}{\text{QALY}_{\text{stroncium}} - \text{QALY}_{\text{nincs kezelés}}}$$

### 7.2.2 A vizsgált populáció törési rizikója

A FRAX algoritmus alapján kiszámolható az egyén 10 éves törési rizikója jelentős osteoporotikus törésekre (un. major OP törés: csípő, klinikai csigolya, humerus, alkar törés) és a csípőtörésre külön. Magyarországon az Egyesült Királyságra vonatkozó FRAX algoritmus használatát javasolják. (4.3 fejezet)

Modell-számításainkhoz szükséges volt megtudni, hogy milyen azoknak a betegeknek a törési rizikója, akik megjelennek a magyarországi osteoporosis ellátásban.

Kérdőíves felmérést végeztünk 10 osteoporosis centrum bevonásával, 2009. január és június között (POPART vizsgálat, a részletes kutatási tervet lásd mellékletben 10.13). Felmértük a rutinszerű ellátás keretében megjelenő nőbetegek törési rizikóit és a femoralis Tsc figyelembe vételével kiszámoltuk a 10 éves abszolút törési rizikójukat FRAX alapján. (POPART „A” betegcsoport, n=1077) Külön csoportként vizsgáltunk olyan betegeket, akik a jelen finanszírozási feltételek mellett stroncium-ranelát terápiát kezdenek a szakorvos javaslatára a vizit során. (POPART „B” betegcsoport, n=225) A betegcsoportok főbb eredményeit a 25. Táblázat ismerteti. A modellben ezen eredmények alapján számoltunk különböző kockázatú (pl. csípőtörés FRAX >5% ill. >10%) betegcsoportok átlagos törési rizikójával.

**25. Táblázat Magyarországi multicentrikus OP beteg felmérés (POPART vizsgálat) törési rizikó eredményei.**

	POPART „A” betegcsoport		POPART „B” betegcsoport	
	Mean	SD	Mean	SD
Életkor (év)	68,3	8,1	69,5	8,9
Testsúly (kg)	67,0	12,0	64,9	11,5
Testmagasság (cm)	158,5	6,6	158,5	6,6
Lumbális Tsc	-2,67	1,11	-3,17	0,83
Femorális Tsc	-2,48	0,93	-2,69	0,87
Major OP törés* esélye 10 éven belül FRAX alapján, %	21,7	13,6	26,0	15,7
Csípőtörés esélye 10 éven belül FRAX alapján, %	9,0	11,0	12,6	15,3
Korábban porotikus törése volt, n (%)	557	52%	133	59%
Korábban csípőtörése volt, n (%)	58	5%	17	8%

\* Major OP törés: csípő, klinikai csigolya, humerus, alkar törés

A modellben ezen eredmények alapján számoltunk a különböző kockázatú (pl. csípőtörés FRAX >5% ill. >10%) betegcsoportok átlagos törési rizikójával.

A modellben tehát a POPART „A” betegcsoportot úgy tekintjük, hogy a hazai reumatológiai – osteoporosis rendelésen megjelenő betegekre jellemzőit tükrözi (10 centrumban történt mintavétel alapján) és ad információt a stroncium-ranelát költség-hatékonyságáról egy

általánosnak mondható, az OP ellátórendszerben megjelenő betegmintán. A POPART „B” pedig azt mutatja meg, mi jellemzi azokat a betegeket, akik a mai klinikai és finanszírozási gyakorlat mellett valószínűleg stroncium-ranelát terápiát kezdenek és az ő esetükben milyen a kezelés költség-hatékonysága.

### 7.2.3 Átmenet valószínűségek

A csípőtörés és az egyéb törés állapotba kerülés valószínűségét két tényező alapján határoztuk meg a modellben. Egyrészt figyelembe vettük a vizsgált populációra jellemző tíz éves csípőtörés kockázatot (7.2.2) a FRAX alapján<sup>49</sup>. Másrészt ezt a törési kockázatot módosítottuk a stroncium-ranelát klinikai vizsgálatok meta-analízise alapján a placebohoz viszonyított relatív kockázatsökkenéssel. Például stroncium-ranelát esetében a csípőtörés (cst) kockázata:

$$P_{cst} = FRAX_{cst} \times RR_{cst}$$

Kezelés nélkül:

$$P_{cst} = FRAX_{cst}$$

Csípőtörés elkerülésének relatív kockázata 5 éves kezelésnél 0,57 (95% KI 0,33-0,97), még 3 éves időtávon 0,64 (95% KI 0,412-0,997)<sup>71, 74</sup>.

A FRAX 10 éves időtávra adja meg a törés valószínűségét (p). A modellben 1 éves ciklusokkal számoltunk. A 10 éves kockázat alapján a következő módon számoltuk az éves kockázatot:

$$p_{1év} = 1 - (1 - p_{10év})^{\frac{1}{10}}$$

A különböző kockázatú betegcsoportok átlagos FRAX értékeit keresztmetszeti vizsgálatunk alapján becsültük meg. A keresztmetszeti vizsgálat (POPART felmérés) leírását a 10.13 Mellékletben közöljük.

Megvizsgáltuk, hogy a POPART „A” és a POPART „B” betegcsoportban a 74 évnél idősebb betegek között:

- hány betegnek magasabb mint 0, 5, 10, 15, 20 ill 25% a tíz éves csípőtörési rizikó értéke FRAX alapján
- ezek a betegek a teljes POPART „A” illetve „B” betegcsoport hány %-át jelentik
- milyen az átlagos csípőtörési illetve major osteoporosisos törési rizikójuk FRAX alapján.

Az eredményeket a következő táblázatban mutatjuk be. (26. Táblázat)

**26. Táblázat A modellben vizsgált 74 év feletti különböző kockázatú betegcsoportok FRAX rizikóbeosztása és a csoportokra jellemző átlagos rizikó értékek külön a POPART A és B vizsgálatokban**

Vizsgált populáció beválogatási feltételek	POPART A betegcsoport			POPART B betegcsoport		
	Betegszám (% a teljes POPART A betegcsoportban)	Csípőtörés rizikó FRAX, átlag (SD)	Major OP törés* rizikó FRAX	Betegszám (% a teljes POPART B betegcsoportban)	Csípőtörés rizikó FRAX, átlag (SD)	Major OP törés* rizikó FRAX, átlag (SD)
>74 éves, a csípőtörés kockázata FRAX alapján						
≥0	310 (28,8)	13,9 (14,2)	27,0 (14,8)	73 (32,6)	23,5 (19,9)	36,4 (17,6)
>5	194 (18,0)	17,3 (14,5)	31,3 (14,1)	53 (23,7)	25,0 (19,9)	38,0 (17,1)
>10	96 (8,9)	25,5 (16,0)	39,7 (14,1)	39 (17,4)	30,7 (20,3)	43,5 (16,7)
>15	66 (6,1)	31,7 (15,7)	45,1 (13,9)	27 (12,1)	39,1 (19,0)	50,9 (15,0)
>20	45 (4,2)	38,8 (14,4)	51,0 (12,8)	22 (9,8)	44,1 (17,5)	55,0 (13,4)
>25	41 (3,8)	40,4 (13,9)	52,2 (12,8)	21 (9,4)	45,1 (17,3)	55,6 (13,3)

\* Major OP törés: csípő, klinikai csigolya, humerus, alkar törés

A POPART „A” betegcsoportban 310 (28,8%), a POPART „B” betegcsoportban 73 (32,6%) beteg volt idősebb mint 74 éves, azaz mindkét betegcsoportban megközelítőleg a betegek egyharmada tartozott ebbe a korosztályba. Közülük 96 betegnek illetve 39 betegnek volt

magasabb, mint 10% a csípőtörési rizikója FRAX alapján, ami a teljes POPART „A” ill. „B” betegcsoport 8,9% ill. 17,4%-ának felel meg (ami a 74 évnél idősebbek között pedig 31% ill 53%-nak felel meg).

A csoportokra jellemző átlagos csípőtörési rizikó FRAX értékeket vettük figyelembe a modellben (pl. lásd a fenti táblázatban: idősebb mint 74 éves és csípőtörés FRAX >10% esetén 25,5% tíz éves csípőtörés kockázattal számoltunk a POPART „A”, illetve 30,7% a POPART „B” alapján.)

#### 7.2.4 Halálozás gyakorisága

A modellben figyelembe vettük a halálozást is. Egyrészt a modellben követett betegek a koruknak és a nemüknek megfelelő halálozási kockázattal bírtak, a magyar populációs adatok alapján.

Másrészt figyelembe vettük azt is, hogy a csípőtörés időskorban jelentősen megnöveli a halálozás kockázatát. Ezért a modellben a csípőtörés és a csípőtörés utáni (összesen 5 évig) állapotban emelkedett halálozási kockázattal számoltunk, magyarországi OEP adatok elemzése alapján<sup>77</sup>.

#### 27. Táblázat A csípőtörés utáni években a halálozás valószínűsége korcsoportonként

Korcsoportok	Betegszám	Halálozás valószínűsége az 1. évben (meghaltak száma)	Halálozás éves valószínűsége a csípőtörés utáni 2-5. években (meghaltak száma összesen a 4 év alatt)
70-79	1548	0,262 (406)	0,124 (469)
80-89	1233	0,372 (458)	0,196 (451)
89-	347	0,574 (199)	0,293 (111)
Összesen	3783	0,307 (1 163)	0,139 (1 178)

Forrás: Sebestyén és mtsai.<sup>77</sup>



## 7.2.5 Törések költsége

### Csípőtörés költsége

A csípőtörések költségét a magyarországi OEP adatok elemzése alapján becsüljük a modellben. A csípőtörések különböző típusú ellátási költségének esetszámmal (5654) súlyozott átlaga<sup>76</sup> 712 633-946 438 Ft/beteg közé esik, a súlyosságtól és a szövődményekről függően. Mivel a modellben idős populációt követünk, ahol a munkából való kiesés költsége nem jelentkezik, ezért a táppénz értékével (27 954 Ft) csökkentettük a költségeket. Így az átlagos éves költség 684 680-918 484 Ft/beteg közé esik. Alap-esetben a modellben a középértékkel számoltunk: **801 582 Ft/beteg**.

### Klinikai vertebrális törés költsége

A vertebrális törések költségét a finanszírozó térítése alapján becsüljük. A vertebrális törés kórházi ellátásánál a „Gerincbetegségek aktív komplex reumatológiai ellátással” 08M410D HBCS kóddal számoltunk (súly: 1,18566). 146 000 Ft országos aktív alapdíjjal számolva ez 173 106 Ft/eset költséget jelent.

### Egyéb (alkar, felkar) OP törés

Az egyéb major OP törések költségét a publikált adatok hiányában a finanszírozó által térített összeg alapján számoltuk. Az alkar és felkar törés kezelése járó és fekvőbeteg ellátásban is történhet. A járóbeteg ellátás költsége 7 753 Ft-ra becsülhető (28. Táblázat). A fekvőbeteg ellátásban kezelt törések költségét a HBCS alapján becsültük. Az alkartörés súlyszáma 0,35619, a felkartörésé 0,45767. 146 000 Ft/súlyszám áron számolva a költségek rendre 52 004 és 66 820 Ft.

Alkar és felkar törések 20-25%-át látják el Magyarországon fekvőbetegként<sup>83</sup>. Ezért a költségbecslésnél 0,225-tel súlyoztuk a kórházi költségeket. Így az alkartörés költsége 17 709 Ft/eset, a felkar törésé pedig 21 043 Ft.

## 28. Táblázat Az alkar és felkar törés járóbeteg ellátásának költségbecslése

Kód és tevékenység	Pontszám	Költség Ft (1,46 Ft/pont áron)
31731 Alkar, kétirányú felvétel	817	1 193
83251 Felső végtagi gipsz, hosszú	1 824	2 663
83132 Gipszkötés átpólyázása	106	154
83200 Sínezés, kézen	192	280
83260 Rögzítés m.anyag gipsszel, kiegészít.	341	497
83800 Gipszkötés eltávolítása	71	104
83810 Rögzítő sín eltávolítása	38	55
11041 Vizsgálat	750	1 095
11301 Kontrollvizsgálat, konzílium	354	517
31731 Alkar, kétirányú felvétel (kontroll)	817	1 193
<b>Összesen</b>	<b>4 493</b>	<b>7 753</b>

### 7.2.6 Hasznosság

A modell egyes állapotaihoz tartozó hasznosság értékelésekor két szempontot vettünk figyelembe. A törés nélküli állapotban a magyarországi átlagos nemre és korcsoportra azonos populációra jellemző hasznosság értékekkel számoltunk (29. Táblázat)<sup>89</sup>. Csípőtöréseknél ismerünk magyarországi adatokat a hasznosságra<sup>76</sup>. A többi töréseknél relatív hasznosság csökkenéssel számoltuk a hasznosságot<sup>35, 37</sup>.

## 29. Táblázat Hasznosság értékek (EQ-5D) a modell különböző állapotaiban

Korcsoport (év)	Átlag populáció	Csípő-törés, 1 év, RR=0,797	Csípő-törés, 1,5 év, Mo.-i adatok	Csípő-törés utáni évek, RR=0,899	Egyéb OP törés, 1. év RR=0,94	Vertebrál is törés, 1. év RR=0,83*
75-84	0,634	0,505	0,451	0,569	0,596	0,456
85-	0,629	0,501	0,451	0,565	0,591	0,453

### **7.2.7 Diszkontráta, időtáv**

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelvének megfelelően 5%-os diszkontrátát használtunk, mind a költségek, mind az egészségnyereség vonatkozásában.<sup>1</sup> A modellben 20 évig követtük a betegeket.

### **7.2.8 Stroncium-ranelát kezelés a modellben**

Alap esetben a stroncium-ranelát kezelés időtartama 5 év volt. Azért ezt az időtávot választottuk alap esetnek, mivel erre az időtávra ismerünk RCT adatokat. Az ettől eltérő kezelési időtartamot az érzékenység vizsgálat során értékeltük.

A stroncium-ranelát kezelés abbahagyása után a terápiás hatás lineáris csökkenésével (vagyis a relatív kockázat növekedésével) számoltunk. Alap esetben azzal a feltételezéssel éltünk a modellben, hogy a hatás 3 év alatt szűnik meg.

A stroncium-kezelés költségét az aktuális bruttó fogyasztói ár alapján számoltuk. Az éves kezelés költsége így  $12 \times 9861 = 118\,332$  Ft.

### **7.2.9 Érzékenység vizsgálat**

Az érzékenység vizsgálat során a következő paraméterek változásának hatását vizsgáltuk:

Diszkontráta

Stroncium-ranelát kezelés hossza

Hatás fennmaradása a kezelés felfüggesztése után

Vizsgált időtáv

### 7.2.10 Probabilisztikus érzékenység vizsgálat

A modellben fellépő bizonytalanságot probabilisztikus érzékenység vizsgálat segítségével számszerűsítettük. A modell változóinak érzékenység-vizsgálat során feltételezett eloszlásait és az eloszlás paramétereit táblázatban foglaltuk össze (30. Táblázat). Béta eloszlást használtunk a hasznosság változóknál, normál eloszlást a költségek és a FRAX értékek esetében, még log-normál eloszlást a relatív kockázatoknál Briggs és munkatársai ajánlásnak megfelelően<sup>17</sup>.

### 30. Táblázat A modell érzékenység vizsgálatába bevont változók és azok eloszlása

Változó	Alap érték <sup>forrás</sup>	Eloszlás
FRAX csípőtörés	Kockázati csoporttól függ	normál, 0,85xAÉ – 1,15xAÉ
FRAX törés	Kockázati csoporttól függ	normál, 0,85xAÉ – 1,15xAÉ
Csípőtörés költsége	801 582 Ft <sup>78</sup>	normál, 684 680-918 484
Vertebrális törés költsége	173 104 Ft*	normál, 0,85xAÉ – 1,15xAÉ
Egyéb OP törés költsége	16 833 Ft*	normál, 0,85xAÉ – 1,15xAÉ
Stroncium-ranelát hatásossága, csípőtörés, RR, 5 év, >74 év	0,57 <sup>74</sup>	log-normál, 95% KI: 0,33-0,97
Stroncium-ranelát hatásossága, csípőtörés, RR, 3 év, >74 év	0,64 <sup>71</sup>	log-normál, 95% KI: 0,41-0,99
Stroncium-ranelát hatásossága, vertebrális törés, RR, 5 év	0,76 <sup>74</sup>	log-normál, 95% KI: 0,65-0,88
Stroncium-ranelát hatásossága, nem vertebrális törés, RR, 5 év	0,85 <sup>74</sup>	log-normál, 95% KI: 0,73-0,99
Hasznosság a csípőtörést követő egy évben	0,451 <sup>76</sup>	béta, alfa=94 béta=114
Relatív hasznosság a csípőtörés utáni években	0,898 <sup>35</sup>	béta, alfa=2007 béta=225
Relatív hasznosság vertebrális törés utáni évben	0,72 <sup>35</sup>	béta, alfa=169 béta=66
Hasznosság egyéb OP törés után	0,94 <sup>35</sup>	béta, alfa=326 béta=21
AÉ: a modellben használt alapérték; *: járóbeteg beavatkozások és HBCS alapján becsült értékek (7.2.5 fejezet)		

### 7.3 Eredmény: a stroncium-ranelát egészség-gazdaságtani elemzése

A modellben a törés kockázat értékét keresztmetszeti felmérésünknek a vizsgált populációra vonatkozó eredményei határozták meg. Vizsgálatunknak megfelelően a modellben követett betegek két csoportba sorolhatóak. A POPART A vizsgálatba bármely OP beteg beválogatásra kerülhetett, még a POPART B vizsgálatba a jelenlegi finanszírozási feltételek mellett stroncium-ranelát kezelést kezdő betegek kerültek (10.13 Melléklet). Mindkét csoportban megnéztük a stroncium-ranelát költség-hatékonyságát (31. Táblázat). A költség-hatékonyság értéke annál alacsonyabb, minél magasabban húztuk meg a beválogatási csípőtörési kockázatot.

Az általános OP populációban<sup>28</sup> (74 év feletti, az OP rendelésen megjelenő nőbetegek mintája alapján, POPART „A” betegcsoport) a költség-hatékonyság 2,7-8,0 mFt/QALY között változik, még a jelenleg klinikai-finanszírozási gyakorlat mellett stroncium-ranelát kezelést kezdő 74 év feletti nőbetegeknél (POPART „B” betegcsoport alapján) 2,4-4,7 mFt/QALY között

**31. Táblázat A stroncium-ranelát költség-hatékonysága különböző csípőtörés kockázatú 74 éven felüli OP betegek között\***

Beválogatási feltétel, >74 éves	Elkerült csípőtörések száma/1000 beteg	Megnyert életévek / beteg	QALY nyereség / beteg	ICER Ft/QALY
FRAX <sub>≥</sub> 0	30	0,11	0,06	8 060 855
FRAX>5	36	0,14	0,07	6 452 231
FRAX>10	50	0,20	0,10	4 339 005
FRAX>15	60	0,24	0,12	3 469 428
FRAX>20	69	0,29	0,15	2 818 319
FRAX>25	71	0,30	0,15	2 703 773

\* POPART A vizsgálat alapján

<sup>28</sup> POPART felmérésünk alapján

**32. Táblázat A stroncium-ranelát költség-hatékonysága különböző csípőtörés kockázatú, 74 éven felüli OP betegek között\*, akiknél másodvonalbeli kezelést kezdett a kezelőorvos**

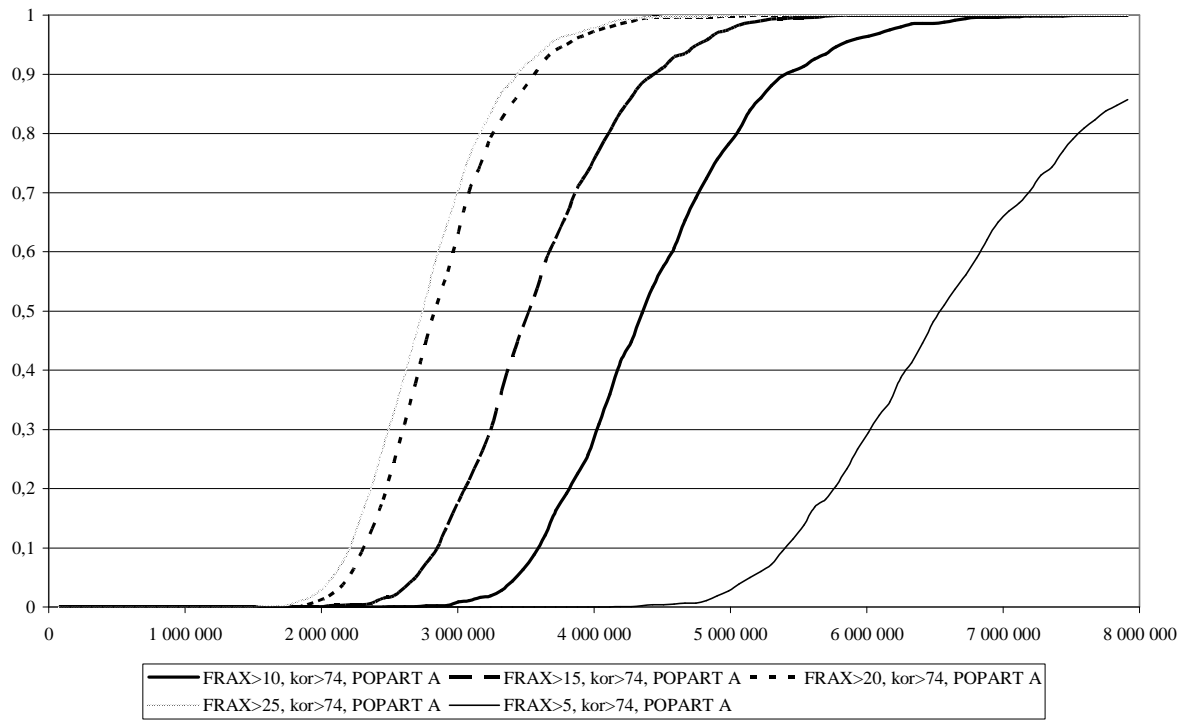
Beválogatási feltétel	Elkerült csípőtörések száma/1000 beteg	Megnyert életek / beteg	QALY nyereség / beteg	ICER Ft/QALY
FRAX $\geq$ 0	47	0,18	0,09	4 719 015
FRAX>5	50	0,19	0,10	4 428 693
FRAX>10	58	0,23	0,12	3 585 865
FRAX>15	70	0,29	0,15	2 796 104
FRAX>20	75	0,32	0,17	2 471 580
FRAX>25	77	0,33	0,17	2 415 569

\* POPART B vizsgálat alapján

A különböző finaszírozási küszöböknel a befogadás valószínűségét láthatjuk a lenti ábrákon (13. ábra és 14. ábra). Például a 10%-nál nagyobb csípőtörés kockázatú betegeknél<sup>29</sup> 5,8 mFt/QALY költségvetési korlátnál 95% a valószínűsége az elfogadható költséghatékonyságnak a POPART „A” betegcsoport eredményei alapján. Ugyanez az érték a stroncium-ranelát kezelést kezdő betegeknél (POPART B betegcsoport) 4,7 mFt/QALY.

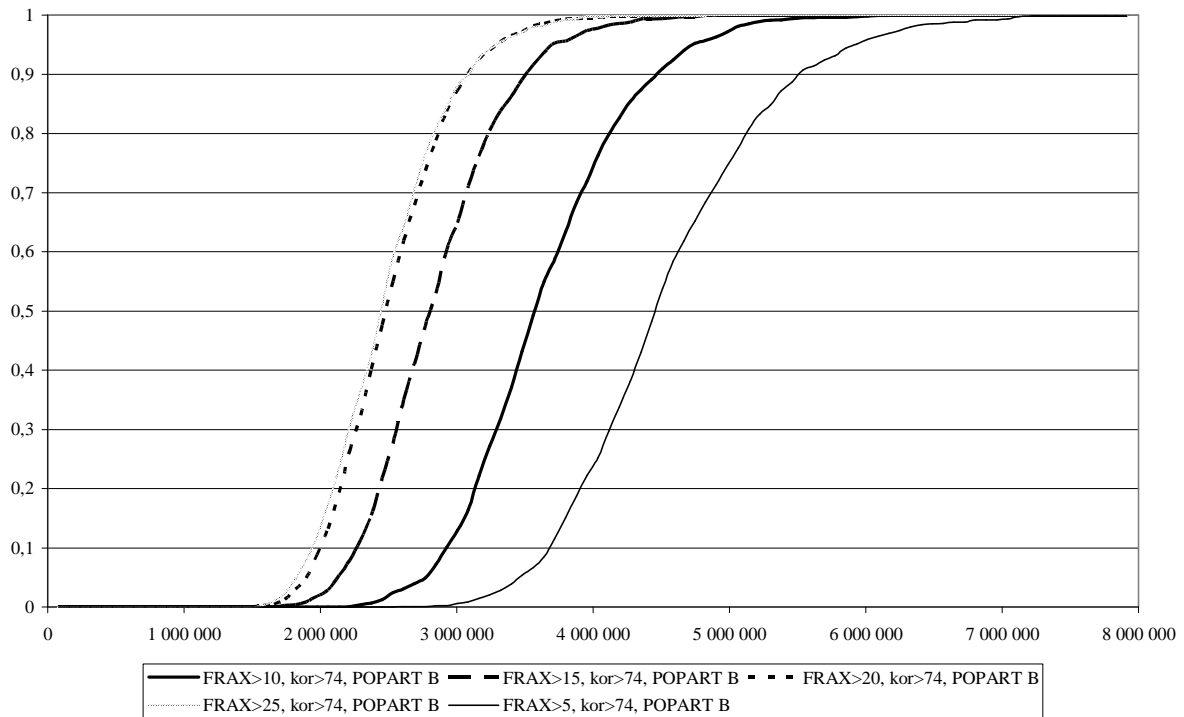
<sup>29</sup> A 10% FRAX rizikó példaként szerepel, ugyanez mondható el bármely rizikócsoportól.

**13. ábra Elfogadási görbe különböző csípőtörés kockázatú OP betegeknél (POPART A betegcsoport)**





**14. ábra Elfogadási görbe különböző csípőtörés kockázatú, stroncium-ranelát kezelést kezdő OP betegeknél (POPART B betegcsoport)**



Az ábra a finanszírozási döntések szempontjából nagyon fontos információt jelenít meg, nevezetesen az egyes ICER finanszírozási küszöb (Ft / QALY) értékekhez (vízszintes tengely) tartozó költség-hatékonysági valószínűségeket (függőleges tengely). Attól függően ugyanis, hogy a modell által figyelembe vett végpontok (pl. csípőtörés) és más tényezők (pl. FRAX értéke), az adott eloszláson belül milyen értéket vesznek fel, különböző ICER értékeket kapunk. A különböző szintű költségvetési korlátoknál az ICER eredmények más és más hányada kisebb, mint a korlát. Ahogy az ábrán haladunk balról-jobbra egyre nő a finanszírozási küszöb és nő annak a valószínűsége is, hogy a magasabb érték mellett születik a befogadási döntés. Az ábrán feltüntetett információkat a fejlett befogadáspolitikával rendelkező országok egy részében kiterjedten használják, hiszen ez nem csak azt mutatja meg, hogy az egyes terápiás lehetőségek esetén a finanszírozás tól-ig értékei milyen intervallumot fednek le, hanem azt is, hogy milyen az ICER és a költség-hatékonysági valószínűségek megoszlása.

Ebben az esetben látható, hogy a finanszírozó számára a döntési szituáció jó leírható, mind a költség-hatékonyság szintje, mind a döntési bizonytalanság elfogadható mértékű.

### 7.3.1 Érzékenység vizsgálat

Megvizsgáltuk, hogy a modell feltevéseinek megváltoztatása hogyan befolyásolja a költség-hatékonyságot (33. Táblázat). Az érzékenység vizsgálatot a 10%-os csípőtörés kockázatú betegek populációjával végeztük. Ezt az érzékenységi vizsgálatot valamennyi csípőtörés kockázatú csoport esetén el lehet végeni, ezt a 10%-os rizikójú csoportot példaként választottuk. A változások a többi FRAX rizikóval jellemezhető al-populáció esetében is hasonló irányú és mértékű változást eredményeznek. A feltevések változásának hatására a költség-hatékonyság a várakozásoknak megfelelően változott.

**33. Táblázat A stroncium-ranelát költség-hatékonysága az érzékenységi vizsgálat különböző feltevései mellett, a 10%-nál magasabb csípőtörési kockázatú 74 éven felüli betegek példájánál**

Az érzékenység vizsgálat különböző feltevései	Költség-hatékonyság Ft/QALY
FRAX csípő > 10	3 585 865
Jövőbeni egészségnyereség fontos, hasznok diszkontrátája 0%	2 392 024
Költségek és hasznok diszkontrátája is 0%	2 766 538
10 éves időtáv	4 738 024
A kezelés hatása a kezelés abbahagyása után közvetlenül megszűnik	4 105 870
A kezelés hatása a kezelés abbahagyása után 5 évig csökken	3 267 512
Kezelés időtartama 3 év	3 804 878
Évente a betegek 25%-a abbahagyja a kezelést	3 873 471

A jövőbeni egészségnyereség (hasznok) fontosságát a finanszírozó a diszkontráta<sup>30</sup> szintjének beállításával jelzi. Minél magasabb a jövőbeni hasznok (törés, halálozás elkerülése) fontossága/értéke annál alacsonyabb a diszkontráta. Jelen esetben az egyszerűség kedvéért a

---

<sup>30</sup> Meg kell jegyezni azt is hogy a prevenció és a terápia, az eltérő időtáv miatt más-más diszkontrátát igényel. Bővebben lásd: Gulácsi L., Rutten F., Koopmanschap M.A., Költségszámítás, 8. fejezet, in: Gulácsi L. (szerk) Egészség-gazdaságtan, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2005.

diszkontráta értékét 0-nak vettük. Arra nézve, hogy a kezelés hatása<sup>31</sup> a terápia abbahagyása után mennyi idővel<sup>32</sup> szűnik meg, megfelelő adatok hiányában feltételezéssel élhetünk, az itt felsoroltak az alapeseteket jelentik.

A kezelés (azaz egy bizonyos gyógyszeres terápia) hossza változó és a compliance mellett figyelembe veendő adherence<sup>33</sup> és persistence miatt igen nehezen megítélhető, a 3 év feltételezése ebben az esetben is egyféle alapesetnek tekinthető. Hasonló mondható el a terápiát évente elhagyó betegek számáról, a 25% is egy elméleti feltételezésnek tekinthető.

#### **7.4 Következtetések**

##### **Töréskockázat vs. költség-hatékonyság**

Eredményeink megfelelnek a korábban publikált nemzetközi eredményeknek. Minél súlyosabb, magasabb törési kockázattal rendelkező betegeknél értékeljük a költség-hatékonyságot, annál kisebb lesz az összeg, amivel egységnyi QALY megnyerhető. Még a legenyhébb FRAX rizikójú csoport (FRAX>5%) esetében is az egy QALY megnyeréséhez szükséges támogatási összeg kisebb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa, amely a WHO által ajánlott finanszírozási<sup>34</sup> küszöb. A csípőtörés kockázata és költséghatékonysági hányados közötti ellentétes kapcsolat azt is jelenti, hogy meghatározható egy kockázati határérték, ami fölött a költséghatékonysági arány a finanszírozási küszöb alatt van. A különböző költségvetési korlátokhoz tartozó kockázatokat táblázatban foglaltuk össze (34. Táblázat).

---

<sup>31</sup> Jelen esetben, egészség-gazdaságtani elemzésünk során, a hatáson egyértelműen kemény végpontot értünk, azaz törési rizikót, törést.

<sup>32</sup> A NICE szakemberei például azzal a feltételezéssel éltek, hogy 5 éves kezelés után a hatás 5 év alatt folyamatosan csökkenve szűnik meg.

<sup>33</sup> adherence – a beteg-együtműködés leírására használt általános fogalom, amely magában foglalja a compliance és a persistence fogalmakat is (adherence = pontos betartás); compliance – együttműködés; persistence – kitartás a terápia mellett, időben kifejezve (persistence = kitartás); Bővebben lásd: Koncz T. A beteg együttműködésének egészség-gazdaságtani jelentősége 12. fejezet, in: Gulácsi L. (szerk) Egészség-gazdaságtan, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2005.

<sup>34</sup> Finanszírozási küszöb: A gyógyszerek társadalombiztosítási/biztosítási döntéseinek meghozása során lényeges kérdés az, hogy az 1 megnyert QALY (vagy másképpen meghatározott egészségnyereség pl. elkerült törés) mennyibe kerül. A különböző országokban általában finanszírozási limiteket állítanak fel. Ez például az Egyesült Királyságban 20-30 ezer angol font /QALY, illetve a WHO ajánlása szerint 3-szoros GDP/fő. Hazánkban az egy főre eső GDP 2008-ban 15 542 US dollár volt (a sok dokumentumban megtalálható 19 300 US dollár érték a 2007-es adatok alapján készült előrejelzés volt amely nem teljesült). (Bővebben lásd: Gulácsi L. (szerk), 9.5.2. Költség-hatékonysági finanszírozási küszöb in: Egészség-gazdaságtan, MEDICINA Könyvkiadó RT. Budapest, 2005)

### 34. Táblázat A költség-hatékonyság és a FRAX kapcsolata különböző költségvetési korlátoknál

Finanszírozási küszöb az egy főre eső GDP alapján (Ft.)	Csípőtörés kockázata FRAX alapján, ami fölött a stroncium-ranelát kezelés költség-hatékonny
7 911 000 (3xGDP)	0,14
5 274 000 (2xGDP)	0,21
2 637 000 (1xGDP)	0,41

#### Terápián maradás

Várakozásunknak megfelelően, a terápia abbahagyása amellelt, hogy növeli a bekövetkező csípőtörések számát rontja a költség-hatékonyságot. Vagyis a lemorzsolódással „megtakarított” gyógyszerköltség kisebb arányú, mint az elvesztett QALY.

A 74 év fölötti populációban, bármely vizsgált FRAX törési rizikó határ felett a stroncium-ranelát költség-hatékonysága kedvező. Ugyanakkor ebben a korcsoportban közvetlenül, a rizedronsav-on kívül, más osteoporosis szer klinikai hatásosságának nincs randomizált klinikai vizsgálaton alapuló tudományos bizonyítéka.

Ezért egészség-gazdaságtani szempontból ebben a korcsoportban a stroncium-ranelátot abban esetben célszerű adni, ha a rizedronsav alkalmazása valami ok miatt nem jön szóba. Mivel a stroncium-ranelát ebben az esetben az egyetlen tudományos bizonyítékokkal alátámasztott lehetőség a csípőtörés prevenciójára abban a korcsoportban, ahol ez a legnagyobb számban előfordul, célszerűnek látszik a támogatás 90%-ra történő emelése. Az elégtelen compliance, azaz a lemorzsolódás rontja a költség-hatékonyságot. A jelenlegi 70%-os támogatás mellett feltehetően a betegek jelentős része lemorzsolódik a kezelésről, illetve el sem kezdi azt, a magas önrész miatt. Ezért érdemes megfontolni a támogatási kulcs megemelését 90%-ra, hogy több betegnek elérhetővé váljon a stroncium-ranelát kezelés amellelt, hogy javul a költség-hatékonyság.

## **8 A stroncium-ranelát társadalombiztosítási támogatásának változása: a költségvetési hatás elemzése (Brodszky Valentin, Gulácsi László)**

A költségvetési hatás értékelésekor arra törekedtünk, hogy meghatározzuk azt a maximális betegszámot, amelyet javaslataink érintenek.

A számításaink során a 74 évnél idősebb betegek számának és a költségvetési hatásnak a becslését kétféle módon végezzük el:

1.) OP gondozásban megjelenő betegek: A szakorvost rendszeresen fekereső OP betegek száma megközelítőleg 200 000 főre tehető Héjj OEP adatbázis elemzése alapján. Közöttük a 74 év felettek száma megközelítőleg 60 000, ami 30%-nak felel meg.<sup>31</sup> POPART keresztmetszeti vizsgálatunkban (lásd 10.13 Melléklet) az osteoporosis rendelésen megjelenő nőbetegek között a 74 évnél idősebbek aránya 28,8% volt, azaz a résztvevő 10 centrumban az országos adatokhoz hasonló arányban jelentek meg 74 év feletti nőbetegek. Ezért a keresztmetszeti felmérés csípőtörés FRAX adatait vetítettük az országos OP gondozásban megjelent betegszámra (milyen arányban oszlanak meg a 74 év feletti betegek a teljes mintában, ha csípőtörés FRAX alapján csoportosítjuk őket FRAX csípő  $\geq 0$ ,  $>5$ ,  $>10$ ,  $>15$ ,  $>20$ ,  $>25$  határértékekkel). Az eredményeket a 35. Táblázatban ismertetjük

2.) Háziorvosnál nyilvántartott OP betegek: A háziorvosok 2007-ben 95 116 nőbeteget jelentettek a 74 évnél idősebb korosztályban osteoporosis diagnózissal (BNO: M80-M85) a Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint (<http://www.ksh.hu>, lásd 3. Táblázat). POPART keresztmetszeti felmérésünkben (lásd 10.13 Melléklet) megvizsgáltuk az osteoporosis rendelésen megjelenő, 74 évnél idősebb OP betegek között a betegek megoszlását csípőtörés FRAX alapján (csípőtörés FRAX értéke  $\geq 0$ ,  $>5$ ,  $>10$ ,  $>15$ ,  $>20$ ,  $>25$  határértékekkel) és ezeket az arányokat alkalmaztuk a 95 116 fős háziorvosi mintán. Az eredményeket a 36. Táblázatban mutatjuk be.

**35. Táblázat A különböző törés-kockázatú, 74 évnél idősebb betegek számának becslése és a költségvetési hatás lehetséges maximuma, ha mindegyik beteg stroncium-ranelát terápiát kezd**

<b>Beválogatási feltétel, &gt;74 év, csípőtörés FRAX</b>	<b>Rész-aránya a teljes POPART „A” mintában</b>	<b>Populációs becslés 200 000 kezelt OP beteg alapján<sup>31</sup></b>	<b>Költségvetési hatás maximum 200 000 OP beteg alapján (90%)*</b>	<b>Növekményi költségvetési hatás maximum 200 000 OP beteg alapján (90%-70%)**</b>
<b>FRAX<math>\geq</math>0</b>	28,8%	57 600	6 134 330 880	1 363 184 640
<b>FRAX&gt;5</b>	18%	36 000	3 833 956 800	1 363 184 640
<b>FRAX&gt;10</b>	8,9%	17 800	1 895 678 640	851 990 400
<b>FRAX&gt;15</b>	6,1%	12 200	1 299 285 360	421 261 920
<b>FRAX&gt;20</b>	4,2%	8 400	894 589 920	288 730 080
<b>FRAX&gt;25</b>	3,8%	7 600	809 390 880	198 797 760

\* Az OEP által kifizetett (javasolt) 90%-os támogatás összértéke, Ft

\*\* Az OEP által kifizetett (javasolt) 90%-os támogatás értékéből levonva a jelenlegi 70%-os támogatás értéke, Ft

**36. Táblázat A különböző törés-kockázatú, >74 éves betegek számának becslése és a költségvetési hatás lehetséges maximuma, a háziorvosok által lejelentett OP nőbetegek száma alapján, ha mindegyik beteg bekerül az OP gondozásba és stroncium-ranelát terápiát kezd**

Beválogatási feltétel, csípőtörés FRAX	Rész-arány a POPART „A” mintában a 74 év feletti betegek között	Populációs becslés 95 116 >74 éves OP nőbeteg alapján***	Költségvetési hatás maximum (90%)*	Növekményi költségvetési hatás maximum (90%-70%)**
<b>FRAX≥0</b>	100%	95 116	10 129 739 861	2 251 053 302
<b>FRAX&gt;5</b>	62,6%	59 543	6 341 217 153	1 409 159 367
<b>FRAX&gt;10</b>	31,0%	29 486	3 140 219 357	697 826 524
<b>FRAX&gt;15</b>	21,3%	20 260	2 157 634 590	479 474 353
<b>FRAX&gt;20</b>	14,5%	13 792	1 468 812 280	326 402 729
<b>FRAX&gt;25</b>	13,2%	12 555	1 337 125 662	297 139 036

\* Az OEP által kifizetett (javasolt) 90%-os támogatás összértéke

\*\* Az OEP által kifizetett (javasolt) 90%-os támogatás értékéből levonva a jelenlegi 70%-os támogatás értéke

\*\*\* Háziorvosnál OP diagnózissal jelentett, 74 évnél idősebb nőbetegek száma 2007-ben 95 116 volt.

Az egyik esetben tehát 57 600 olyan beteggel számoltunk, aki 74 évnél idősebb és megjelenik az OP gondozásban, másik esetben a háziorvosi jelentések adatait vettük figyelembe és 95 116, 74 évnél idősebb OP beteggel számoltunk, ők azonban nem mind jelennek meg az OP szakellátásban.

Az 57 600 beteg vélhetően egy felülbecslés, mert Héjj az OEP adatbázis elemzés során az OP gondozásban megjelenők közé bevonta az osteodenzitometriás mérésen megjelenőket is, és ezek a betegek nem feltétlenül kerülnek mindannyian OP gondozásra, gyógyszeres terápiára.

A költségvetési hatás elemzésekor úgy számoltunk, hogy mindegyik beteg stroncium-ranelát kezelést kap, ami szintén egy felülbecslés.

Tehát a költségvetési hatáselemzés az elméletileg lehetséges, maximális betegszám esetén bekövetkező hatást mutatja. Ha az összes, az OP ellátásban megjelenő, 74 év feletti OP beteg, a csípőtörési rizikójától függetlenül stroncium-ranelát kezelésre kerül, és a támogatás

mértékét 70%-ról 90%-ra emeli a finanszírozó, a társadalombiztosítási költségvetési hatás 1 363 184 640 Ft. A hatás bekövetkezésének az időtartama a betegek stroncium-ranelát terápiára állításának ütemétől függ.

Ha azok a betegek is bekerülnek teljes létszámban az OP gondozási rendszerbe, akik jelenleg csak a háziorvosi jelentések szerint OP betegek és a szakellátásban nem jelennek meg, és ők is mind stroncium-ranelát kezelést kezdenek 74 éves kor felett a csípőtörési rizikójuktól függetlenül, akkor a 70%-ról 90%-ra történő támogatás emelés társadalombiztosítási költségvetési hatása 2 251 053 302 Ft. A hatás bekövetkezésének időtartama a betegek gondozásba bevonásának és stroncium-ranelát terápiára állításának az ütemétől függ.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy ezek a maximális lehetséges hatások, maximális betegszám és egységesen csak és kizárólag stroncium-ranelát terápiát alkalmazva az összes beteg esetén.



## 9 Irodalom

- 1- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. Egészségügyi Közlöny. 2002; **52**, 1314-1333.
- 2- Adami, S. Protelos: nonvertebral and hip antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. Bone. 2006; **38**, 23-27.
- 3- Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., és *mtsai*. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996; **348**, 1535-1541.
- 4- Black, D. M., Schwartz, A. V., Ensrud, K. E., és *mtsai*. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. Jama. 2006; **296**, 2927-2938.
- 5- Black, D. M., Delmas, P. D., Eastell, R., és *mtsai*. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007; **356**, 1809-1822.
- 6- Bone, H. G., Downs, R. W., Jr., Tucci, J. R., és *mtsai*. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. J Clin Endocrinol Metab. 1997; **82**, 265-274.
- 7- Borgstrom, F., Zethraeus, N. [Economic assessment based on a clinical study of risedronate. Fracture prevention in elderly women with osteoporosis is cost-effective]. Lakartidningen. 2003; **100**, 36-40.
- 8- Borgstrom, F., Johnell, O., Kanis, J. A., és *mtsai*. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. Pharmacoeconomics. 2004; **22**, 1153-1165.
- 9- Borgstrom, F., Carlsson, A., Sintonen, H., és *mtsai*. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. Osteoporos Int. 2006; **17**, 996-1007.
- 10- Borgstrom, F., Jonsson, B., Strom, O., és *mtsai*. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. Osteoporos Int. 2006; **17**, 1781-1793.
- 11- Borgstrom, F., Zethraeus, N., Johnell, O., és *mtsai*. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. Osteoporos Int. 2006; **17**, 637-650.
- 12- Borgstrom, F., Strom, O., Coelho, J., és *mtsai*. The cost-effectiveness of strontium ranelate in the UK for the management of osteoporosis. Osteoporos Int. 2009.
- 13- Bouee, S., Lafuma, A., Fagnani, F., és *mtsai*. Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. Rheumatol Int. 2006; **26**, 1063-1072.
- 14- Brazier, J. E., Green, C., Kanis, J. A. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. Osteoporos Int. 2002; **13**, 768-776.
- 15- Brecht, J. G., Kruse, H. P., Felsenberg, D., és *mtsai*. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronate. Int J Clin Pharmacol Res. 2003; **23**, 93-105.
- 16- Brecht, J. G., Kruse, H. P., Mohrke, W., és *mtsai*. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. Int J Clin Pharmacol Res. 2004; **24**, 1-10.
- 17- Briggs, A. H. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. Pharmacoeconomics. 2000; **17**, 479-500.
- 18- Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., és *mtsai*. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology. 1997; **50**, 683-691.

- 19- Care, N. C. C. f. N. a. S. Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. September 2008.
- 20- Carfora, E., Sergio, F., Bellini, P., *és mtsai*. Effect of treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate and the incidence of fractures. *Gazzetta medica italiana Archivio per le scienze mediche*. 1998; **157**, 105-109.
- 21- Chesnut, I. C., Skag, A., Christiansen, C., *és mtsai*. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; **19**, 1241-1249.
- 22- Christensen, P. M., Brixen, K., Gyrd-Hansen, D., *és mtsai*. Cost-effectiveness of alendronate in the prevention of osteoporotic fractures in Danish women. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; **96**, 387-396.
- 23- Cummings, S. R., Black, D. M., Thompson, D. E., *és mtsai*. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*. 1998; **280**, 2077-2082.
- 24- Drummond, M. F., Jefferson, T. O. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *Bmj*. 1996; **313**, 275-283.
- 25- Dursun, N., Dursun, E., Yalcin, S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract*. 2001; **55**, 505-509.
- 26- Ettinger, B., Black, D. M., Mitlak, B. H., *és mtsai*. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama*. 1999; **282**, 637-645.
- 27- Fardellone, P. Predicting the fracture risk in 2008. *Joint Bone Spine*. 2008; **75**, 661-664.
- 28- Fogelman, I., Ribot, C., Smith, R., *és mtsai*. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; **85**, 1895-1900.
- 29- Goeree, R., Blackhouse, G., Adachi, J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2006; **22**, 1425-1436.
- 30- Grima, D. T., Papaioannou, A., Thompson, M. F., *és mtsai*. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int*. 2008; **19**, 687-697.
- 31- Gulácsi L, B. I., Péntek M, Falusi Zs, Sebestyén A, Tóth E, Horváth Cs. . Osteoporosis related health care utilisation in Hungary by the nationwide health insurance database. . *Value Health* 2006; **9**, A381.
- 32- Harris, S. T., Watts, N. B., Genant, H. K., *és mtsai*. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*. 1999; **282**, 1344-1352.
- 33- Héjj, G. Reumatológia a számok tükrében. *Magy Reum*. 2008; **49**, 70-82.
- 34- Higgins, J. P. T., Green, S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005.
- 35- Hiligsmann, M., Ethgen, O., Richy, F., *és mtsai*. Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcified tissue international*. 2008; **82**, 288-292.

- 36- Hiligsmann, M., Bruyere, O., Reginster, J. Y. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2009.
- 37- Hiligsmann, M., Ethgen, O., Bruyere, O., *és mtsai.* Development and Validation of a Markov Microsimulation Model for the Economic Evaluation of Treatments in Osteoporosis. *Value Health.* 2009.
- 38- Hooper, M. J., Ebeling, P. R., Roberts, A. P., *és mtsai.* Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women: a prospective randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric.* 2005; **8**, 251-262.
- 39- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., *és mtsai.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials.* 1996; **17**, 1-12.
- 40- Jansen, J. P., Gaugris, S., Bergman, G., *és mtsai.* Cost-effectiveness of a fixed dose combination of alendronate and cholecalciferol in the treatment and prevention of osteoporosis in the United Kingdom and The Netherlands. *Curr Med Res Opin.* 2008; **24**, 671-684.
- 41- Johnell, O., Jonsson, B., Jonsson, L., *és mtsai.* Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Pharmacoeconomics.* 2003; **21**, 305-314.
- 42- Johnell, O., Kanis, J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005; **16** *Suppl 2*, S3-7.
- 43- Johnell, O., Kanis, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006; **17**, 1726-1733.
- 44- Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., *és mtsai.* Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone.* 2000; **27**, 585-590.
- 45- Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., *és mtsai.* Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001; **12**, 989-995.
- 46- Kanis, J. A., Borgstrom, F., Johnell, O., *és mtsai.* Cost-effectiveness of raloxifene in the UK: an economic evaluation based on the MORE study. *Osteoporos Int.* 2005; **16**, 15-25.
- 47- Kanis, J. A., Adams, J., Borgstrom, F., *és mtsai.* The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008; **42**, 4-15.
- 48- Kanis, J. A., Burlet, N., Cooper, C., *és mtsai.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; **19**, 399-428.
- 49- Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., *és mtsai.* Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008; **19**, 1395-1408.
- 50- Kosa J, I. T. A zoledronsav (Aclasta) költséghatékonysági elemzése csontritkulás kezelésében. *IME.* 2007; **9**, 37-41.
- 51- Kricsfalusy M, S. P., Udvardy C, Horváth C. Az osteoporosis eredetű törések magyarországi költségvonzatai. *Ca és Csont.* 2000; **3**, 118-123.
- 52- Liberman, U. A., Weiss, S. R., Broll, J., *és mtsai.* Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995; **333**, 1437-1443.
- 53- Liu, H., Michaud, K., Nayak, S., *és mtsai.* The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2006; **166**, 1209-1217.

- 54- Lufkin, E. G., Whitaker, M. D., Nickelsen, T., *és mtsai.* Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res.* 1998; **13**, 1747-1754.
- 55- Marquis, P., Roux, C., de la Loge, C., *és mtsai.* Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008; **19**, 503-510.
- 56- McClung, M. R., Geusens, P., Miller, P. D., *és mtsai.* Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001; **344**, 333-340.
- 57- Melton, L. J., 3rd. The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. *Calcif Tissue Int.* 2001; **69**, 179-181.
- 58- Meunier, P. J., Slosman, D. O., Delmas, P. D., *és mtsai.* Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; **87**, 2060-2066.
- 59- Meunier, P. J., Roux, C., Seeman, E., *és mtsai.* The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; **350**, 459-468.
- 60- Meunier, P. J., Roux, C., Ortolani, S., *és mtsai.* Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009.
- 61- MOOT. Az osteoporosis felismerése, megelőzése és kezelése 2008-ban. *CaCsont.* 2008; **11**, 4-56.
- 62- Mortensen, L., Charles, P., Bekker, P. J., *és mtsai.* Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; **83**, 396-402.
- 63- NICE. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161. 2008.
- 64- NICE. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 160. 2008.
- 65- Pentek, M., Horvath, C., Boncz, I., *és mtsai.* Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999-2003. *Osteoporos Int.* 2008; **19**, 243-249.
- 66- Pfister, A. K., Welch, C. A., Lester, M. D., *és mtsai.* Cost-effectiveness strategies to treat osteoporosis in elderly women. *South Med J.* 2006; **99**, 123-131.
- 67- Pols, H. A., Felsenberg, D., Hanley, D. A., *és mtsai.* Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999; **9**, 461-468.
- 68- Poor, G., Kiss, C., Szilagy, M., *és mtsai.* [Prevalence of vertebral deformity in Hungary: the European Vertebral Osteoporosis Study]. *Orv Hetil.* 1997; **138**, 2647-2652.
- 69- Reginster, J., Minne, H. W., Sorensen, O. H., *és mtsai.* Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000; **11**, 83-91.
- 70- Reginster, J. Y., Felsenberg, D., Pavo, I., *és mtsai.* Effect of raloxifene combined with monofluorophosphate as compared with monofluorophosphate alone in

- postmenopausal women with low bone mass: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int.* 2003; **14**, 741-749.
- 71- Reginster, J. Y., Seeman, E., De Vernejoul, M. C., és *mtsai*. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90**, 2816-2822.
- 72- Reginster, J. Y., Burlet, N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone.* 2006; **38**, S4-9.
- 73- Reginster, J. Y., Malaise, O., Neuprez, A., és *mtsai*. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract.* 2007; **61**, 324-328.
- 74- Reginster, J. Y., Felsenberg, D., Boonen, S., és *mtsai*. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008; **58**, 1687-1695.
- 75- Roux, C., Fechtenbaum, J., Kolta, S., és *mtsai*. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2008; **67**, 1736-1738.
- 76- Sebestyén, A., Péntek, M., Boncz, I., és *mtsai*. Changes in the health status after femoral neck fracture measured by EQ-5D. *Value Health.* 2006; **9**, A383.
- 77- Sebestyén, A., Boncz, I., Toth, F., és *mtsai*. Időskori combnyaktöréseket követő halálozás és kockázati tényezők kapcsolatának értékelése 5 éves utánkövetéssel. *Orv Hetil.* 2008; **149**, 493-503.
- 78- Sebestyén, A., Péntek, M., Gulácsi, L., és *mtsai*. A combnyaktörések betegség-teher modellezése finanszírozói szemszögből. 2009.
- 79- Sebestyén A, B. I., Péntek M, Gulácsi L, Nyárádi J. . Combnyaktörések költségvonzatai egészségbiztosítói szemszögből. . *Ca&Csont.* 2007; **10**, 65.
- 80- Sebestyén A, B. I., Tóth F, Péntek M, Nyárádi J, Sándor J. Időskori combnyaktöréseket követő halálozás és kockázati tényezők kapcsolatának értékelése 5 éves utánkövetéssel. *Orvosi Hetilap.* 2008; **149**, 493-503.
- 81- Sebestyén A, P. M., Boncz I, Gulácsi L., Sándor J, Nyárádi J. . Changes in the health status after femoral neck fracture measured by EQ-5D. . *Value Health.* 2006; **9** A383.
- 82- Silverman, S. L., Christiansen, C., Genant, H. K., és *mtsai*. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008; **23**, 1923-1934.
- 83- Somogyi, P., Bossányi, A., Kricsfalusy, M., és *mtsai*. Az osteoporoticus eredetű csonttörések számának becslése Magyarországon. *Ca és Csont.* 2000; **3**, 111-117.
- 84- Somogyi P, B. A., Kricsfalusy M, Schreithofer L, Rápolthy I, Udvardy C, Horváth C Az osteoporoticus eredetű csonttörések számának becslése Magyarországon. *Ca és Csont.* 2000; **3**, 111-117.
- 85- Stevenson, M., Jones, M. L., De Nigris, E., és *mtsai*. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess.* 2005; **9**, 1-160.
- 86- Stevenson, M., Davis, S., Lloyd-Jones, M., és *mtsai*. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess.* 2007; **11**, 1-134.
- 87- Strom, O., Borgstrom, F., Sen, S. S., és *mtsai*. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries--an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int.* 2007; **18**, 1047-1061.

- 88- Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., *és mtsai.* Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: John Wiley & Sons, LTD; 2000.
- 89- Szende, A., Nemeth, R. A magyar lakosság egészségi állapothoz kapcsolódó életminősége. Orv Hetil. 2003; **144**, 1667-1674.
- 90- Tosteson, A. N., Burge, R. T., Marshall, D. A., *és mtsai.* Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. Am J Manag Care. 2008; **14**, 605-615.
- 91- van Staa, T. P., Dennison, E. M., Leufkens, H. G., *és mtsai.* Epidemiology of fractures in England and Wales. Bone. 2001; **29**, 517-522.
- 92- Wasserfallen, J. B., Krieg, M. A., Greiner, R. A., *és mtsai.* Cost effectiveness and cost utility of risedronate for osteoporosis treatment and fracture prevention in women: a Swiss perspective. J Med Econ. 2008; **11**, 499-523.
- 93- Wells, G. A., Sultan, S. A., Chen, L., *és mtsai.* Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- 94- Zethraeus, N., Strom, O., Borgstrom, F., *és mtsai.* The cost-effectiveness of the treatment of high risk women with osteoporosis, hypertension and hyperlipidaemia in Sweden. Osteoporos Int. 2008; **19**, 819-827.

## 10 Mellékletek

### 10.1 A NICE költség-hatékonysági elemzése, 2008 (Egyesült Királyság)

A NICE Értékelő Csoport Modelljében (Assessment Group Model) első lépésként az abszolút törési rizikót számolták ki epidemiológiai adatok alapján, független rizikófaktorok figyelembevételével.

Második lépésként a metaanalízisekből származó relatív rizikó (RR) csökkenéseket vették figyelembe, az alendronsavra és rizedronsavra összesített adatokat alkalmazták. Azzal a feltételezéssel éltek, hogy a RR konstans mindegyik életkor, T-score és klinikai státusz szerinti csoportban. A legutóbbi értékelések (School of Health and Related Research, ScHARR) 2008 februári alendronsav árral számoltak (53,56 font/év a heti 70 mg alendronsav tabl, 108,20 font/év a napi 10 mg alendronsav tabl).

Minden típusú OP törést figyelembe vettek 50 éves vagy idősebb nőknél a modellben. A csípőtörési RR-t alkalmazták a medence és az egyéb femur törésekre, a vertebralis törés RR-t pedig a humerus, borda, sternum, scapula, tibia, fibula és csukló törésekre.

Ahol az RR fiducia intervallum meghaladta az egységnyit, úgy vették, hogy a terápia nem volt hatásos, kivéve a stroncium-ranelát idősebb nőkből álló alcsoportjánál. Ebben az esetben 0,85 csípőtörési relatív rizikót használtak, hogy a klinikai vizsgálatban közölt alcsoport eredmény megjeleníthető legyen a modellben. A modellben az Egyesült Királyságból származó femur BMD epidemiológiai adatokat használták.

A törés évére becsülték kiindulási hasznosság értéket és magasabb hasznosság értékekkel számoltak a következő évekre. Morbiditásra vonatkozóan 10 éves időtávot vizsgáltak, 5 év terápia és 5 év további lineárisan csökkenő hatás (egészen a hatástalanságig) figyelembevételével. A terápiával összefüggő mortalitási rátát 10 évnél hosszabb távon értékelték: T-score osteoporosis határérték esetén a statisztikai adatokkal számoltak és úgy kalkuláltak, hogy a töréssel összefüggő mortalitási ráta növekedés a halálig vagy 110 éves korig tarthat. Alapesetben azzal számoltak, hogy a vertebralis törés alacsonyabb hasznosság értékkel jár mint a csípőtörés, az érzékenységi vizsgálatban azonosnak vették a kétféle törés hasznosság értékét. Azzal a feltevessel éltek, hogy az életkor növekedésével a csípőtörött nők magasabb arányban kerülnek ápolási otthonba a törés után. Életkorral összefüggő csípőtörési

rizikót alkalmaztak és a vertebrealis vagy proximalis humerus törés esetén fokozott mortalitással számoltak. Nem vettek figyelembe követéses BMD méréseket.

A modellben a terápiás mellékhatásokkal összefüggő költségekkel és hasznosság csökkenéssel is számoltak mindegyik gyógyszer esetén. Alapesetben 50%-os perzisztenciát vettek figyelembe. Érzékenységi vizsgálatokban egyéb verziókkal is számoltak (pl. perzisztencia 25% vagy 75% 5 évnél). Azzal a feltételezéssel éltek, hogy ha egy beteg biszfoszfonát mellékhatást észlel, a hasznosságértéke 91%-a azokénak, akiknél nem fordul elő mellékhatás. Alapesetben ezt az első terápiás hónapban a nők 2.35%-nál alkalmazták, a továbbiakban pedig 0,35%-nál. Biszfoszfonátokra végzett érzékenységi vizsgálatnál 24% ill. 3,5%-kal is elvégezték az elemzést. Stroncium-ranelát esetén nem számoltak a vénás thromboemboliás hatással.

A költségekre 6%/év, az egészség-nyereségre 1,5%/év diszkont rátát alkalmaztak.

Raloxifenre a MORE vizsgálat 4 éves követéses adatait vették figyelembe és azzal a feltételezéssel éltek, hogy az alacsonyabb BMD alacsonyabb emlőrák rizikóval jár a normál BMD-hez képest. A költség-hatékonysági modellben nem vették figyelembe az emlőrák, thromboemboliás és kardiovaszkularis hatásokat.

A WHO által elfogadott független törési rizikófaktorokat alkalmazták: testtömeg index (BMI), megelőző törés, jelen kortikoszteroid használat, szülői csípőtörés, dohányzás, >2 egység alkohol-fogyasztás/nap és rheumatoid arthritis. A különböző rizikófaktorok prevalenciájával és csípőtörés illetve osteoporotikus törés rizikó arányokkal számoltak, figyelembe véve a Tsc-t és az életkort, így számolták ki az abszolút törési rizikót.

Kiszámolták különböző abszolút törési rizikó esetekre a költség-hatékonyságot (Tsc 0,5 pontnyi sávonként) és az életkor, a Tsc és a független rizikófaktorok száma alapján képzett csoportokban mutatták be az eredményeket.

Mivel törés nélküli nők gyakran nem keresik fel az orvost, megbecsülték azon törés nélküli nők beazonosításának (szűrés) költségeit, akiknél a rizikó alapján költség-hatékony a kezelés, melyhez 20 000 font/QALY fizetési hajlandóság határértéket vettek figyelembe.

## ***10.2 Alendronsav, raloxifen, rizedronsav, stroncium-ranelát költség-hatékonysága a NICE irányelvben***



A NICE model alkalmazásával vizsgálták az alendronsav, az etidronsav, a raloxifen, a stroncium-ranelát és a teriparatid kezelés költséghatékonyágát, mely eredményeit a következőkben ismertetjük (kivéve etidronsav és teriparatid).

#### Primer prevencióként alkalmazott kezelés

Elsőként az alendronsav vs placebo vonatkozásban számolták ki a növekményi költség-hatékonyságot (incremental cost-effectiveness, ICER) és azt találták, hogy az életkorral, a rizikófaktorok magasabb számával és a csökkenő Tsc-ral (azaz az évek előrehaladásával növekvő törési kockázattal) függ össze a kedvezőbb ICER. Ezt követően a különböző stratégiák (életkor, Tsc, független rizikófaktorok száma) esetén számolták ki az ICER-t és az 20 000 font vagy kevesebb volt (egyéb feltételek: perzisztencia 50% az 5. évben; a biszfoszfonátok hatékonysága nem csak az életkortól függ; BMD és megelőző törés a klinikai vizsgálatokban közöltek 50%-a; a vertebralis törés hasznossága kiszámításához 0,792 szorzót használtak az első évben és 0,909-t a következő években ahogy csípőtörésnél is; biszfoszfonát gasztrointesztinális mellékhatás 5 éven át fordult elő és az azzal összefüggő hasznosság-csökkenést 0,91 szorzóval fejezték ki, az alendronsav költsége 53,56-108,20 font/év).

Ha az alendronsav ára 53,56 font/év (heti 1x kezelés) és azzal a feltételezéssel éltek, hogy a nők 24%-a az első hónapban, 3,5%-a később biszfoszfonát mellékhatást észlel, a következő eredményekre jutottak:

DXA mérés, alendronsav terápia <65 éves korban: ICER>20 000 font/QALY

- rizikófelmérés, DXA mérés, alendronsav terápia az osteoporotikus nőknél ( $Tsc \leq -2,5$ ): ICER<20 000 font/QALY 70 éves vagy idősebb korban és 65-69 éves korban ha egy független törési rizikófaktor fennáll.

Az alendronsav domináns stratégia a rizedronsav, raloxifen és stroncium-ranelát terápiákhoz képest (53,56 font/év alendronsav költséggel számolva), azaz ennek a három gyógyszernek magasabb a költsége de nem hatásosabbak, mint az alendronsav.

#### Szekunder prevencióként alkalmazott kezelés

A primer prevenciónál leírtak alkalmazásával olyan kezelési stratégiákat kerestek, amelyeknél az ICER<30 000 font/QALY.

Törési rizikó becslés, DXA mérés és alendronsav terápia ICER<30 000 font/QALY volt minden 55 éves és idősebb nők esetén, ha igazolt osteoporosis van ( $Tsc -2,5$  határérték) és azon 50-54 éves nőknél is, akiknek az igazolt osteoporosis mellett 2 független törési rizikófaktoruk van .

Az alendronsav domináns stratégia a rizedronsav, raloxifen és stroncium-ranelát terápiákhoz képest (53,56 font/év alendronsav költséggel számolva), azaz ennek a három gyógyszernek magasabb a költsége de nem hatásosabbak, mint az alendronsav.

Másodvonalbeli szerként az életkor, a Tsc és a független törési rizikófaktorok fennállásától függően költséghatékony a rizedronsav, a raloxifen és a stroncium-ranelát, ezen eredmények figyelembevételével állították össze a NICE ajánlásokat, a részletes táblázatokat ott ismertettük.

### ***10.3 Keresés alendronsav, raloxifen és rizedronsav szerekre (2002 november 1 - 2009 június 10)***

Adatbázis, keresőmotor	Keresési stratégia	Találatok/értékelhető
Medline (PubMed) <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed</a>	#1 Search alendronate #2 Search risedronate #3 Search raloxifene #4 Search osteoporosis #5 Search economic* #6 Search cost-effective* #7 Search cost-utility #8 Search cost-benefit #9 Search cost-minimization #10 Search "Review "[Publication Type] #11 Search #1-3 with OR #12 Search #4-9 with OR #13 Search #4 AND #11 AND #12 NOT #10 Limits: Publication Date from 2002/11 to 2009/06, only items with abstracts	66/19

### ***10.4 Keresés stroncium-ranelát, ibandronsav, zoledronsav szerekre (2009 június 10-ig bezárólag)***

Adatbázis, keresőmotor	Keresési stratégia	Találatok/értékelhető
Medline (PubMed) <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed</a>	#1 Search strontium ranelate #2 Search ibandronate #3 Search zoledronate	21/5

	#4 Search osteoporosis #5 Search economic* #6 Search cost-effective* #7 Search cost-utility #8 Search cost-benefit #9 Search cost-minimization #10 Search "Review "[Publication Type] #11 Search #1-3 with OR #12 Search #4-9 with OR #13 Search #4 AND #11 AND #12 NOT #10 Limits: Only items with abstracts	
--	---	--

**10.5 Keresés stroncium-ranelát egészség-gazdaságtani elemzésekre a nem Medline adatbázisokban**

Adatbázis, keresőmotor	Keresési stratégia	Találatok/értékelhető
NICE <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	#1 Search strontium AND ranelate AND osteoporosis Filter: Systematic Reviews, Musculoskeletal Diseases Collection, Economics	2/1
Centre for Reviews and Dissemination <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	#1 Search strontium ranelate	7/2
Cochrane Library <a href="http://www.cochrane.org/">http://www.cochrane.org/</a>	Cochrane reviews, Musculoskeletal group, Osteoporosis, Strontium ranelate	1/0
EULAR konferencia absztraktok <a href="http://www.eular.org">http://www.eular.org</a>	#1 Search strontium ranelate	10/0
ISPOR <a href="http://www.ispor.org">http://www.ispor.org</a>	#1 Search strontium ranelate	1/0

**10.6 Beválogatásra és kizárásra került egészség-gazdaságtani tanulmányok, alendronsav, raloxifen és rizedronsav szerekre vonatkozóan (Medline, 2002 november - 2009 június)**

No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
----	------------	-----------	-------------

No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
1	Hiligsmann M, Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Gathon HJ, Reginster JY. Development and Validation of a Markov Microsimulation Model for the Economic Evaluation of Treatments in Osteoporosis. Value Health. 2009 Jan 9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19508659.	Kizárva	Modell fejlesztés módszertani tanulmány
2	Hayashi Y. [Economics of medicament therapies for osteoporosis]. Nippon Rinsho. 2009 May;67(5):1022-6. Japanese. PubMed PMID: 19432127.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
3	Adachi JD, Kennedy CC, Papaioannou A, Ioannidis G, Leslie WD, Walker V. Treating osteoporosis in Canada: what clinical efficacy data should be considered by policy decision makers? Osteoporos Int. 2009 Mar 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19277810.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
4	Duque G, Demontiero O, Troen BR. Prevention and treatment of senile osteoporosis and hip fractures. Minerva Med. 2009 Feb;100(1):79-94. PubMed PMID: 19277006.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
5	Mueller D, Gandjour A. Cost effectiveness of ultrasound and bone densitometry for osteoporosis screening in post-menopausal women. Appl Health Econ Health Policy. 2008;6(2-3):113-35. doi: 10.2165/00148365-200806020-00004. PubMed PMID: 19231905.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
6	Giangregorio LM, Jantzi M, Papaioannou A, Hirdes J, Maxwell CJ, Poss JW. Osteoporosis management among residents living in long-term care. Osteoporos Int. 2009 Feb 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19209376.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
7	Ito K, Hollenberg JP, Charlson ME. Using the osteoporosis self-assessment tool for referring older men for bone densitometry: a decision analysis. J Am Geriatr Soc. 2009 Feb;57(2):218-24. PubMed PMID: 19207137.	Kizárva	Nem terápia költség-hatékonyt vizsgált
8	Trémollières F, Pouilles JM, Ribot C. [How to prevent early postmenopausal fracture risk? Proposition of a strategy]. Gynecol Obstet Fertil. 2009 Jan;37(1):50-6. Epub 2008 Dec 24. French. PubMed PMID: 19110461.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
9	Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, Mertens R, Sumkay F, Vannecke C, Deswaef A, Verpooten GA, Reginster JY. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. J Bone Joint Surg Am. 2008 Oct;90(10):2142-8. PubMed PMID: 18829912.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
10	Nabhan AF, Rabie NH. Isosorbide mononitrate versus alendronate for postmenopausal osteoporosis. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Dec;103(3):213-6. Epub 2008 Sep 21. PubMed PMID: 18805524.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál

No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
11	Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. Am J Manag Care. 2008 Sep;14(9):605-15. PubMed PMID: 18778176.	Beválogatva	
12	Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int. 2008 Oct;19(10):1395-408. Epub 2008 Aug 28. PubMed PMID: 18751937.	Beválogatva	
13	Choi HJ, Im JA, Kim SH. Changes in bone markers after once-weekly low-dose alendronate in postmenopausal women with moderate bone loss. Maturitas. 2008 Jun 20;60(2):170-6. Epub 2008 Jun 24. PubMed PMID: 18572334.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
14	Mueller D, Weyler E, Gandjour A. Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis. Pharmacoeconomics. 2008;26(6):513-36. PubMed PMID: 18489201.	Kizárva	Nem terápia költség-hatékonyságot vizsgál
15	McGowan B, Bennett K, Barry M, Canny M. The utilisation and expenditure of medicines for the prophylaxis and treatment of osteoporosis. Ir Med J. 2008 Feb;101(2):38-41. PubMed PMID: 18450246.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
16	Sunycz JA, Mucha L, Baser O, Barr CE, Amonkar MM. Impact of compliance and persistence with bisphosphonate therapy on health care costs and utilization. Osteoporos Int. 2008 Oct;19(10):1421-9. Epub 2008 Mar 20. PubMed PMID: 18351427.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
17	Jansen JP, Gaugris S, Bergman G, Sen SS. Cost-effectiveness of a fixed dose combination of alendronate and cholecalciferol in the treatment and prevention of osteoporosis in the United Kingdom and The Netherlands. Curr Med Res Opin. 2008 Mar;24(3):671-84. Epub 2008 Jan 24. PubMed PMID: 18221588.	Beválogatva	
18	Wasserfallen JB, Krieg MA, Greiner RA, Lamy O. Cost effectiveness and cost utility of risedronate for osteoporosis treatment and fracture prevention in women: a Swiss perspective. J Med Econ. 2008;11(3):499-523. PubMed PMID: 19450101.	Beválogatva	
19	Kanis JA, Adams J, Borgström F, Cooper C, Jönsson B, Preedy D, Selby P, Compston J. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. Bone. 2008 Jan;42(1):4-15. Epub 2007 Nov 12. PubMed PMID: 18156107.	Beválogatva	

No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
20	Ding H, Koinuma N, Stevenson M, Ito M, Monma Y. The cost-effectiveness of risedronate treatment in Japanese women with osteoporosis. <i>J Bone Miner Metab.</i> 2008;26(1):34-41. Epub 2008 Jan 10. PubMed PMID: 18095061.	Kizárva	Nem terápia költség-hatékonyságot vizsgál
21	Zethraeus N, Ström O, Borgström F, Kanis JA, Jönsson B. The cost-effectiveness of the treatment of high risk women with osteoporosis, hypertension and hyperlipidaemia in Sweden. <i>Osteoporos Int.</i> 2008 Jun;19(6):819-27. PubMed PMID: 18071650.	Beválogatva	
22	Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. <i>Osteoporos Int.</i> 2008 May;19(5):687-97. Epub 2007 Nov 16. PubMed PMID: 18008100.	Beválogatva	
23	Ringe JD, Christodoulakos GE, Mellström D, Petto H, Nickelsen T, Marín F, Pavo I. Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Nov;23(11):2677-87. PubMed PMID: 17883882.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
24	Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Cummings SR, Orwoll ES, Melton LJ 3rd, Bauer DC, Ensrud KE. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. <i>JAMA.</i> 2007 Aug 8;298(6):629-37. PubMed PMID: 17684185.	Kizárva	Férfi OP-t vizsgál
25	Hanley DA, Zhang Q, Meilleur MC, Mavros P, Sen SS. Prescriptions for vitamin D among patients taking antiresorptive agents in Canada. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Jun;23(6):1473-80. Epub 2007 May 18. PubMed PMID: 17559742.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
26	Schwenkglenks M, Lippuner K. Simulation-based cost-utility analysis of population screening-based alendronate use in Switzerland. <i>Osteoporos Int.</i> 2007 Nov;18(11):1481-91. Epub 2007 May 26. PubMed PMID: 17530156.	Kizárva	Nem teápia költség-hatékonyságot vizsgál
27	Oberender P, Zerth J. The search for good compliance: economic aspects of a conveyed combination pharmaco-therapy, exemplified by an osteoporosis therapy. <i>Eur J Health Econ.</i> 2008 May;9(2):127-36. Epub 2007 Apr 20. PubMed PMID: 17447094.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
28	Dolgitser M, Stern L, Katz LM, Doyle JJ, Omar M, Seton M, Kahler KH. Bisphosphonate use in the treatment of Paget's disease of the bone: analysis of claims in a large database. <i>Manag Care Interface.</i> 2007 Feb;20(2):33-40. PubMed PMID: 17405580.	Kizárva	Paget betegséget vizsgál

No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
29	Rocha O, Lunet N, Costa L, Barros H. [Osteoporosis treatment in Portugal: trends and geographical variation]. Acta Med Port. 2006 Sep-Oct;19(5):373-80. Epub 2007 Mar 8. Portuguese. PubMed PMID: 17376323.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
30	Ström O, Borgström F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, Kanis JA. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries--an economic evaluation based on the fracture intervention trial. Osteoporos Int. 2007 Aug;18(8):1047-61. Epub 2007 Feb 28. PubMed PMID: 17333449.	Beválogatva	
31	Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2007 Mar;5(1):14-21. PubMed PMID: 17320023.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
32	O'Connell MB. Prescription drug therapies for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J Manag Care Pharm. 2006 Jul;12(6 Suppl A):S10-9; quiz S26-8. PubMed PMID: 17269853.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
33	Boonen S, Kaufman JM, Goemaere S, Bouillon R, Vanderschueren D. The diagnosis and treatment of male osteoporosis: Defining, assessing, and preventing skeletal fragility in men. Eur J Intern Med. 2007 Jan;18(1):6-17. PubMed PMID: 17223036.	Kizárva	Férfi OP-t vizsgál
34	Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select postmenopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. Osteoporos Int. 2007 Feb;18(2):201-10. Epub 2006 Sep 20. PubMed PMID: 17019515.	Kizárva	Osteopeniat vizsgál
35	Levasseur R, Sabatier JP, Guilcher C, Guaydier-Souquières G, Costentin-Pignol V, Jean-Jacques PY, Hulet C, Vielpeau C, Marcelli C. Medical management of patients over 50 years admitted to orthopedic surgery for low-energy fracture. Joint Bone Spine. 2007 Mar;74(2):160-5. Epub 2006 Jul 21. PubMed PMID: 16987682.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
36	Goeree R, Blackhouse G, Adachi J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. Curr Med Res Opin. 2006 Jul;22(7):1425-36. PubMed PMID: 16834841.	Beválogatva	

No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
37	Cooper A, Drake J, Brankin E; the PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. <i>Int J Clin Pract.</i> 2006 Aug;60(8):896-905. Epub 2006 Jun 19. PubMed PMID: 16800837; PubMed Central PMCID: PMC1619408.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
38	Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ 3rd. Cost-effectiveness of vertebral fracture assessment to detect prevalent vertebral deformity and select postmenopausal women with a femoral neck T-score > -2.5 for alendronate therapy: a modeling study. <i>J Clin Densitom.</i> 2006 Apr-Jun;9(2):133-43. Epub 2006 Apr 18. PubMed PMID: 16785071.	Kizárva	Nem terápia költség-hatékony-ságot vizsgál
39	Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. <i>Arch Intern Med.</i> 2006 Jun 12;166(11):1209-17. PubMed PMID: 16772249.	Beválogatva	
40	Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA, Solomon DH, Choudhry NK. Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. <i>J Bone Miner Res.</i> 2006 May;21(5):765-71. PubMed PMID: 16734392.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
41	Brixner D. Assessment of the prevalence and costs of osteoporosis treatment options in a real-world setting. <i>Am J Manag Care.</i> 2006 May;12(7 Suppl):S191-8. Erratum in: <i>Am J Manag Care.</i> 2006 Jul;12(7):370. PubMed PMID: 16686588.	Kizárva	Áttekintő közlemény
42	Borgström F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. <i>Osteoporos Int.</i> 2006;17(7):996-1007. Epub 2006 Mar 29. PubMed PMID: 16570118.	Beválogatva	
43	Ott CD, Twiss JJ, Waltman NL, Gross GJ, Lindsey AM. Challenges of recruitment of breast cancer survivors to a randomized clinical trial for osteoporosis prevention. <i>Cancer Nurs.</i> 2006 Jan-Feb;29(1):21-31, quiz 32-3. PubMed PMID: 16557117.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
44	Mobley LR, Hoerger TJ, Wittenborn JS, Galuska DA, Rao JK. Cost-effectiveness of osteoporosis screening and treatment with hormone replacement therapy, raloxifene, or alendronate. <i>Med Decis Making.</i> 2006 Mar-Apr;26(2):194-206. PubMed PMID: 16525173.	Kizárva	Nem terápia költség-hatékony-ságot vizsgál



No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
45	Pfister AK, Welch CA, Lester MD, Emmett MK, Saville PD, Duerring SA. Cost-effectiveness strategies to treat osteoporosis in elderly women. South Med J. 2006 Feb;99(2):123-31. PubMed PMID: 16509549.	Beválogatva	
46	Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Melton LJ 3rd, Kane RL. Universal bone densitometry screening combined with alendronate therapy for those diagnosed with osteoporosis is highly cost-effective for elderly women. J Am Geriatr Soc. 2005 Oct;53(10):1697-704. PubMed PMID: 16181168.	Kizárva	Nem terápia költség-hatékonyságot vizsgál
47	Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ 3rd. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. Osteoporos Int. 2005 Dec;16(12):1883-93. Epub 2005 Aug 31. PubMed PMID: 16133649.	Kizárva	
48	Hejdova M, Palicka V, Kucera Z, Vlcek J. Effects of alendronate and calcitonin on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study. Pharm World Sci. 2005 Jun;27(3):149-53. PubMed PMID: 16096879.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
49	Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. Ann Intern Med. 2005 May 3;142(9):734-41. PubMed PMID: 15867405.	Kizárva	Nem OP betegeket vizsgál
50	Christensen PM, Brixen K, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of alendronate in the prevention of osteoporotic fractures in Danish women. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005 May;96(5):387-96. PubMed PMID: 15853932.	Beválogatva	
51	Kanis JA, Borgström F, Johnell O, Oden A, Sykes D, Jönsson B. Cost-effectiveness of raloxifene in the UK: an economic evaluation based on the MORE study. Osteoporos Int. 2005 Jan;16(1):15-25. Epub 2004 Jul 24. PubMed PMID: 15672210.	Beválogatva	
52	Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sykes D, Jönsson B. Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. Pharmacoeconomics. 2004;22(17):1153-65. PubMed PMID: 15612833.	Beválogatva	
53	Brecht JG, Kruse HP, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. Int J Clin Pharmacol Res. 2004;24(1):1-10. PubMed PMID: 15575171.	Beválogatva	

No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
54	Brecht JG, Kruse HP, Felsenberg D, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronate. <i>Int J Clin Pharmacol Res.</i> 2003;23(4):93-105. PubMed PMID: 15224498.	Beválogatva	
55	McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. <i>Maturitas.</i> 2004 Jul 15;48(3):271-87. PubMed PMID: 15207894.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
56	Borgström F, Johnell O, Jönsson B, Zethraeus N, Sen SS. Cost effectiveness of alendronate for the treatment of male osteoporosis in Sweden. <i>Bone.</i> 2004 Jun;34(6):1064-71. PubMed PMID: 15193554.	Kizárva	Férfi OP-t vizsgál
57	Chailurkit LO, Aunphongpuwanart S, Ongphiphadhanakul B, Jongjaroenprasert W, Sae-tung S, Rajatanavin R. Efficacy of intermittent low dose alendronate in Thai postmenopausal osteoporosis. <i>Endocr Res.</i> 2004 Feb;30(1):29-36. PubMed PMID: 15098917.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
58	Lamy O, Krieg MA. [Effects of different treatments for osteoporosis on prevention of fractures: toward and individualized and economic approach]. <i>Praxis (Bern 1994).</i> 2004 Mar 10;93(11):399-405. French. PubMed PMID: 15061107.	Kizárva	Áttekintő közlemény
59	Stevenson MD, Oakley J, Chilcott JB. Gaussian process modeling in conjunction with individual patient simulation modeling: a case study describing the calculation of cost-effectiveness ratios for the treatment of established osteoporosis. <i>Med Decis Making.</i> 2004 Jan-Feb;24(1):89-100. PubMed PMID: 15005958.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
60	Unson CG, Siccion E, Gaztambide J, Gaztambide S, Mahoney Trella P, Prestwood K. Nonadherence and osteoporosis treatment preferences of older women: a qualitative study. <i>J Womens Health (Larchmt).</i> 2003 Dec;12(10):1037-45. PubMed PMID: 14709192.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
61	Mullins CD, Ohsfeldt RL. Modeling the annual costs of postmenopausal prevention therapy: raloxifene, alendronate, or estrogen-progestin therapy. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2003 Mar-Apr;9(2):150-8. PubMed PMID: 14613344.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
62	Shukla VK. Treating osteoporosis with teriparatide: many unknowns? <i>Issues Emerg Health Technol.</i> 2003 Nov;(51):1-4. PubMed PMID: 14610756.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
63	Liel Y, Castel H, Bonnef D. Impact of subsidizing effective anti-osteoporosis drugs on compliance with management guidelines in patients following low-impact fractures. <i>Osteoporos Int.</i> 2003 Jul;14(6):490-5. Epub 2003 Apr 18. PubMed PMID: 12730761.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál

No	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
64	Johnell O, Jönsson B, Jönsson L, Black D. Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2003;21(5):305-14. PubMed PMID: 12627984.	Beválogatva	
65	Borgström F, Zethraeus N. [Economic assessment based on a clinical study of risedronate. Fracture prevention in elderly women with osteoporosis is cost-effective]. <i>Lakartidningen</i> . 2003 Jan 9;100(1-2):36-40. Swedish. PubMed PMID: 12572135.	Beválogatva	
66	Buckley LM, Hillner BE. A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. <i>J Rheumatol</i> . 2003 Jan;30(1):132-8. PubMed PMID: 12508402.	Kizárva	Kortikoszteroid OP-t vizsgál

**10.7 Beválogatásra és kizárásra került egészség-gazdaságtani tanulmányok stroncium-ranelát, ibandronsav és zoledronsav szerekre vonatkozóan (Medline, 2009 június 10-ig bezárólag)**

No.	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
1	Borgström F, Ström O, Coelho J, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. The cost-effectiveness of strontium ranelate in the UK for the management of osteoporosis. <i>Osteoporos Int</i> . 2009 Jun 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19513577.	Beválogatva	
2	Cosman F. Treatment of Osteoporosis and Prevention of New Fractures: The Role of Intravenous Bisphosphonates. <i>Endocr Pract</i> . 2009 Jun 2:1-38. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19491081.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
3	Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. <i>Osteoporos Int</i> . 2009 Apr 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19350339.	Beválogatva	
4	Duque G, Demontiero O, Troen BR. Prevention and treatment of senile osteoporosis and hip fractures. <i>Minerva Med</i> . 2009 Feb;100(1):79-94. PubMed PMID: 19277006.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
5	Trémollières F, Pouilles JM, Ribot C. [How to prevent early postmenopausal fracture risk? Proposition of a strategy]. <i>Gynecol Obstet Fertil</i> . 2009 Jan;37(1):50-6. Epub 2008 Dec 24. French. PubMed PMID: 19110461.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
6	Neuprez A, Hiligsmann M, Scholtissen S, Bruyere O, Reginster JY. Strontium ranelate: The first agent of a new therapeutic class in osteoporosis. <i>Adv Ther.</i> 2008 Dec;25(12):1235-56. PubMed PMID: 19066755.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
7	de Villiers TJ. Bone health and osteoporosis in postmenopausal women. <i>Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.</i> 2009 Feb;23(1):73-85. Epub 2008 Nov 21. PubMed PMID: 19027366.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
8	Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, Lindsay R. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. <i>Am J Manag Care.</i> 2008 Sep;14(9):605-15. PubMed PMID: 18778176.	Beválogatva	
9	Kreck S, Klaus J, Leidl R, von Tirpitz C, Konnopka A, Matschinger H, König HH. Cost effectiveness of ibandronate for the prevention of fractures in inflammatory bowel disease-related osteoporosis: cost-utility analysis using a Markov model. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2008;26(4):311-28. PubMed PMID: 18370566.	Kizárva	Gyulladásos bélbetegséggel összefüggő osteopenia/OP modell
10	Jansen JP, Gaugris S, Bergman G, Sen SS. Cost-effectiveness of a fixed dose combination of alendronate and cholecalciferol in the treatment and prevention of osteoporosis in the United Kingdom and The Netherlands. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008 Mar;24(3):671-84. Epub 2008 Jan 24. PubMed PMID: 18221588.	Beválogatva	
11	Bruyère O, Roux C, Badurski J, Isaia G, de Vernejoul MC, Cannata J, Ortolani S, Slosman D, Detilleux J, Reginster JY. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Dec;23(12):3041-5. PubMed PMID: 17967221.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
12	Bruyere O, Delferriere D, Roux C, Wark JD, Spector T, Devogelaer JP, Brixen K, Adami S, Fechtenbaum J, Kolta S, Reginster JY. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Mar;67(3):335-9. Epub 2007 Oct 26. PubMed PMID: 17965119.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
13	Lamy O, Krieg MA. [The necessity of cost-effectiveness analysis in osteoporosis]. <i>Rev Med Suisse.</i> 2007 Jun 13;3(115):1521-5. French. PubMed PMID: 17682796.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
14	Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. <i>Curr Osteoporos Rep.</i> 2007 Mar;5(1):14-21. PubMed PMID: 17320023.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
15	O'Connell MB. Prescription drug therapies for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J Manag Care Pharm. 2006 Jul;12(6 Suppl A):S10-9; quiz S26-8. PubMed PMID: 17269853.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
16	Borgström F, Jönsson B, Ström O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. Osteoporos Int. 2006 Dec;17(12):1781-93. Epub 2006 Sep 29. PubMed PMID: 17009083.	Beválogatva	
17	Cooper A, Drake J, Brankin E; the PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. Int J Clin Pract. 2006 Aug;60(8):896-905. Epub 2006 Jun 19. PubMed PMID: 16800837; PubMed Central PMCID: PMC1619408.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
18	Jupsin I, Collette J, Henrotin Y, Bruyere O, Sarlet N, Reginster JY. Strontium ranelate (Fujisawa/Servier). Curr Opin Investig Drugs. 2005 Apr;6(4):435-44. PubMed PMID: 15898351.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
19	Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2816-22. Epub 2005 Feb 22. PubMed PMID: 15728210.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
20	Lamy O, Krieg MA. [Effects of different treatments for osteoporosis on prevention of fractures: toward and individualized and economic approach]. Praxis (Bern 1994). 2004 Mar 10;93(11):399-405. French. PubMed PMID: 15061107.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál
21	Ravn P, Alexandersen P, Møllgaard A. Bone densitometry: a new, highly responsive region of interest in the distal forearm to monitor the effect of osteoporosis treatment. Osteoporos Int. 1999;9(4):277-83. PubMed PMID: 10550443.	Kizárva	Nem költség/QALY-t vizsgál

**10.8 Beválogatásra és kizárásra került stroncium-ranelát egészség-gazdaságtani tanulmányok, a nem Medline adatbázisokban történt keresésből (2009 június 10-ig bezárólag)**

No	Forrás: Hivatkozás	Válogatás	Kizárás oka
1	NICE adatbázis M Stevenson, S Davis, M Lloyd-Jones, C Beverley The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Health Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 4	Beválogatva	
2	NICE adatbázis JA Kanis, M Stevenson, EV McCloskey, S Davis and M Lloyd-Jones. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis	Kizárva	Nem postmenopausás osteoporosist vizsgál
3	HTA adatbázis: Stevenson M, Davis S, Lloyd Jones M, Beverley C.. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Health Technology Assessment 2007; 11(4): 1-134	Beválogatva	
4	DARE adatbázis Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Health Technology Assessment 2007; 11(4): 1-134	Beválogatva	
5	HTA adatbázis National Horizon Scanning Centre. Strontium ranelate for osteoporosis - horizon scanning review. National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2003	Kizárva	Nem szisztematikus elemzés
6	NHS EED adatbázis: van Staa T P, Geusens P, Zhang B, Leufkens H G, Boonen A, Cooper C. Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. Rheumatology 2007; 46(3): 460-466	Kizárva	Nem stroncium-ranelátot vizsgál
7	NHS EED adatbázis Borgstrom F, Jonsson B, Strom O, Kanis J A. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. Osteoporosis International 2006; 17(12): 1781-1793	Beválogatva	
8	DARE adatbázis O'Donnell Siobhan AU: Cranney Ann AU: Wells George A AU: Adachi Jonathan AU: Reginster Jean-	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés

	Yves. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2009		
9	HTA adatbázis Strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women with osteoporosis - Technology Assessment Report for NICE, PjtRef 04/28/01 (project). The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) 0	Kizárva	Nem tanulmány (project record)
10	Cochrane Library adatbázis O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster J-Y. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 Issue 3	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
11	EULAR konferencia absztraktok T.C. Brennan, M.S. Rybchyn, A.D. Conigrave, and R.S. Mason STRONTIUM RANELATE EFFECTS ON BONE FORMATION AND BONE RESORPTION: AN IN VITRO STUDY IN HUMAN OSTEOBLASTS Ann Rheum Dis, Jun 2007; 66: 521.	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
12	EULAR konferencia absztraktok S. Choudhary, P. Halbout, C. Alander, L. Raisz, and C. Pilbeam STRONTIUM RANELATE EFFECTS ON OSTEOBLASTIC DIFFERENTIATION ARE ASSOCIATED WITH PGE2-DEPENDENT GROWTH FACTOR PRODUCTION Ann Rheum Dis, Jun 2007; 66: 522.	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
13	EULAR konferencia absztraktok P. Marquis, C. De la loge, M. Diaz-Curiel, T. Spector, and P. Meunier STRONTIUM RANELATE HAS BENEFICIAL EFFECTS ON THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH VERTEBRAL OSTEOPOROSIS (SOTI STUDY)	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
14	EULAR konferencia absztraktok C. Roux, P. Fardellone, J. Fechtenbaum, S. Kolta, H. Kruse, A. Sawicki, K. Hoszowski, J.M. Padrino, H. Sorensen, J. Reginster, and P. Meunier STRONTIUM RANELATE REDUCES THE RISK OF VERTEBRAL FRACTURES IN OSTEOPOROTIC POSTMENOPAUSAL WOMEN WHATEVER THE BASELINE VERTEBRAL FRACTURES STATUS Ann Rheum Dis, Jun 2005; 64: 1177.	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
15	EULAR konferencia absztraktok S. Ortolani, J. Fechtenbaum, J. Devogelaer, J. Cannata, O. Bonidan, J. Hensen, C. Roux, and P. Meunier STRONTIUM RANELATE REDUCES THE RISK OF VERTEBRAL FRACTURES IN OSTEOPOROTIC POSTMENOPAUSAL WOMEN	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés

	WITH MULTIPLE PREVALENT VERTEBRAL FRACTURES Ann Rheum Dis, Jun 2005; 64: 283.		
16	EULAR konferencia absztraktok G. Boivin, M.T. Khebbab, X. Jaurand, F. Farlay, P.J. Meunier, and P.D. Delmas LOCALIZATION OF STRONTIUM, BY X-RAY MICROANALYSIS CARTOGRAPHY, IN BONE BIOPSIES OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROTIC WOMEN TREATED FOR 3 YEARS WITH STRONTIUM RANELATE Ann Rheum Dis, Jun 2007; 66: 520.	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
17	EULAR konferencia absztraktok O. Bruyère, D. Delferriere, C. Roux, J. Fechtenbaum, S. Kolta, and J.Y. Reginster POSITIVE EFFECTS OF STRONTIUM RANELATE ON SPINE OSTEOARTHRITIS PROGRESSION Ann Rheum Dis, Jun 2007; 66: 58.	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
18	EULAR konferencia absztraktok J.Y. Reginster, K. Brixen, C. Cormier, and J.B. Cannata Andia LONG TERM EFFICACY OF STRONTIUM RANELATE IN REDUCING THE RISK OF VERTEBRAL AND NON-VERTEBRAL INCLUDING HIP FRACTURES IN POST MENOPAUSAL OSTEOPOROTIC WOMEN OVER 5 YEARS Ann Rheum Dis, Jun 2007; 66: 102.	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
19	EULAR konferencia absztraktok C. Roux, G. Isaia, J.B. Cannata Andia, and J. Devogelaer STRONTIUM RANELATE REDUCES THE RISK OF VERTEBRAL FRACTURE IN YOUNG POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH SEVERE OSTEOPOROSIS Ann Rheum Dis, Jun 2007; 66: 681.	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
20	EULAR konferencia absztraktok O. Bruyère, C. Roux, J. Detilleux, and J.Y. Reginster INCREASE IN FEMORAL NECK BONE MINERAL DENSITY IS ASSOCIATED WITH DECREASE IN VERTEBRAL AND HIP FRACTURE INCIDENCE DURING A 3-YEAR TREATMENT WITH STRONTIUM RANELATE Ann Rheum Dis, Jun 2007; 66: 521.	Kizárva	Nem egészség-gazdaságtani elemzés
	ISPOR M Olson <sup>1</sup> , N Brereton <sup>2</sup> , J Huels <sup>3</sup> , D Roberts <sup>4</sup> , R Akehurst Comparison of the Cost Effectiveness of Zoledronic Acid 5 mg for the Management of Postmenopausal Osteoporosis in the UK Setting. POS8, 20–23 October, Dublin, Ireland	Kizárva	Nem a strontium-ranelát költség-hatékonysági tanulmány



### ***10.9 A British Medical Journal irányelvében javasolt szempontok az egészség-gazdaságtani elemzések értékelésére***

1. Megfogalmazzák a kutatási kérdést.
2. Megfogalmazzák a kutatási kérdés gazdasági jelentőségét.
3. Világosan közlik az elemzés nézőpontját
4. Megfogalmazzák, miért választanak alternatív beavatkozást az összehasonlításához
5. Az összehasonlításra kerülő alternatívák világosan leírják.
6. Az egészség-gazdaságtani értékelés formáját közlik.
7. Indokolják miért az adott elemzési formát választják a kérdés megválaszolásához.
8. Közlik a hatásosságra vonatkozó felhasznált forrásokat.
9. A hatásossági vizsgálat felépítését és eredményeit közlik (ha egy vizsgálaton alapul).
10. A szintézis vagy metaanalízis részleteit ismertetik (ha több vizsgálaton alapul).
11. Világosan közlik az egészség-gazdaságtani értékeléshez használt elsődleges végpontot.
12. Az egészségi állapot és egyéb hasznosság eredmények értékelését közlik.
13. A résztvevők részletes adatait közlik.
14. A munkaképesség változásokat (ha voltak) külön közlik.
15. A munkaképesség változások relevanciáját a vizsgált kérdésre vonatkozóan tárgyalják.
16. Az erőforrások mennyiségét külön közlik.
17. A mennyiségekre vonatkozó becsléseket és az egység-költségeket közlik.
18. Rögzítik a pénznemet és árat.
19. Részletesen megadják az infláció szerinti igazítást és átváltást.
20. Részletezik a felhasználásra került modellt.
21. Indokolják a modell választást és a kulcsparmétereiket.
22. Közlik az időtávot és a nyereségeket.
23. Közlik a diszkont rátát.
24. A választott rátát indokolják.
25. Magyarázatot adnak, ha nem alkalmaznak költség- vagy haszon diszkontálást.
26. Megadják a statisztikai próbákat és konfidencia intervallumokat.
27. Közlik az érzékenységi vizsgálatok megközelítéseit.
28. Indokolják az érzékenységi vizsgálatokban alkalmazott változókat.
29. Közlik milyen tartományban módosulnak a változók.
30. Összehasonlítást végeznek releváns alternatívákkal.
31. Inkrementális elemzést közlik.

32. A major kimeneteleket aggregált és nem aggregált formában is közlik.
33. Megválaszolják a vizsgálati kérdést.
34. A következtetések a közölt adatokon alapulnak.
35. A következtetések mellett közlik a megfelelő hiányosságokat is.

**10.10 Melléklet A vizsgálatba beválogatott RCT-k és a kizárás-beválogatás okai**

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
1	<i>Ste-Marie LG, Brown JP, Beary JF, Matzkin E, Darbie LM, Burgio DE, Racewicz AJ.</i> Comparison of the effects of once-monthly versus once-daily risedronate in postmenopausal osteoporosis: a phase II, 6-month, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, dose-ranging study. Clin Ther. 2009Feb;31(2):272-85.	Kizárva – fázis II és aktív kontroll
2	<i>Vogel VG, Qu Y, Wong M, Mitchell B, Mershon JL.</i> Incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women after discontinuation of long-term raloxifene administration. Clin Breast Cancer. 2009 Feb;9(1):45-50	Kizárva - Más betegséget vizsgál
3	<i>Fujita T, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y.</i> Comparison of the analgesic effects of bisphosphonates: etidronate, alendronate and risedronate by electroalgometry utilizing the fall of skin impedance. J Bone Miner Metab. 2009;27(2):234-9.	Kizárva – nem megfelelő végpontok
4	<i>Binkley N, Ringe JD, Reed JI, Ljunggren O, Holick MF, Minne HW, Liu M, Lamotta A, West JA, Santora AC.</i> Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: results from the 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial. Bone. 2009 Apr;44(4):639-47.	Kizárva – túl rövid időtáv
5	<i>Sawada K, Morishige K, Nishio Y, Hayakawa J, Mabuchi S, Isobe A, Ogata S, Sakata M, Ohmichi M, Kimura T.</i> Peripheral quantitative computed tomography is useful to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. J Bone Miner Metab. 2009;27(2):175-81.	Kizárás - vizsgálat hatásosságát elemzi

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
6	<i>Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC.</i> Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. N Engl J Med. 2009 Jan 1;360(1):53-62.	Kizárva – mást vizsgál
7	<i>Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, Thomas SP, Chottiner E, Loprinzi CL, Carlson MD, Atherton PJ, Salim M, Perez EA.</i> Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Mar 1;27(7):1047-53.	Kemoterápia miatt kizárva
8	<i>Grey A, Bolland MJ, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR.</i> The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):538-44.	Osteopenia indikáció
9	<i>Cosman F.</i> Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008 Dec;15(6):495-501.	Nem vizsgáljuk a hatóanyagot
10	<i>McClung MR, Bolognese MA, Sedarati F, Recker RR, Miller PD.</i> Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss. Bone. 2009 Mar;44(3):418-22.	Kizárva – csak BMD végpont
11	<i>Mosca L, Grady D, Barrett-Connor E, Collins P, Wenger N, Abramson BL, Paganini-Hill A, Geiger MJ, Dowsett SA, Amewou-Atisso M, Kornitzer M.</i> Effect of raloxifene on stroke and venous thromboembolism according to subgroups in postmenopausal women at increased risk of coronary heart disease. Stroke. 2009 Jan;40(1):147-55.	Nem megfelelő végpontok

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
12	<i>Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl DL, Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Kivitz A, Davies RY, Fitzpatrick LA.</i> Once-monthly oral ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan;94(1):171-80.	Kizárva – csak BMD végpont
13	<i>Nabhan AF, Rabie NH.</i> Isosorbide mononitrate versus alendronate for postmenopausal osteoporosis. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Dec;103(3):213-6.	Más terápiát vizsgál
14	<i>Pelayo I, Haya J, De la Cruz JJ, Seco C, Bugella JJ, Diaz JL, Bajo JM, Repolles M.</i> Raloxifene plus ossein-hydroxyapatite compound versus raloxifene plus calcium carbonate to control bone loss in postmenopausal women: a randomized trial. Menopause. 2008 Nov-Dec;15(6):1132-8.	Open-label kiterjesztés
15	<i>Lam S, Zouzas K.</i> Strontium ranelate for the management of osteoporosis. Consult Pharm. 2008 Jul;23(7):531-7.	Nem rct, review
16	<i>Cuzick J.</i> IBIS II: a breast cancer prevention trial in postmenopausal women using the aromatase inhibitor anastrozole. Expert Rev Anticancer Ther. 2008 Sep;8(9):1377-85.	Más betegség végpontjait vizsgálja
17	<i>Lewiecki EM.</i> A clinician's perspective on the use of zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Clin Densitom. 2008 Oct-Dec;11(4):478-84.	Kizárva – review
18	<b><i>Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Andia JB, Devogelaer JP.</i></b> <b>Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis.</b> <b>Ann Rheum Dis. 2008 Dec;67(12):1736-8.</b>	<b>beválogatva, de nem új rct (SOTI követése)</b>

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
19	<i>Palomba S, Manguso F, Orio F Jr, Russo T, Oppedisano R, Sacchinelli A, Falbo A, Tolino A, Zullo F, Mastrantonio P.</i> Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. Menopause. 2008 Jul-Aug;15(4 Pt 1):730-6.	Open-label kiterjesztés
20	<i>Olevsky OM, Martino S.</i> <i>Randomized clinical trials of raloxifene: reducing the risk of osteoporosis and breast cancer in postmenopausal women.</i> Menopause. 2008 Jul-Aug;15(4 Suppl):790-6.	Más betegséget vizsgál
21	<i>Bianchi G, Sambrook P.</i> Oral nitrogen-containing bisphosphonates: a systematic review of randomized clinical trials and vertebral fractures. Curr Med Res Opin. 2008 Sep;24(9):2669-77.	Kizárva – review
22	<i>Keaveny TM, Hoffmann PF, Singh M, Palermo L, Bilezikian JP, Greenspan SL, Black DM.</i> Femoral bone strength and its relation to cortical and trabecular changes after treatment with PTH, alendronate, and their combination as assessed by finite element analysis of quantitative CT scans. J Bone Miner Res. 2008 Dec;23(12):1974-82.	Kizárva – nem megfelelő végpontok
23	<i>Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts NB, Luckey M, Adachi J, Saag K, Greenspan SL, Seeman E, Boonen S, Meeves S, Lang TF, Bilezikian JP;</i> Open-label Study to Determine How Prior Therapy with Alendronate or Risedronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis Influences the Clinical Effectiveness of Teriparatide Investigators. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3785-93.	Open-label kiterjesztés
24	<i>Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA.</i> <b>Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial.</b> J Bone Miner Res. 2008 Dec;23(12):1923-34.	Beválogatva – rct

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
25	<i>Iizuka T, Matsukawa M.</i> Potential excessive suppression of bone turnover with long-term oral bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic patients. Climacteric. 2008 Aug;11(4):287-95.	Nem megfelelő végpont (level of u-NTx)
26	<i>Chen P, Miller PD, Binkley NC, Kendler DL, Wong M, Krohn K.</i> Use of lowest single lumbar spine vertebra bone mineral density T-score and other T-score approaches for diagnosing osteoporosis and relationships with vertebral fracture status. J Clin Densitom. 2008 Oct-Dec;11(4):525-31.	Kizárva – a T-score eredményeit elemzi
27	<i>O'Malley P.</i> A once-a-year intravenous treatment of osteoporosis in postmenopausal women: implications for the clinical nurse specialist. Clin Nurse Spec. 2008 Jul-Aug;22(4):169-71.	Kizárva – review
28	<i>Roux C.</i> Strontium ranelate: short- and long-term benefits for postmenopausal women with osteoporosis. Rheumatology (Oxford). 2008 Jul;47 Suppl 4:iv20-22.	Kizárva – 2 rct összefoglalása
29	<i>Choi HJ, Im JA, Kim SH.</i> Changes in bone markers after once-weekly low-dose alendronate in postmenopausal women with moderate bone loss. Maturitas. 2008 Jun 20;60(2):170-6.	Kizárva – rövid követési idő
30	<i>Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, Kornitzer M, Mosca L, Collins P, Wenger NK, Song J, Mershon J, Barrett-Connor E;</i> Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. J Natl Cancer Inst. 2008 Jun 18;100(12):854-61.	Kizárva - Más indikációt vizsgál

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
31	<p><i>Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delmas PD, Meunier PJ.</i></p> <p><b>Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial.</b></p> <p><b>Arthritis Rheum. 2008 Jun;58(6):1687-95.</b></p>	<p><b>Beválogatva:</b></p> <p><b>TROPOS</b></p> <p><b>5 éves eredményei</b></p>
32	<p><i>Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, Eriksen EF, Miller PD.</i></p> <p>Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women.</p> <p>Kidney Int. 2008 Sep;74(5):641-8. Epub 2008 May 28.</p>	<p>Nem megfelelő végpontokat vizsgál</p>
33	<p><i>Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, Libanati C.</i></p> <p>Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. J Clin Densitom. 2008 Jul-Sep;11(3):351-9.</p>	<p>Kizárva – open-label és más indikáció</p>
34	<p><i>Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, Vujevich KT, Perera S, Sereika SM, Vogel VG.</i></p> <p>Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.</p> <p>J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2644-52.</p>	<p>Kizárva – csak mellrákot túlélő nőknél vizsgál</p>
35	<p><i>Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, Gerou S, Koukoulis GN, Efstathiadou Z, Kita M, Avramidis A.</i></p> <p>Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial.</p> <p>Int J Clin Pract. 2008 Jun;62(6):919-24.</p>	<p>Kizárva - Nincs placebo kontroll</p>

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
36	<i>Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE; MORE Investigators.</i> The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. J Am Soc Nephrol. 2008 Jul;19(7):1430-8.	Kizárva – CKD indikáció
37	<i>Delmanto A, Nahas-Neto J, Nahas EA, de Oliveira ML, Fernandes CE, Traiman P.</i> Effect of raloxifene on the vaginal epithelium of postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Aug;139(2):187-92.	Kizárva – más indikáció
38	<i>Wermers RA, Recknor CP, Cosman F, Xie L, Glass EV, Krege JH.</i> Effects of teriparatide on serum calcium in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with raloxifene or alendronate. Osteoporos Int. 2008 Jul;19(7):1055-65.	Kizárva – más terápiát vizsgál
39	<i>Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA.</i> Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008 Aug;19(8):1153-60.	Kizárva – osteopenia, és nincs placebo-kontroll
40	<i>Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, Sedarati F, Neate C, Reginster JY.</i> Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. Clin Rheumatol. 2008 Aug;27(8):955-60.	Kizárva – nincs placebo kontroll
41	<i>Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, Tlustochowicz W, Matzkin E, Eusebio R, Zanchetta J, Olszynski WP, Recker RR, McClung MR.</i> Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. Osteoporos Int. 2008 Jul;19(7):1039-45.	Kizárva – nincs placebo kontroll

### 10.11 Melléklet: A stroncium-ranelát RCTk részletes bemutatása



Keresési stratégiánk három RCT vizsgálatot eredményezett, amelyeknek eredeti-, valamint utóközléseit az alábbiakban ismertetjük.

### **Strontium Ranelate for Treatment of Osteoporosis – STRATOS vizsgálat**

*Meunier 2002*<sup>58</sup>

353 beteg bevonásával zajló randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos fázis II, dóziskereső, vizsgálat, amely 31 centrumban (9 európai országban) került lebonyolításra, köztük magyar centrumokkal, betegekkel. A vizsgálatot támogatta és a statisztikai elemzéseket a Servier végezte. A vizsgálat célja a stroncium-ranelát legalacsonyabb hatékony dózisának megállapítása volt postmenopausas vertebrális osteoporosis esetén két éves kezelést követően.

A vizsgálat Jadad szerint 5 pontra értékelhető.

A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait táblázatban foglaltuk össze (37. Táblázat).

### 37. Táblázat A STRATOS vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
45-78 éves nők kaukázusi rassz ≥ 12 hónap menopausa fennállása BMI ≤ 30kg/m <sup>2</sup> igazolt vertebrális osteoporosis (minimális trauma hatására vagy anélkül bekövetkezett legalább egy csigolyatörés a Th4-L5 gerincszakaszon és a lumbális gerinc T-score < -2,4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 2 csigolyatörés (rtg-nel igazolt) a L1-L4-ben,</li> <li>- igazolt másodlagos osteoporosis,</li> <li>- osteomalacia, súlyos scoliosis (&gt;20 fokozat), -</li> <li>- Paget-kór, fejlődő daganat, myeloma multiplex vagy csont-metasztázis,</li> <li>- 2 évnél rövidebb várható élettartam,</li> <li>- veseelégtelenség (kreatinin &gt;120 mcml),</li> <li>- májelégtelenség (prothrombin idő &lt;70%),</li> <li>- ≥ 160g/nap tiszta alkoholfogyasztás,</li> <li>- calcitonin, ösztrogén, kortikoszteroid, anabolikus szteroid vagy napi több mint 800IU D-vitamin kezelés a megelőző három hónapban</li> <li>- foszfát, thiazid diuretikum vagy több mint napi 500mg kalcium kezelés a megelőző hónapban</li> <li>- több mint 30 napos etidronát vagy pamidronát kezelés (15-30 napos etidronát és pamidronát kezelés esetén 3 hónap kimosási időszak szükséges)</li> <li>- bármely egyéb biszfoszfonát kezelés</li> <li>- 2 hónapnál hosszabb fluorid kezelés esetén 5 év, 2 hónapnál rövidebb kezelés esetén 3 hónap kimosási időszak szükséges</li> </ul>

A beválogatott betegeket a lehetséges négy kezelési ág közt randomizálták, placebo, 0,5g, 1g, vagy 2g stroncium-ranelát naponta, két részben bevéve, tablettá formában. Minden beteg napi 500mg kalcium és 800IU D-vitamin kiegészítő kezelést kapott. A beválogatással együtt (-1. hónap) a tervezett vizitek ideje a 0., 1., 3., 6., 9., 12., 18. és 24. hónapban voltak. Gerincrontgen az 1., 12. és a 24. hónapban készült. Csigolya-deformitásként értékelték a vizsgálat során, ha legalább 1 a csigolyatest magassági arányok közül min. 20%-kal csökkent. Néhány centrumban csípőcsontból biopsziát is vettek egy és két éves kezelést követően hisztomorfometriás paraméterek meghatározásához, összesen 64 betegről. Minden tervezett

vizitnél hematológiai és biokémiai vizsgálatokat is végeztek, valamint rögzítették az előfordult tüneteket, betegségeket.

A vizsgálat elsődleges végpontja a lumbális csontsűrűség (Bone Mineral Density, BMD) volt kettős energiájú röntgensugár elnyelődés (DXA – Dual-energy X-ray Absorptometry) meghatározásával mérve a 12. és 24. hónapban. Mivel a stroncium jobban nyeli el a röntgensugarat, mint a kalcium, a mért lumbális BMD értéket a csont stroncium tartalmához korrigálták a 12. ill a 24. hónapban vett csontbiopsziás minták elemzéséből felállított egyenlet alapján. (A femur BMD-re vonatkozóan nem volt ilyen egyenlet felállítható). Másodlagos végpont a combnyak BMD éves változása és a csontképzés, lebontás biokémiai markereinek változása, valamint az új vertebrális deformitások meghatározása 12. és 24. hónapban.

A csoportok betegeit leíró alapváltozók hasonlóak voltak, kivéve a testtömeg indexet (Body Mass Index, BMI), amiben szignifikáns különbség volt az 1g és a 2g stroncium-raneláttal kezelték közt, magasabb volt a nagyobb dózisznál (24,2 vs. 25,7 kg/m<sup>2</sup>), ez azonban sem klinikai, sem hatásosságbeli különbségeket nem okozott.

A beválogatott betegek (n=353) átlag életkora 65,6-66,7 év közötti volt a 4 vizsgálati ágon, a menopausa fennállása 17,5-19,1 év volt. A betegek 55,3-66,7%-át kezelték korábban osteoporosis miatt, és a korábbi átlagos törésszámuk 2,5-2,9, a lumbális T-score értékük -3,80 - -3,97, a lumbális BMD 0,688-0,704g/cm<sup>2</sup> és a combnyak BMD pedig 0,582-0,616g/cm<sup>2</sup> volt.

272 (77,1%) beteg fejezte be a két éves vizsgálatot, 55-en mellékhatás, 23-an nem-orvosi okok miatt hagyták abba idő előtt a kezelést, míg három beteg nem jelent meg a tervezett viziten.

A lumbális BMD dóziszfüggően növekedett a 12. és 24. hónapra, az éves növekedési ütem 2,86% és 7,32% volt a 0,5g és a 2g stroncium-ranelát csoportokban. A stroncium tartalommal korrigált BMD növekedés is szignifikáns eltérést mutatott a nagyobb dózissal a placebohoz képest, így az éves növekedés mértéke 1,35% illetve 2,97% voltak. A combnyak BMD is szignifikánsan emelkedett a magasabb dózis esetén, míg csökkent a placebo szedése mellett (a combnyaknál azonban nem volt lehetőség stroncium-tartalomra korrigálni a mért értékeket). Az új vertebrális deformitások száma nőtt a placebo esetén a második évben az elsőhöz

képest, míg a 0,5g és 2g stroncium-ranelát csoportokban csökkent, és közel változatlan maradt az 1g csoportban. Azon betegek aránya, akiknél legalább egy új csigolya-deformitás megjelent, placeboval 47,3%, míg 0,5g, 1g és 2g stroncium-ranelát esetén pedig rendre 24,2% (RR: 0,51; 95%CI: 0,31-0,84), 40,9% (RR: 0,87; 95%CI: 0,59-1,26) és 26,5% (RR: 0,56; 95%CI: 0,35-0,89) volt. A új deformitás relatív rizikója két éven 0,71 a placebohoz képest (95%CI: 0,49-1,02) a napi 2g stroncium-ranelát kezelés mellett.

Más időtávokat vizsgálva nem volt szignifikáns különbség a csoportok közt. A csont hisztomorfometriás vizsgálatokban nem találták jelét osteomalaciának a stroncium-ranelát csoportban, s nem romlott az osteoid vastagság illetve egyéb mineralizációs biomarkerek sem.

Az előforduló mellékhatások többsége enyhe, közepes súlyosságú volt, s nem volt eltérés a csoportok közt az előfordulásban ( $p=0,707$ , pontos chi-négyzet próba). A vizsgálat során nyolc beteg hunyt el (3 a placebo, 4 a 0,5g és 1 a 1g stroncium-ranelát csoportban), de egyik eset sem hozható összefüggésbe a kezeléssel. A kreatinin-foszfokináz-aktivitás változáson kívül nem volt klinikailag releváns változás a laboratóriumi vizsgálatokban. Az 1g és 2g stroncium-ranelát kezelteknél szignifikánsan emelkedett a kreatinin-foszfokináz-aktivitás, s ez a tendencia volt megfigyelhető a 0,5g csoportban, míg a placeboval változatlan maradt.

**38. Táblázat A STRATOS vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 2. év végén**

<b>Végpontok</b>	<b>Placebo</b>	<b>Stroncium- ranelát 0,5g/nap</b>	<b>Stroncium- ranelát 1g/nap</b>	<b>Stroncium- ranelát 2g/nap</b>
<b>Betegszám</b>	91	85	90	87
<b>Lumbalis BMD éves változása (% - SD)</b>	<b>0,50 – 2,79</b>	<b>1,35 – 3,09</b>	<b>1,65 – 3,69</b>	<b>2,97 – 3,80</b>
<b>Korrigált lumbalis BMD éves változása (% - SD)</b>	<b>0,50 – 2,79</b>	<b>1,15 – 3,02</b>	<b>1,30 – 3,63</b>	<b>2,41 – 3,70</b>
<b>Combnyak BMD éves változása (% - SD)</b>	-0,57 – 4,63	0,24 – 3,01	1,41 – 3,45	3,05 – 4,61
<b>Új vertebrális deformitás az 1-24. hónapban (%) – RR; 95%CI</b>	<b>54,7</b>	<b>38,8</b> - 0,49; 1,02	<b>56,7</b> - 1,04; 0,77-1,39	<b>42,0</b> - 0,77; 0,54-1,09
<b>Tolerálhatósági végpontok</b>				
<b>Összes visszavonás</b>	17	20	24	20
<b>Visszavonás mellékhatás miatt</b>	14	15	15	11
<b>Visszavonás hatástalanság miatt</b>	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
<b>Biztonsági végpontok</b>				
<b>Kezeléshez köthető nem kívánt események (n)</b>	83	70	71	78
<b>Hátfájás (%)</b>	26,4	17,6	16,7	18,4
<b>Arthralgia (%)</b>	17,6	16,5	15,6	14,9
<b>Lumbalis fájdalom (%)</b>	17,6	10,6	16,7	16,1

<b>Alhasi fájdalom (%)</b>	13,2	8,2	7,8	10,3
<b>Gyengeség (%)</b>	6,6	3,5	10,0	12,6
<b>Nem-spinális törés (%)</b>	7,7	7,1	8,9	9,2
<b>Influenza-szerű tünetek (%)</b>	9,9	8,2	6,7	4,6
<b>Csontrendszeri fájdalom (%)</b>	8,8	5,9	3,3	5,7
<b>Hányinger (%)</b>	6,6	3,5	4,4	9,2
<b>Fejfájás (%)</b>	6,6	3,5	3,3	8,0
<b>Székrekedés (%)</b>	9,9	5,9	1,1	4,6
<b>Dyspepsia (%)</b>	7,7	5,9	4,4	3,4
<b>Hasmenés (%)</b>	6,6	3,5	6,7	3,4
<b>Szédülés (%)</b>	4,4	5,9	5,6	4,6
<b>Rhinitis (%)</b>	5,5	5,9	5,6	3,4
<b>Köhögés (%)</b>	2,2	9,4	4,4	3,4
<b>Pharingitis (%)</b>	6,6	2,4	3,3	4,6
<b>Bronchitis (%)</b>	6,6	7,1	2,2	-
<b>Izomfájdalom (%)</b>	5,5	4,7	2,2	2,3
<b>Gastritis (%)</b>	2,2	4,7	2,2	5,7
<b>Magas vérnyomás (%)</b>	3,3	7,1	2,2	2,3
<b>Neuralgia (%)</b>	2,2	2,4	5,6	3,4
<b>Cystitis (%)</b>	2,2	1,2	5,6	4,6

*n.k.: nem közölték*

### **Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention – SOTI vizsgálat**

*Meunier 2004*<sup>59</sup>

A SOTI 1649 beteg bevonásával (beválogatás: 1996. november – 1998. július) zajló, randomizált kettős-vak, placebo kontrollos vizsgálat volt<sup>59</sup>, amely 72 európai és ausztrál

járóbeteg (ambuláns) centrumban került lebonyolításra. A vizsgálatot a Servier támogatta és részt vett az adatok gyűjtésében, elemzésében is. A vizsgálat célja a stroncium-ranelát 2g/nap öt éves kezelés biztonságosságának és hatásosságának elemzése volt postmenopausás osteoporosisos betegeknél, akiknél korábban már előfordult vertebrális törés. A vizsgálat Jadad szerint 5 pontra értékelhető.

A publikáció a harmadik év végén megfigyelt eredményeket mutatja be. A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait táblázatban foglaltuk össze (39. Táblázat).

### 39. Táblázat A SOTI vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
<p>≥ 50 éves nő</p> <p>≥ 5 év menopausa fennállása</p> <p>≥ 1 gerinc röntgennel igazolt törés (minimális trauma hatására)</p> <p>≤ 0,840 g/cm<sup>2</sup> a lumbális-gerinc BMD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- csont-metabolizmussal esetlegesen interferáló súlyos betegség vagy állapot,</li> <li>- osteoporosisellenes-kezelés (fluorid-sók vagy biszfoszfonát kezelés legalább 14 napig a megelőző 12 hónapban, vagy ösztrogén, calcitonin vagy calcitriol kezelés legalább 1 hónapig a megelőző 6 hónapban)</li> </ul>

A D-vitamin- és a kalcium-hiány mértékétől függően 2-24 hetes bevezető periódus után randomizálták a betegeket a napi 2g stroncium-ranelát vagy placebo csoportokba. A betegek választhattak, hogy napi egyszer, lefekvés előtt 2 tasak, vagy kétszer, reggeli és lefekvés előtt 1-1 tasak, veszik be vízben feloldva a szert (87% a napi egyszeri szedést választotta). A három éves kezelés során a betegek a vizsgálati szerek mellett kalcium (akár napi 1000mg) és D-vitamin (400-800 IU) kiegészítést is kaptak a napi bevitel és a szérum-koncentrációk figyelembevételével.

Kiinduláskor három oldalirányú gerincrontgent (thoracalis, lumbális, thoraco-lumbális átmenet) készítettek, melyeket évente ismételték illetve ha klinikai csigolyatörés gyanúja merült fel (akut hátfájdalom és/vagy min 1 cm-es testmagasság csökkenés), emellett anteroposterior gerincrontgent is készítettek a vizsgálat indulásakor. A vertebrális törések

elemzésére két módszert is alkalmaztak, egy szemi-kvantitatív vizuális (0-3 kategóriák, a T4-L4 csigolyák magasságának százalékos csökkenése alapján, 1: 10-25%, 2: 25-40% és 3: legalább 40%) és egy kvantitatív (T4-L4 csigolyák anterior, középső és posterior magasságának mérésével) módszert. Új vertebrális törésként értelmezték a szemi-kvantitatív elemzésnél, ha a 0 kiindulási kategóriából 1-3 kategóriákba került a beteg, míg a másik módszernél, ha a csökkenés legalább 15% vagy 3mm volt csigolyánként. Nem-vertebrális töréseket röntgennel vagy kórházi jelentésekkel igazolták (a vizsgálatnak azonban nincs megfelelő statisztikai ereje a két csoport összehasonlításához ebben a végpontban). Koponya-, arc-, kéz- és lábujj-, valamint farkcsonttöréseket nem osteoporoticus törésként értelmezték. A betegek testmagasságát 6 havonta mérték standardizált módszerrel. BMD-t a lumbális gerincnél és a femur proximális részén is mérték kettős energiájú röntgensugár elnyelődés (DXA) módszerrel kiinduláskor majd 6 havonta (a csont stroncium tartalmának megfelelően korrigálták a lumbalis BMD értékeket). Vér- és vizeletvizsgálatokat a vizsgálat kezdetén, a 3. és 6. hónapban, majd félévente végeztek. Csontbiopsziát csípőcsontból, 20 egymást követő betegnél végeztek a stroncium koncentráció és biztonsági hisztomorfometriás elemzésekhez.

Az 1649 randomizált betegből 1442 (87,4%) került az ITT elemzésbe, a stroncium-ranelát (n=686) és a placebo (n=699) csoportok betegeit leíró alapváltozók hasonlóak voltak. A két csoportban megközelítőleg azonos arányban voltak a három éves követés végén a kezeltek, a stroncium-ranelát csoportban 628 (87,4%), a placebo csoportban 632 (87,3%) beteg. A menopausa fennállása 22,1 vs. 21,6 év, a korábbi nem-vertebrális törések aránya 33,7% vs. 32,0%, a korábbi vertebrális törések száma 2,16 vs. 2,20 volt a stroncium-ranelát illetve a placebo csoportokban. A kiindulási BMD és T-pont értékek is hasonlóak voltak a lumbális gerincben, a femur nyak részén és a teljes csípőben is a két vizsgálati csoportban.

Az első év végén az új vertebrális törések előfordulása jelentősen alacsonyabb volt a stroncium-ranelát, mint a placebo csoportban, 6,4% vs. 12,2% (RR: 0,51, 95%CI: 0,36-0,74;  $p < 0,001$ ). Hasonló eredmények voltak a szimptomatikus töréseknél is 3,1% vs. 6,4% (RR: 0,48, 95%CI: 0,29-0,80;  $p = 0,03$ ). A harmadik év végén az új vertebrális törés az aktív kezeléssel 20,9%, míg a placebo kezelteknél 32,8% volt (RR: 0,59, 95%CI: 0,48-0,73;  $p < 0,001$ ), ez alapján 9 (95%CI: 6-14) beteg három éves kezelésével előzhető meg egy új esemény (40. Táblázat). A vizsgálat két röntgen elemzési módszere is megerősítette, hogy a három éves stroncium-ranelát kezelés hatására jelentősen csökken az új vertebrális törések előfordulása. Az egy új törést szenvedettek aránya 17,7% és 28,4% (RR: 0,58, 95%CI: 0,46-



0,73;  $p < 0,001$ ), az egynél több törést szenvedettek előfordulása 6,4% és 9,8% (RR: 0,64, 95%CI: 0,44-0,93;  $p = < 0,002$ ) volt az aktív és a placebo kezelt csoportokban. Szimptomatikus vertebrális törést 192 betegnél figyeltek meg, 11,3% a stroncium-ranelát és 17,4% a placebo csoportban (RR: 0,62, 95%CI: 0,47-0,83;  $p < 0,001$ ). A három éves kezelést követően a legalább 1cm testmagasság csökkenés 30,1%-ban fordult elő az aktív szerrel, míg 37,5%-ban a placebo kezeléssel ( $p = 0,003$ ). Nem-vertebrális törés 112 betegnél volt a stroncium-ranelát kezeltéknél, és 122 betegnél a placebo kezeltékből, azonban ezek az értékek statisztikailag nem megfelelő erejűek (RR: 0,90, 95%CI: 0,69-1,17).

A kiindulási értékekről a BMD a stroncium-ranelát kezeléssel folyamatosan emelkedett, amíg elért egy platót, így az aktív kezeléssel a lumbális gerincben 12,7%-kal, a combnyaknál 7,2%-kal és a teljes csípőben 8,6%-kal volt magasabb érték mérhető a harmadik év végén. A placebo csoportban ezek az értékek valamelyest csökkentek, így a különbség a megfigyelés végén 14,4%, 8,3% illetve 9,8% volt, rendre. A stroncium tartalommal korrigált BMD a lumbális gerincben 6,8%-kal emelkedett a stroncium-ranelát kezelés hatására, míg a placeboval 1,3%-kal csökkent, így a kezeléshez kapcsolódó változás 8,1%. Az elvégzett biopsziákban nem találtak osteomaláciát vagy egyéb elsődleges mineralizációs defektust.

A három éves kezelés során a compliance 83%-os volt a stroncium-ranelát kezeléssel és 85%-os a placeboval. A mellékhatások, a súlyos mellékhatások és a mellékhatás miatti visszavonások aránya hasonló volt a két csoportban. A leggyakoribb gastrointestinális mellékhatás a stroncium-ranelát csoportban a hasmenés volt 6,1% előfordulással, míg ez a placeboval 3,6% volt ( $p = 0,02$ ), azonban ezek megszűntek az első három hónap után. A szérumban a kalcium szint csökkent és a szérumban a foszfát koncentráció emelkedett a placebohoz képest az aktív kezeléssel az első három hónapban, majd ezek beálltak egy platóra. A csoportok közti különbség értékek a kalciumra 95%CI: -0,08- -0,05mmol/l, a foszfátra 95%CI: 0,08-0,12mmol/l.

#### **40. Táblázat A SOTI vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 3. év végén**

Végpontok	Stroncium-ranelát napi 2g/nap	Placebo
Betegszám	719	723
Új vertebrális törés (%)	<b>20,9</b>	<b>32,8</b>
Egy új vertebrális törés (%)	17,7	28,4
Több mint egy új vertebrális törés (%)	6,4	9,8
Szimptomatikus vertebrális törés (%)	11,3	17,4
Legalább 1cm testmagasság csökkenés (%)	30,1	37,5
BMD változás kiindulástól, lumbális gerinc (%)	12,7	-1,7
BMD változás kiindulástól, combnyak (%)	7,2	-1,1
BMD változás kiindulástól, teljes csípő (%)	8,6	-1,2
<b>Tolerálhatósági végpontok</b>		
Összes visszavonás	n.k.	n.k.
Visszavonás mellékhatás miatt	n.k.	n.k.
Visszavonás hatástalanság miatt	n.k.	n.k.
<b>Biztonsági végpontok</b>		
Nem kívánt események	n.k.	n.k.
Hasmenés (%)	6,1	3,2

n.k.: nem közölték

*Marquis 2008*<sup>55</sup>

A SOTI vizsgálat során életminőségre vonatkozó adatok gyűjtése is történt, mégpedig az SF-36 generikus és a QUALIOST<sup>®</sup> betegség-specifikus önkítöltős kérdőívvel, kiinduláskor majd azt követően minden hatodik hónapban. (Mivel görög validált kérdőív nem állt rendelkezésre, ezért ezekben a centrumokban ezen adatokat nem gyűjtötték.) Az SF-36<sup>®</sup> 36 eleme nyolc dimenzióban írja le a beteg állapotát, melyet a mentális és fizikális komponensekbe összevontan is bemutatja 0-100 skálán, ahol a magasabb érték a jobb egészségi állapotra utal. A QUALIOST<sup>®</sup> kérdőív az SF-36<sup>®</sup> kérdőíven alapul, melyet további

23 (10 a fizikai, 13 az érzelmi állapotra vonatkozó) kérdéssel egészítették ki a postmenopausás osteoporosisos betegséghez kapcsolódó életminőség mérésére, fizikális és emocionális dimenziókban. A kérdőív dimenziói együtt és külön is értékelhetők (0-100 skálán), ahol az alacsonyabb érték jobb életminőségre utal. (A QUALIOST® kérdőív jogainak tulajdonosa a Servier.)

Az életminőség kérdőívek kitöltési aránya 93% felett volt a kiinduláskor, a harmadik év végén pedig 79% az elemzett 618 stroncium-ranelát és 622 placebo beteg körében. A QUALIOST® értékek alapján az aktív kezeléssel az életminőség javult (-1,29), míg a placebo csoportban enyhén romlott (0,77) a kezelés végére, s a csoportok közti különbség is szignifikáns volt ( $p=0,028$ ). A fizikális és pszichológiai funkciók javulása volt megfigyelhető az aktív kezeléssel (-0,84, ill. -1,61), azonban ezek romlása volt tapasztalható a placebo kezeléssel (1,31, ill. 1,21) a harmadik év végére (a kezelési ágak közti különbségek 5%-os szinten szignifikánsak). Az SF-36 kérdőív alapján mindkét kezelési csoportban romlottak a mentális és a fizikális értékek, képességek is, -2,51 és -0,30 ponttal a stroncium-ranelát csoportban, -1,95 és -0,95 ponttal a placebo csoportban. A csoportok közti különbség nem volt szignifikáns a felmérés során (41. Táblázat). Az „Általános Egészség Érzet” a stroncium-ranelát csoportban szignifikánsan jobb volt, mint a placebo csoportban A hátfájás-mentes betegek aránya 30%-kal alacsonyabb volt a stroncium-ranelát kezelteknél, kb. 15% vs. 10% ( $p=0,005$ ) a harmadik év végén.

#### 41. Táblázat Életminőség eredmények a SOTI vizsgálatban a 3. év végén

Végpontok	Stroncium-ranelát napi 2g	Placebo
QUALIOST® teljes érték kiinduláskor, átl. (SD)	38,47 (20,95)	40,35 (21,86)
QUALIOST® teljes érték változás, átl.	-1,29	0,77
QUALIOST® fizikális érték változás, átl.	-0,84	1,31
QUALIOST® mentális érték változás, átl.	-1,61	0,21
SF-36® fizikális érték kiinduláskor, átl. (SD)	37,86 (9,81)	37,40 (9,50)
SF-36® mentális érték kiinduláskor, átl. (SD)	45,81 (12,08)	44,86 (11,87)
SF-36® fizikális érték változás, átl.	-0,30	-0,95
SF-36® mentális érték változás, átl.	-2,51	-1,95

Roux 2008.<sup>75</sup>

A SOTI vizsgálat fiatalabb (50-65 éves) postmenopausás betegeinek elemzését közli a tanulmány, melynek elsődleges végpontja az új vertebrális törést szenvedett betegek incidenciájának meghatározása volt. A másodlagos végpontok a nem-vertebrális törések incidenciája és a gerinc valamint a csípő BMD értékeinek változása voltak. A 385, 50-65 éves beteg közül 353 (stroncium-ranelát, n=168) felelt meg az elemzés kritériumainak, ahol a betegeket leíró alapváltozók hasonlóak voltak a két csoportban.

A vertebrális törést szenvedettek előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt a stroncium-ranelát csoportban, mint a placeboval kezeltéknél a harmadik évben (RR: 0,57; 95%CI: 0,36-0,92, 16,9% vs. 29,6%), ami hasonló maradt a negyedik évben is (RR: 0,65; 95%CI: 0,42-0,99, 21,6% vs. 32,8%). Nem volt szignifikáns különbség a nem-vertebrális törések incidenciájában a négy éves kezelés során a kezelési csoportok közt (aktív kezeléssel: 14,5%, placeboval: 14,6%). Szignifikánsan alacsonyabb volt a szimptomatikus vertebrális törések (radiológiailag igazolt törés és hátfájás, vagy a testmagasság  $\geq 1$ cm csökkenése) incidenciája a stroncium-raneláttal kezeltéknél, mint a placebo csoportban a harmadik év végén, RR: 0,46 (95%CI: 0,22-0,97). A hatás fennmaradt a negyedik évben is, RR: 0,48 (95%CI: 0,24-0,95). A BMD értékek a három éves kezelést követően a gerincben és a csípőben is emelkedtek a kiinduláshoz képest a stroncium-ranelát csoportban, 11,8% ill. 4,5%, míg a placebo csoportban csökkentek, -2,8% ill. -3,0%. A negyedik évben az aktív kezeléssel ezek az értékek tovább emelkedtek 15,8%-ra a gerincben és 7,1%-ra a csípőben, míg a placebo kezeltéknél -2,4%-ra és -2,8%-ra változtak (mindkét helyen a csoportok közti különbség szignifikáns,  $p < 0,001$ ). A négy éves követés alatt a klinikai, a súlyos, a kezeléshez kapcsolódó mellékhatások hasonlóan fordultak elő a két csoportban, nem volt szignifikáns klinikai különbség az émelygés, hasmenés, fejfájás, dermatitis, ekcéma, vénás trombózis eseményekben. A vizsgált populációban a három illetve négy éves kezelés alatt a teljes biztonságossági, mellékhatás profil igen hasonló volt a teljes SOTI vizsgálatban megfigyeltekhez, melyeket korábban már bemutattunk.

Meunier 2009.<sup>60</sup>

A tanulmány a SOTI vizsgálat négy éves BMD és életminőség eredményei mellett az egy (ötödik) éves kiterjesztés során mért BMD eredményeket mutatja be. Az 1:1 arányban stroncium-ranelát vagy placebo csoportokba randomizált betegek négy éves kezelése után az

aktív kezelteket randomizálták (1:1) a további stroncium-ranelát vagy placebo terápiákba, míg a korábban placebo kezelteket átváltották aktív kezelésre.

A negyedik év végi elsődleges végpont az új vertebrális törést szenvedett betegek incidenciája, a másodlagos végpont pedig az új klinikai vertebrális törések, osteoporotikus perifériás törések, változás a testmagasságban, L2-L4 BMD, teljes csípő és combnyak BMD, csontanyagcsere markerek és az életminőség (SF-36<sup>®</sup> és QUALIOST<sup>®</sup>) voltak.

Az ötödik év végén az elsődleges végpont az L2-L4 BMD értékek, a másodlagos végpontok a teljes csípő és a combnyak BMD, az új vertebrális törések és csontanyagcsere markerek voltak.

Az 1 649 randomizált betegből 1 149 (69,7%, 572 beteg a stroncium-ranelát, 577 beteg a placebo csoportban) fejezte be a négy éves kezelést. A stroncium-ranelát csoportból az ötödik évre a randomizálást követően 288-an maradtak az aktív kezelésen, míg 284-en váltottak placebora. Az ötödik évet 1 070 beteg fejezte be a vizsgálatban, azonban csak 880 beteg került be a végső elemzésbe, mivel 190 esetben hiányzott a 48. havi vagy az utáni eredmények egy része. Az elemzésbe bevont betegeket leíró alapváltozók hasonlóak voltak a kezelési csoportokban.

A vertebrális törések szignifikánsan ritkábban fordultak elő négy éves stroncium-ranelát kezeléssel, mint a placebo mellett, RR: 0,67 (95%CI: 0,55-0,81), így 11 (95%CI: 7-24) beteget szükséges négy évig kezelni ahhoz, hogy egy új esemény elkerülhető legyen. A súlyosabb betegeknél (kettő vagy több vertebrális törés kiinduláskor) is hasonló eredményt közöltek RR: 0,64 (95%CI: 0,50-0,81). Az összes új vertebrális törések száma is alacsonyabb volt az aktív kezeléssel, mint placeboval (275 vs. 421,  $p < 0,001$ ), az új vertebrális törés kockázata 36%-kal csökkent, RR: 0,64 (95%CI: 0,49-0,83). A perifériás törések kockázatában nem volt szignifikáns különbség a két csoport közt, RR: 0,92 (95%CI: 0,72-1,19). A stroncium-ranelát csoportban alacsonyabb volt az átlagos testmagasság-csökkenés, mint a placebo csoportban, a különbség 2,1mm (SE: 0,8) volt. Az aktív kezeléssel alacsonyabb volt a  $\geq 1$ cm testmagasság-csökkenést szenvedett betegek aránya, mint a placeboval (36,6% vs. 42,1%,  $p = 0,034$ ). A BMD értékek és a csontanyagcsere markerek is kedvezőbbek voltak a stroncium-ranelát kezelés mellett, mint a placebo kezeléssel.

A betegek 87%-ánál (1 250 beteg, 623 stroncium-raneláttal kezelt) elemezték az életminőséget a negyedik év végén. Nem volt szignifikáns különbség az SF-36<sup>®</sup> mentális és fizikális komponenseiben sem a kezelési csoportok közt. Szignifikáns volt viszont a

különbség a kiindulási és az utolsó mért értékek, illetve a kiindulási és a kezelés befejezésekor mért értékek közt az „Általános egészség érzet” (General Health Perception) dimenzióban ( $p=0,043$ , ill.  $p=0,012$ ). A teljes QUALIOST<sup>®</sup> értékek jobbak (alacsonyabbak) voltak a stroncium-raneláttal kezelték közt minden kontroll (a kiindulás után mért) időpontban és a csoportok közti különbség is szignifikáns volt a kiindulás és a vizsgálat végpontja között ( $-0,06$  a stroncium-ranelát csoportban,  $1,92$  a placebo csoportban,  $p=0,020$ ) illetve a kezelés befejezésekor ( $-0,40$  a stroncium-ranelát csoportban,  $1,63$  a placebo csoportban,  $p=0,015$ ). A fizikális és emocionális dimenziók külön-külön elemzésekor szignifikánsan jobb eredmények voltak a stroncium-ranelát kezeltékknél, mint a placebo csoportban mind a kiindulás és az utolsó mért értékek, mind a kiindulás és a kezelés befejezésekor mért értékek közt ( $p=0,012-0,034$ ). A hátfájástól mentes betegek aránya (a QUALIOST<sup>®</sup> idevonatkozó kérdése alapján) a négy éves kezelést követően szignifikánsan magasabb volt a stroncium-ranelát csoportban, mint a placebo kezeltékknél,  $14,6\%$  vs.  $11,2\%$ , RR:  $1,28$  (95%CI:  $1,08-1,52$ ).

Az ötödik évben tovább folytatódott a stroncium-raneláttal kezeltékknél az L2-L4 BMD javulása az előző négy évhez hasonlóan, további  $1,2\pm 5,8\%$  növekedéssel a 48. hónap és a vizsgálat vége közt. Az aktív kezelésről placebo-ra váltott betegek esetén a BMD érték növekedés megfordult, de még mindig magasabb volt, mint a kiinduláskor. A placebo-ról stroncium-ranelát kezelésre váltott betegek esetén a BMD értékek emelkedtek az ötödik évben ( $5,3\pm 7,2\%$ ). A négy év stroncium-ranelát kezelést követően a randomizált csoportok közt minden mérési helyen jobbak voltak a BMD értékek a további aktív kezeltékknél, mint a placebo-ra váltottaknál (42. Táblázat). A csontanyagcsere markerek az aktív kezelés felfüggesztése utáni 12 hónapban szignifikánsan romlottak.

**42. Táblázat BMD értékek százalékos változása a 48. hónap és az utolsó mérés közt, korábban stroncium-ranelát kezelték körében**

	Stroncium-ranelát az 5. évben (SD)	Placebo az 5. évben (SD)	Csoportok közti különbség (SE)*	95%CI:
<b>Lumbális gerinc (L2-L4)</b>	1,21±5,78	-3,22±5,79	4,43 (0,57)	3,32-5,54
<b>Combnyak nyak</b>	0,11±4,16	-2,12±5,79	2,22 (0,50)	1,24-3,21
<b>Teljes csípő</b>	0,41±3,02	-2,53±4,36	2,94 (0,37)	2,21-3,67

\*: stroncium-ranelát öt évig csoport mínusz az ötödik évre placebo-ra váltott csoport

A négy éves kezelés alatt 739 (89,5%) beteg a stroncium-ranelát csoportban, 720 (88,5%) beteg a placebo csoportban jelentett legalább egy mellékhatást. Az aktív kezelés mellett szignifikánsan gyakrabban fordult elő hasmenés (6,3% vs. 3,8%) és émelygés (5,2% vs. 3,8%), mint a placebo kezelteknél. A két megfigyelt csoportban hasonló volt a bőrbetegségek (14,5% vs. 15,1%), ezen belül a dermatitis (2,1% vs. 1,8%) és az ekcéma (1,0% vs. 1,2%) előfordulása. A négy éves megfigyelés alatt 8 stroncium-ranelát kezelt betegnél volt embólia vagy vénás-trombózis, míg 5 betegnél a placebo csoportból. Az ötödik évben is hasonló volt a mellékhatások, hasmenés, émelygés, bőrbetegségek, előfordulása, mint a vizsgálat első négy évében. A szérum kreatinin-kináz koncentráció emelkedése volt megfigyelhető a stroncium-ranelát kezelést kezdő betegeknél, a betegek 0,7%-ánál a normálérték háromszorosát meghaladóan, de senkinél nem haladta meg a normálérték ötszörösét. Az egyéb laborparaméterek változása kisebb volt, s nem volt klinikai relevanciájuk.

### Treatment of Peripheral Osteoporosis – TROPOS vizsgálat

*Reginster 2005*<sup>71</sup>

A randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos vizsgálat 75 európai és ausztrál centrumban zajlott, és 5 091 beteget válogattak be. A vizsgálatot a Laboratoires Servier támogatta. Az öt éves vizsgálat célja a stroncium-ranelát 2g/nap hatásosságának és tolerálhatóságának elemzése a nem-vertebrális törések megelőzésében postmenopausas osteoporosisos ambuláns betegek körében. A vizsgálat Jadad szerint 5 pontra értékelhető.

A publikáció a harmadik év végén megfigyelt eredményeket mutatja be. A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait táblázatban foglaltuk össze (43. Táblázat).

#### 43. Táblázat A TROPOS vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\leq 0,600\text{g/cm}^2</math> combnyak BMD,</li> <li>- T-score <math>&lt; -2,5</math></li> <li>- <math>\geq 74</math> éves nők vagy</li> <li>- 70-74 éves és legalább egy törési rizikó faktora van (úgy mint korábbi postmenopausás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- csont-metabolizmussal esetleges interferáló súlyos betegség vagy állapot,</li> <li>- osteoporosis-ellenes kezelés (biszfoszfonát kezelés legalább 14</li> </ul>

osteoporosisos törés, nyugdíjasotthoni elhelyezés, gyakori esések, vagy anyai osteoporotikus csípő, gerinc vagy csukló törés)	napig a megelőző 12 hónapban, vagy ösztrogén, calcitonin, fluorid, D-vitamin vagy calcitriol kezelés legalább 1 hónapig a megelőző 6 hónapban)
---	--

A kalcium és D-vitamin szintek normalizálása érdekében 2 hét – 6 hónap bevezető időszak előzte meg a randomizálást. Minden résztvevő kalcium (napi 0mg, 500mg vagy 1000mg) és D-vitamin (400-800IU/nap) kiegészítést kapott a napi bevitelük és szérumszintjük alapján. A vizsgálat teljes tartama alatt a bevezető fázisban megállapított dózisban kapták az előbbi szereket a betegek. A betegek választhattak, hogy napi egyszer, lefekvés előtt 2 tasak, vagy kétszer, reggeli és lefekvés előtt 1-1 tasak, veszik be vízben feloldva a szert (a betegek mintegy 90% a napi egyszeri szedést választotta).

A vizsgálat elsődleges végpontja a nem-vertebrális törések incidenciájának meghatározása. Ezek dokumentációja röntgenfelvétellel vagy kórházi jelentésekkel történt. Major nem-vertebrális törések (csípő, csukló, medence, keresztcsont, borda-szegycsont, kulcscsont, felkar) előfordulásának meghatározása volt a vizsgálat másodlagos végpontja. BMD-t a femur proximális részén mérték kettős energiájú röntgensugár elnyelődés (DXA) módszerrel kiinduláskor majd 6 havonta.

A tervezett vizitek az első hat hónapig 3, majd azt követően 6 havonta zajlottak. A farkcsont-koponya-, állkapocs-, arc-, ujjperc- (kéz- és lábujj-), valamint bokatöréseket nem osteoporotikus törésként értelmezték.

4 932 (97%) beteg került az ITT elemzésbe, 1 977 (39%) beteg volt legalább 74 éves és a bevezetési, kimosási időszak  $101 \pm 52$  nap volt. A csoportok betegeit leíró alapváltozók hasonlóak voltak az ITT és a magas-törésrizikójú (74 év, vagy afelett és a combnyak T-score maximum -3,0) csoportban is a placebohoz viszonyítva. Az ITT populációban a menopausa fennállása 28,4-28,5 év volt 76,7-76,8 év átlagéletkor mellett, ahol a korábbi összes osteoporotikus törések előfordulása 55,4% volt a stroncium-ranelát és 54,2% a placebo csoportban. A combnyak T-score -3,13, a teljes csípőben -2,70 és a lumbális gerincben -2,83- -2,84 volt kiinduláskor.



A három éves kezelés során az átlagos kezelési idő  $906 \pm 471$  nap volt, míg a compliance 82%-os volt, a magas rizikó csoportban ezek az értékek  $838 \pm 485$  nap és 80% voltak.

A három éves kezelést követően a stroncium-ranelát kezelés mellett a nem-vertebrális törések relatív kockázata 16%-kal volt alacsonyabb, mint a placebo kezelésnél (RR: 0,84; 95%CI: 0,702-0,995;  $p=0,04$ ), míg a major nem-vertebrális osteoporotikus töréseknél ez 19% volt (RR: 0,81; 95%CI: 0,66-0,98;  $p=0,031$ ). A csípőtörések relatív rizikója 15%-kal volt alatta a placebo csoport értékének, azonban ez az eltérés nem szignifikáns. A magas-törésrizikójú csoportban a csípőtörések relatív rizikója 36%-kal csökkent a placebohoz képest (RR: 0,64; 95%CI: 0,412-0,997;  $p=0,046$ ). A vertebrális törések előfordulása 14% volt a placebo csoportban és 7,7% az aktív kezelés mellett három év alatt. Az új vertebrális törések relatív kockázata 45%-kal csökkent a placebo csoporthoz képest az első évben (RR: 0,55; 95%CI: 0,39-0,77;  $p<0,001$ ), míg a harmadik év végére ez 39% volt (RR: 0,61; 95%CI: 0,51-0,73;  $p<0,001$ ). Az első vertebrális törés relatív kockázata 45%-kal csökkent (RR: 0,55; 95%CI: 0,42-0,72;  $p<0,001$ ) a placebohoz képest. A már korábban vertebrális törést elszenvedettek közt az újabb esemény gyakorisága 22,7% vs. 31,5% volt az aktív kezelést előnyben részesítve, 32%-os relatív kockázat csökkenéssel három év alatt (95%CI: 0,53-0,88;  $p<0,001$ ). A BMD értékek szignifikánsan javultak a stroncium-ranelát kezelés hatására, mind a combnyakon (5,7%), mind a teljes csípőben (7,1%), placebohoz viszonyított emelkedés 8,2% illetve 9,8% volt a kezelés végére (44. Táblázat). A stroncium csontbeli megoszlása miatt a mért BMD értékek korrekcióra szorulnak, ami alapján a valós BMD érték a mértnek mintegy 50%-a lehet.

Mellékhatások közel azonos arányban fordultak elő az aktív és a placebo kezelték közt (87,9% vs. 88,9%), hasonlóan a súlyos mellékhatásokhoz (24,7% vs. 24,4%). A mellékhatás miatti visszavonás a stroncium-ranelát csoportban 24,2%, míg a placebónál 21,6% volt három év alatt. A hányinger (7,2% vs. 4,4%), a hasmenés (6,7% vs. 5,0%), a fejfájás (3,4% vs. 2,4%) illetve a dermatitis és ekcéma (5,5% vs. 4,1%) voltak a leggyakoribb nem-kívánt események a stroncium-ranelát és a placebo csoportokban. Ezek azonban csak a kezelés első három hónapjában voltak megfigyelhetők. A felső-gastrointestinalis tünetek előfordulása is hasonló volt a két kezelési ágon, a gastritis incidenciája 2,3% volt a stroncium-ranelát és 2,7% a placebo alkalmazása mellett. Az aktív kezeléssel a szérum kalciumszint csökkent  $2,39 \pm 0,12$  mmol/l kiindulási értékről  $2,33 \pm 0,12$  mmol/l-re, míg a placebo csoportnál változatlan maradt. A szérum foszforszint emelkedett a stroncium-ranelát csoportban

1,22±0,18mmol/l-ről 1,32±0,17mmol/l-re, míg a placebo kezeléssel enyhe (1,22±0,17mmol/l-ről 1,21±0,15mmol/l-re) csökkenés volt megfigyelhető. A kalcium- és foszfor-szérumkoncentráció változása nem okozott klinikai változásokat, eredményeket.

44. Táblázat A TROPOS vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 3. év végén

Végpontok	Stroncium-ranelát napi 2g/nap	Placebó
Betegszám	2479	2453
Nem-vertebrális osteoporosishoz kapcsolódó törés (%)	<b>11,2</b>	<b>12,9</b>
Összes törés incidenciája (%)	11,2	12,9
Major osteoporotikus törés (%)	8,7	10,4
Csuklótörés (%)	3,2	3,2
Medence-, keresztcsonttörés (%)	1,0	1,4
Borda-, szegycsonttörés (%)	1,3	2,0
Kulcscsonttörés (%)	0,2	0,4
Felkartörés (%)	0,7	1,3
Csípőtörés (%)	2,9	3,4
Csípőtörés a magas rizikó csoportban (%)	4,3	6,4
BMD változás kiindulástól, lumbális gerinc (%)	n.k.	n.k.
BMD változás kiindulástól, combnyak (%)	5,7*	-2,5
BMD változás kiindulástól, teljes csípő (%)	7,1*	-2,7
<b>Tolerálhatósági végpontok</b>		
Összes visszavonás	792	820
Visszavonás mellékhatás miatt, n – (%)	600 (24,2)	530 (21,6)
Visszavonás hatástalanság miatt	n.k.	n.k.
<b>Biztonsági végpontok</b>		
Nem kívánt események összesen, n – (%)	2179 (87,9)	2181 (88,9)
Súlyos nem kívánt esemény, n – (%)	612 (24,79)	599 (24,4)
Hányinger, n – (%)	178 (7,2)	108 (4,4)
Hasmenés, n – (%)	166 (6,7)	123 (5,0)

<b>Fejfájás, n – (%)</b>	84 (3,4)	59 (2,4)
<b>Dermatitis és ekcéma, n – (%)</b>	136 (5,5)	108 (4,4)

\*: nem korrigált érték, n.k.: nem közölték

#### *Adami 2006*<sup>2</sup>

A tanulmány a TROPOS vizsgálat három éves hatásossági és biztonságossági eredményeit mutatja, azonban csak néhány paraméterben ad részletesebb információt, mint a korábban bemutatott elemzés<sup>71</sup>.

A mellékhatások miatti visszavonás a vizsgált három év alatt 24,2% volt a stroncium-ranelát és 21,6% a placebo csoportban, s a súlyos mellékhatások aránya 24,7% vs. 24,4%, rendre (44. Táblázat).

#### *Reginster 2008*<sup>74</sup>

A tanulmány a TROPOS vizsgálat öt éves eredményeit mutatja be. A vizsgálat három éves eredményeit lásd fentebb.

Az 5 091 randomizált betegből 2 714 (53%) volt az ötödik év végén a vizsgálatban, hasonló arányban a két kezelési ágban. Az átlagos kezelési idő 1.126±668nap, s az első vizsgálati szer miatti és a mellékhatás miatti visszavonás 19,1% volt a vizsgálatban.

A 2 479 stroncium-ranelát kezelt beteg közül 975-nél (39,3%) volt korábban nem-vertebrális törés, 716-nél (32,6%) vertebrális törés, a placebo kezelt 2 456 betegnél ezek előfordulása 929 (37,8%) és 750 (34,5%) voltak.

Az új nem-vertebrális osteoporotikus törések előfordulása öt év alatt 18,6% volt a stroncium-ranelát kezeltknél, míg 20,9% a placebo csoportban (RR: 0,85; 95%CI: 0,73-0,99; p=0,032). Ezek alapján 44 (95%CI: 20-191) beteget szükséges kezelni ahhoz, hogy egy új esemény elkerülhető legyen. Az új major nem-vertebrális törések aránya 14,8% vs. 16,9% volt az aktív és a placebo csoportokban (RR: 0,82; 95%CI: 0,69-0,98; p=0,025), ezek szerint az egy új

esemény elkerüléséhez szükséges kezelt betegek száma 46 (95%CI: 21-232). A csípőtörések előfordulása is csökkent a stroncium-ranelát kezelés hatására a placebohoz viszonyítva, 7,2% vs. 10,2% (RR: 0,57; 95%CI: 0,33-0,97; p=0,036). Új vertebrális törések 20,8%-ban fordultak elő az aktív kezeléssel és 24,9%-ban a kontroll csoportban (RR: 0,76; 95%CI: 0,65-0,88; p<0,001), ezek alapján 25 (95%CI: 14-97) beteget szükséges kezelni öt évig ahhoz, hogy egy új esemény elkerülhető legyen. Bármely új osteoporotikus törés incidenciája 29,1% volt a stroncium-ranelát kezeltéknél és 33,9% a placebo csoportban (RR: 0,86; 95%CI: 0,73-0,99; p<0,001), s ezek alapján 21 (95%CI: 13-55) beteget szükséges kezelni öt évig ahhoz, hogy egy törés elkerülhető legyen (45. Táblázat). Az 1 cm, vagy azt meghaladó testmagasság csökkenés is ritkább volt a stroncium-ranelát, mint a placebo csoportban, 39% vs. 43%, p=0,003. A BMD a vizsgálat öt éve alatt folyamatosan emelkedett a stroncium-ranelát kezelés hatására, míg változatlan maradt, vagy csökkent a placebo csoportban. A vizsgálat utolsó két (3.-5. év) évében a lumbalis gerincben 4,9%-kal, femur nyaki részén 1,8%-kal és a teljes csípőben 2,0%-kal emelkedett a BMD értéke a stroncium-ranelát kezelés hatására a placebohoz viszonyítva.

A biztonságossági profil az ötödik év végén is hasonló volt, mint a harmadik év végén, azaz hasonló arányban fordult elő mellékhatás a két vizsgálati ágon, 95,3% a stroncium-ranelát és 94,9% a placebo kezeltéknél. A súlyos mellékhatások előfordulása a stroncium-ranelát csoportban 30,9%, a placebo csoportban 30,0% volt. Az aktív kezelésnél gyakoribb volt a hányinger (7,8% vs. 4,8%), a hasmenés (7,2% vs. 5,45%), a fejfájás (3,6% vs. 2,7%), a dermatitis (2,3% vs. 2,0%) és az ekcéma (2,0% vs. 1,5%). A vénás tromboembóliás események incidenciája 2,7% volt a stroncium-ranelát csoportban, míg a placebo kezeltéknél 2,1%, a különbség azonban nem szignifikáns.

#### **45. Táblázat Egyes törések előfordulása a TROPOS vizsgálatban az 5. év után**

Végpontok	Betegek száma legalább egy nem-vertebrális töréssel		Törések száma összesen	
	Stroncium-ranelát 2g/nap	Placebó	Stroncium-ranelát 2g/nap	Placebó
<b>Betegszám</b>	2479	2456	2479	2456
<b>Összes nem-vertebrális törés, n – (%)</b>	<b>312 (18,6)</b>	<b>291 (16,9)</b>	<b>433</b>	<b>554</b>
<b>Major nem-vertebrális osteoporotikus törés, n – (%)</b>	246 (14,8)	87 (5,1)	326	442
<b>Csukló törés, n – (%)</b>	86 (5,1)	42 (2,4)	97	97
<b>Medence-, keresztcsonttörés, n – (%)</b>	27 (1,5)	61 (3,6)	37	67
<b>Borda-, szegycsonttörés, n – (%)</b>	37 (2,3)	8 (0,4)	66	123
<b>Kulcscsonttörés, n – (%)</b>	6 (0,4)	43 (2,7)	6	8
<b>Felkartörés, n – (%)</b>	26 (1,7)	98 (5,9)	27	44
<b>Csípőtörés, proximális femur, n – (%)</b>	88 (5,5)		93	103
<b>Összes vertebrális törés*, n – (%)</b>	307 (20,8)	384 (24,9)	452	583

\*: alcsoport elemzés: stroncium-ranelát n=1819, placebo n=1827.

## ***10.12 Metaanalízis – a kiindulási csontsűrűségtől függetlenül, az összes RCT eredménye alapján***

Ebben a fejezetben a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008. szeptemberi tanulmánya alapján (Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline - Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk) mutatjuk be a stroncium-ranelát hatásosságát postmenopausas osteoporosisban.<sup>19</sup> A 2009. május 1-jén lezárt keresésünk újabb találatot nem eredményezett, így a NICE anyagban bemutatott eredményeket ismertetjük.

### **10.12.1A stroncium-ranelát hatásossága metaanalízisek alapján**

A vizsgálatokban részt vevő betegek a stroncium-ranelát vagy placebo mellett kalciumot és D-vitamint kaptak, mindegyik vizsgálati ágon.

#### **Stroncium-ranelát versus placebo**

##### *Vertebrális törések*

Három vizsgálat metaanalízisével (TROPOS, SOTI, STRATOS), 5 254 nőbeteg adatai alapján a stroncium-ranelát kezelés vertebrális törésekre kifejtett hatását elemezték<sup>2, 58, 59, 71, 73</sup>. Az elemzés szerint szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő vertebrális törés stroncium-ranelát, mint placebo kezeléssel a vizsgálatok végén, RR: 0,64 (95%CI: 0,57-0,71).

A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás<sup>35</sup> ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,49$ ). A TROPOS vizsgálat 5 éves eredményei szerint a RR: 0,80 (95%CI: 0,70-0,92)<sup>74</sup>.

##### *Nem-vertebrális törések*

Két vizsgálat (TROPOS, SOTI) metaanalízisével, 6 374 nőbeteg adatai alapján a stroncium-ranelát kezelés nem-vertebrális törésekre kifejtett hatását elemezték<sup>2, 59, 71, 73</sup>. Az elemzés szerint szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő nem-vertebrális törés három éves

---

<sup>35</sup> Heterogenitás: 3.1.5 fejezet

stroncium-ranelát kezeléssel, RR: 0,86 (95%CI: 0,74-0,99). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,67$ ). A TROPOS vizsgálat 5 éves eredményei szerint a RR: 0,85 (95%CI: 0,77-0,99)<sup>74</sup>, hasonlóan a harmadik év végén megfigyeltekhez.

Egy vizsgálat (TROPOS, 3. éves eredmények) elemezte a különböző nem-vertebrális törések incidenciáját stroncium-ranelát kezelés mellett, 4 932 betegen<sup>71</sup>, amelyben nem volt szignifikáns különbség a három éves kezelést követően a csoportok közt a csípőtörések, csuklótörések számát tekintve, de szignifikáns különbség volt megfigyelhető a humerus-törések számában.

A vizsgálatok metaanalízisének eredményei az alábbi táblázatban összefoglalva találhatóak.

#### 46. Táblázat A stroncium-ranelát vizsgálatok metaanalízisének eredményei

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás* (95% CI)
<b>Stroncium-ranelát vs placebo 2-3. év végi eredmények</b>				
Vertebrális törés	3 <sup>58, 59, 71</sup>	5254*	RR (M-H, állandó)	0.62 [0.55, 0.71]
Nem-vertebrális törés	2 <sup>59, 71</sup>	6374	RR (M-H, állandó)	0.86 [0.74, 0.99]
Csípőtörés	1 <sup>71</sup>	4932	RR (M-H, állandó)	0.85 [0.61, 1.19]
Csuklótörés	1 <sup>71</sup>	4932	RR (M-H, állandó)	1.00 [0.74, 1.36]
Humerus-törés	1 <sup>71</sup>	4932	RR (M-H, állandó)	0.53 [0.29, 0.94]
<b>Stroncium-ranelát vs placebo időtáv 5 év (TROPOS)</b>				
Vertebrális törés	1		RR (M-H, állandó)	0.80 [0.70, 0.92]
Nem-vertebrális törés	1		RR (M-H, állandó)	0.85 [0.77, 0.99]

\* A TROPOS vizsgálatba bevont betegek száma vertebrális törés végpont esetén 3 640, a többi végpont esetén azonban 4 932 fő a többi végpontot vizsgálva, ez okozza a betegszám-beli eltérést.

### 10.12.2 Biszfoszfonátok hatásossága metaanalízisek alapján

#### 10.12.2.1 Alendronsav hatásossága



Az elemzésbe 7 vizsgálatot válogattunk be, ezek időtávja 1-3 év intervallumban volt. A vizsgálatok közül ötöt a Merck támogató, kettőnél<sup>20, 25</sup> nem állapítható meg egyértelműen a támogató.

## **Alendronsav versus placebo/kezelés nélkül**

### *Vertebrális törések*

Hat vizsgálat elemezte postmenopausás nők körében a vertebrális törések előfordulását, 7 316 beteg adatai alapján<sup>3, 6, 20, 23, 25, 52</sup>, amelyek szignifikánsan kevesebb betegnél fordultak elő alendronsav kezeléssel, mint a placebo/nem kezelt csoportban, RR: 0,56 (95%CI: 0,46-0,67). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,72$ ).

### *Nem-vertebrális törések*

Öt vizsgálat metaanalízisével 9 545 beteg adatai alapján vizsgálták alapján az alendronsav kezelés nem-vertebrális törések előfordulására kifejtett hatását postmenopausás nők körében<sup>3, 6, 23, 52, 67</sup>, amelyek szignifikánsan kevesebb postmenopausás nőnél fordultak elő alendronsav kezeléssel, mint a placebo/nem kezelt csoportban, RR: 0,82 (95%CI: 0,73-0,93). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=17\%$ ;  $p=0,30$ ).

Három vizsgálat elemezte postmenopausás nők körében a csípőtörések előfordulását, 7 453 beteg<sup>3, 23, 52</sup>, amelyek szignifikánsan kevesebb betegnél fordultak elő alendronsav kezeléssel, mint placebo/nem kezelt csoportban, RR: 0,62 (95%CI: 0,40-0,96). Ez alapján 100 (95%CI: 100-∞) beteget szükséges kezelni ahhoz, hogy egy új esemény elkerülhető legyen. A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,40$ ).

A három vizsgálat közül kettő esetén - Balck és mtsai. 1996 valamint Cummings és mtsai. 1998 – 55-81 illetve 55-90 éves osteoporosisos és osteopeniás nők kerültek beválogatásra. Külön osteoporosis, osteopenia alcsoport elemzést a szerzők nem közöltek. Mivel hazánkban az osteoporosis terápia az osteopenias csoportra nem, csakis az osteoporosisban szenvedő betegek irányul, ez a két klinikai vizsgálat erre nézve nem ad tájékoztatást. A harmadik vizsgálat – Libermann és mtsai. 1995 – amelybe 45-80 év közötti osteoporosis betegek kerültek beválogatásra szignifikánsan csökkentette a csípőtörés bekövetkezésének a kockázatát. A szerzők nem közöltek alcsoport elemzést az idősebb korosztályra ezért a hatás eloszlása az

egyres korcsportokban ismeretlen. Közöltek egy negyedik vizsgálatot is, amely a csípőtörés rizikó csökkentésről számolt be – Gereenspan és mtsai. 2002 – módszertani okok miatt (randomizáció módja és végereménye nem került leírásra) azonban ez a vizsgálat kizárásra került. (A NICE is hasonlóan járt el.)

Két vizsgálatban elemezték a csukló- és az alkartöréseket<sup>23, 52</sup>, azonban ezen vizsgálatok közt szignifikáns heterogenitás volt megfigyelhető ( $I^2=84\%$ ;  $p=0,002$ ). 7 453 beteg adata alapján nincs szignifikáns különbség az alendronsav kezelés, illetve a placebo/nem kezelt csoportok között, RR: 0,85 (95% CI: 0,67-1,09).

### **Alendronsav versus placebo, öt éves alendronsav kezelést követően**

Egy vizsgálat (FLEX – Fracture Intervention Trial Long-term Extension) 1 099 nő körében vizsgálta az átlagosan 5 éves alendronsav kezelés után a terápia folytatásának hatásait, placebo folytatással összehasonlítva<sup>4</sup>.

#### *Vertebrális törések*

Nem volt szignifikáns különbség a betegek számában a morfometriás törések végpontban a megfigyelt csoportok közt, RR: 0,86 (95%CI: 0,60-1,24).

#### *Nem-vertebrális, csípő-, alkartörések*

Nem volt szignifikáns különbség a betegek számában az összes nem-vertebrális törések esetén a megfigyelt csoportok közt, RR: 0,99 (95%CI: 0,77-1,28).

Nem volt szignifikáns különbség a betegek számában az összes csípőtörések esetén RR: 1,02 (95%CI: 0,51-2,02), valamint az alkartörések esetén sem RR: 1,08 (95%CI: 0,62-1,88) a megfigyelt csoportok közt.

Az alendronsav vizsgálatok metaanalízisek eredményeit foglalja össze az alábbi táblázat.

#### 47. Táblázat Alendronsav metaanalízis eredményei

Aledronsav vs placebo/kezelés nélkül (2-3 év)				
Vertebrális törés	6 <sup>3, 6, 20, 23, 25, 52</sup>	7316	RR (M-H, állandó)	0.56 [0.46, 0.67]
Nem-vertebrális törés	5 <sup>3, 6, 23, 52, 67</sup>	9545	RR (M-H, állandó)	0.82 [0.73, 0.93]
Csípőtörés	3 <sup>3, 23, 52</sup>	7453	RR (M-H, állandó)	0.62 [0.40, 0.96]
Csuklótörés	3 <sup>3, 23, 52</sup>	7453	RR (M-H, állandó)	0.85 [0.67, 1.09]
Aledronsav vs placebo 5 év alendronsav kezelés után (FIT study kiterjesztése)				
Vertebrális törés	1 <sup>4</sup>	1099	RR (M-H, állandó)	0.86 [0.60, 1.24]
Nem-vertebrális törés	1 <sup>4</sup>	1099	RR (M-H, állandó)	0.99 [0.77, 1.28]
Csípőtörés	1 <sup>4</sup>	1099	RR (M-H, állandó)	1.02 [0.51, 2.02]
Humerus törés	1 <sup>4</sup>	1099	RR (M-H, állandó)	1.08 [0.62, 1.88]

#### 10.12.2.2 Rizedronsav hatásossága

Az elemzésbe beválogatott nyolc vizsgálatot a Procter&Gamble, a Hoechst Marion Russel és a Sanofi-aventis, valamint az Aventis Pharma támogatta. A vizsgálatok 2-3 éves időtartam intervallumban elemezték a betegek eredményeit.

#### Rizedronsav versus placebo

##### Vertebrális törések

Öt vizsgálat metaanalízise alapján<sup>28, 32, 38, 56, 62, 69</sup>, 2 620 beteget bevonva, szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő vertebrális törés rizedronsav, mint placebo kezeléssel három év után, RR: 0,64 (95% CI: 0,52-0,78). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,68$ ).

##### Nem-vertebrális törések

Öt vizsgálat metaanalízisével (1 vizsgálat 2 ággal szerepelt) 12 309 beteg adatai alapján a rizedronsav kezelés nem-vertebrális törésekre kifejtett hatását elemezték<sup>28, 32, 38, 56, 69</sup>. Az elemzés szerint szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő nem-vertebrális törés rizedronsav, mint placebo kezeléssel, RR: 0,80 (95% CI: 0,72-0,90).

Ez alapján NNT: 50 (95% CI: 33-100) beteget szükséges kezelni ahhoz, hogy egy új esemény elkerülhető legyen. A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,55$ ).

Három vizsgálat, összesen négy vizsgálati ággal elemezte a csípőtörések előfordulását, 11 770 betegen<sup>32, 56, 69</sup>, amelyek szignifikánsan kevesebb betegnél fordultak elő rizedronsav kezeléssel, mint a placebo kezelt csoportban a vizsgálatok végén, RR: 0,74 (95%CI: 0,59-0,93). A vizsgálatok közt nem volt heterogenitás ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,61$ ).

Két vizsgálatban elemezték a csuklótöréseket 2 439 betegen három éves kezelést követően<sup>32, 69</sup>, ami alapján nem volt szignifikáns különbség a rizedronsav és a placebo csoportban megfigyelt csuklótörésekben, RR: 0,68 (95%CI: 0,43-1,07), azonban szignifikánsan kevesebb betegnél fordultak elő humerustörések rizedronsav kezeléssel, mint a placebo csoportban, RR: 0,46 (95%CI: 0,23-0,93), bár a konfidencia-intervallum meglehetősen széles volt.

Ez alapján NNT: 100 (95%CI: 100-∞) beteget szükséges kezelni ahhoz, hogy egy új esemény elkerülhető legyen.

#### 48. Táblázat A rizedronsav vizsgálatok metaanalízisének eredményei

Rizedronsav vs placebo				
<b>Vertebrális törés</b>	5 <sup>28, 32, 38, 56, 62, 69</sup>	2620	RR (M-H, állandó)	0.64 [0.52, 0.78]
<b>Nem-vertebrális törés</b>	6 <sup>28, 32, 38, 56, 69</sup>	12309	RR (M-H, állandó)	0.80 [0.72, 0.90]
<b>Csípőtörés</b>	4 <sup>32, 56, 69</sup>	11770	RR (M-H, állandó)	0.74 [0.59, 0.93]
<b>Csuklótörés</b>	2 <sup>32, 69</sup>	2439	RR (M-H, állandó)	0.68 [0.43, 1.07]
<b>Humerus-törés</b>	2 <sup>32, 69</sup>	2439	RR (M-H, állandó)	0.46 [0.23, 0.93]

#### 10.12.2.3 Ibandronsav hatásossága

Egy vizsgálat elemezte 3 éves időtávon az ibandronsav törésekre kifejtett hatását placebo komparátorral<sup>21</sup>, melyet a Roche támogatott.

#### Ibandronsav versus placebo

Ebben a vizsgálatban az alkalmazott ibandronsav mennyiség napi 2,5mg (havi 75mg) volt, míg Magyarországon az ajánlott havi egyszer 150mg per os ibandronsav tabletta vagy 3 havonta 3mg ibandronsav iv. inj.

#### Vertebrális törések

A vizsgálat 1 952 betegének adatai alapján a napi 2,5 mg ibandronsav kezelés hatására szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő vertebrális törés, mint placebo kezeléssel, RR: 0,51 (95%CI: 0,34-0,74)<sup>21</sup>.

Ez alapján NNT: 25 (95%CI: 17-50) beteget szükséges kezelni ahhoz, hogy egy új törési esemény elkerülhető legyen.

#### *Nem-vertebrális törések*

Chesnut, 2004 1 952 betegének adatai alapján a napi 2,5mg ibandronsav kezelés hatására nem volt szignifikáns eltérés a nem-vertebrális törést szenvedett betegek számában, RR: 1,11 (95%CI: 0,83-1,48)<sup>21</sup>.

#### *10.12.2.4 Zoledronsav hatásossága placebóval összehasonlítva*

#### *Morfometriás vertebrális törések*

Egy vizsgálatban, 5 675 beteg adatai alapján a zoledronsav kezelés vertebrális törésekre kifejtett hatását elemezték<sup>5</sup>, az eseményeket morfometriás módszerrel ellenőrizték. A 3 éves időtávú vizsgálatot a Novartis Pharma támogatta. A vizsgálatban szignifikánsan kevesebb betegnél figyeltek meg vertebrális törést az aktív kezeléssel, RR: 0.30 (95% CI: 0,24-0,38).

#### *Klinikai vertebrális törések*

Ugyanebben a vizsgálatban a klinikai vertebrális töréseket is rögzítették<sup>5</sup>, és 7 736 beteg adatai szerint szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő klinikai vertebrális törés zoledronsav, mint placebo esetén RR: 0,23 (95%CI: 0,14-0,37).

Ez alapján NNT: 50 (95%CI: 50-100) beteget szükséges kezelni ahhoz, hogy egy új esemény elkerülhető legyen.

#### *Nem-vertebrális törések*

Black és mtsai 2007<sup>5</sup> nem-vertebrális törésekre vonatkozó vizsgálata arra az eredményre vezetett, 7 736 beteg adatai alapján, hogy szignifikánsan kevesebb betegnél volt nem-vertebrális törés zoledronsav kezeléssel, mint placebó kezeléssel, RR: 0,76 (95%CI: 0,65-0,87).

A vizsgálat azt mutatja, hogy szignifikánsan kevesebb betegnél fordult elő csípőtörés zoledronsav kezeléssel, mint placebó kezeléssel, RR: 0,59 (95%CI: 0,42-0,83).

A vizsgálat eredményeit a különböző végpontokra az alábbi táblázat tartalmazza.

#### 49. Táblázat A zoledronsav vizsgálatok meta-analízisének eredményei

Zoledronsav vs placebo				
Morfometriás vertebrális törés (elsődleges végpont)	1 <sup>5</sup>	5675	RR (M-H, állandó)	0.30 [0.24, 0.38]
Klinikai vertebrális törés	1 <sup>5</sup>	7736	RR (M-H, állandó)	0.23 [0.14, 0.37]
Nem-vertebrális törés	1 <sup>5</sup>	7736	RR (M-H, állandó)	0.76 [0.65, 0.87]
Csípőtörés	1 <sup>5</sup>	7736	RR (M-H, állandó)	0.59 [0.42, 0.83]

#### 10.12.3 Raloxifen hatásossága metaanalízisek alapján

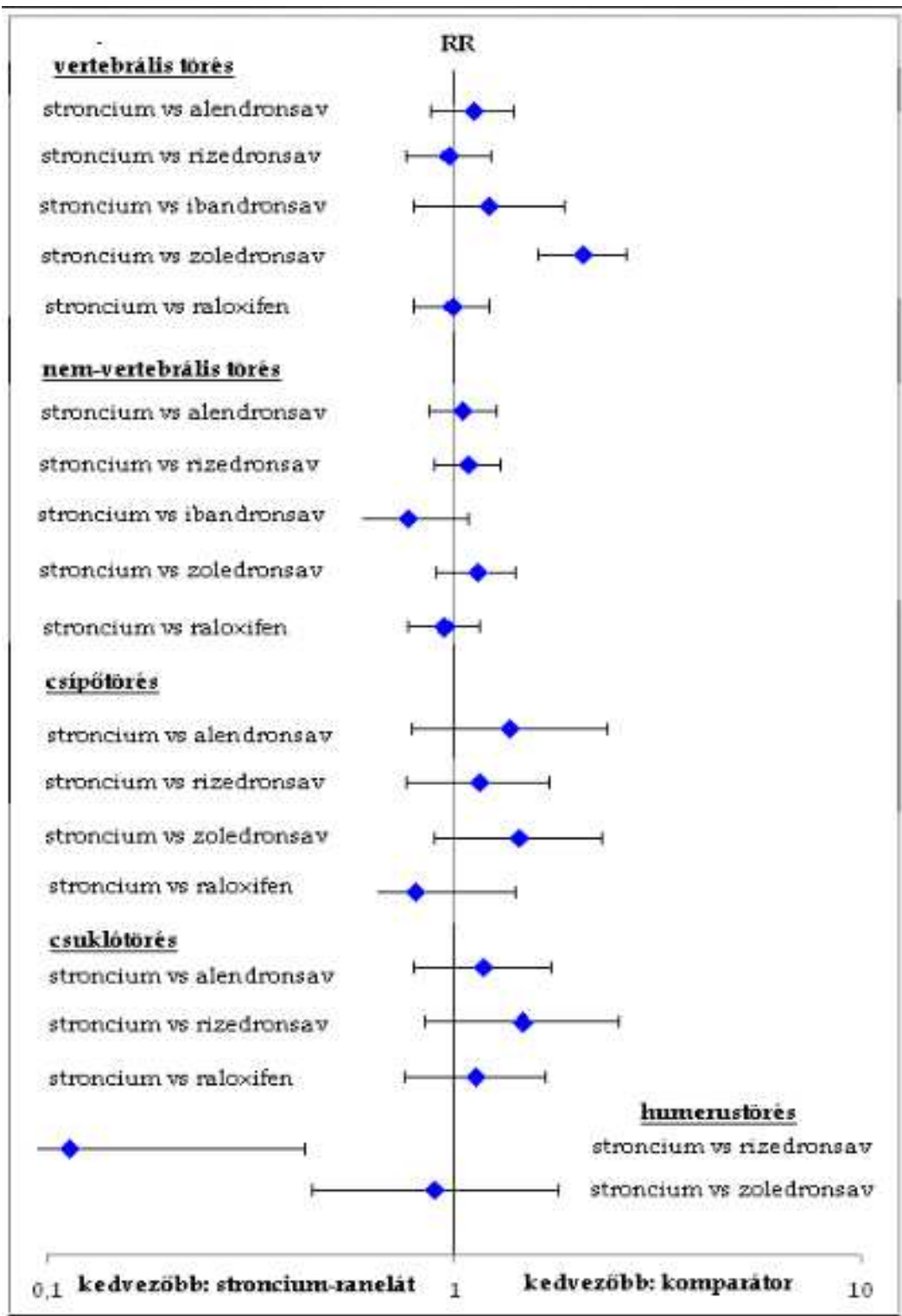
A raloxifent placebóval összehasonlító mindegyik vizsgálatba osteoporosisos nőbetegek kerültek beválogatásra<sup>26, 54, 82</sup>, így a jelen fejezet eredményei megegyeznek az OP betegek vizsgálatait bemutató részében bemutatottal (5.3.3 fejezet). A monofluorofoszfátot is kapó betegek azonban T-score < -2,0 eredménnyel rendelkeztek<sup>70</sup>, így ezzel a vizsgálattal ebben a részben nem foglalkozunk.

#### 10.12.4 Indirekt összehasonlítás – a kiindulási csontsűrűségtől függetlenül

Elvégeztük az egyes terápiák indirekt összehasonlítását Bucher és munkatársainak módszere szerint.<sup>18</sup> **A Hiba! A hivatkozási forrás nem található.** tartalmazza az indirekt összehasonlítás eredményeit az egyes törésfajtánként. Vertebrális törések esetén egyedül a zoledronsav és stroncium-ranelát hatásossága között találtunk szignifikáns különbséget a zoledronsav javára, a többi terápia összehasonlításában nem volt szignifikáns különbség.

Nem-vertebrális törések, csípő- és csuklótörés esetén nem eredményezett szignifikáns eltérést az indirekt összehasonlításunk. Humerus-törések incidenciáját tekintve azonban a stroncium-ranelát kezelés szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult.

15. ábra Indirekt összehasonlítás, Tsc érték bármekkora



Az indirekt összehasonlításunkban a stroncium-raneláthoz hasonlítottuk a többi kezelést. Az összehasonlításban első helyen szereplő stroncium-ranelát szerepel a számlálóban. Tehát a relatív haszon 1-nél nagyobb értékei az első helyen szereplő hatóanyag kedvezőtlenebb hatását jelentik. A vízszintes vonalak jelölik a 95%-os konfidencia intervallumot, a rombuszok pedig a relatív arány értékét.



### ***10.13 Postmenopausás Osteoporosis: Állapotfelmérés, Rizikótényezők, Törések – POPART vizsgálat kutatási terv***

2009 január-június között keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatot végeztünk 10 osteoporosis centrum bevonásával. A kutatás az ETT-TUKEB engedélyével készült.

#### **Kutatási terv**

A vizsgálat során 10 Osteoporosis Centrumban felmérjük az egymást követően megjelenő, postmenopausás osteoporosisos betegek csonttörési rizikótényezőit, töréseit, az elmúlt 12 hónapra vonatkozó terápiáját, egészségi állapotát. Az eredmények hazai korcsoportos törési rizikó adatbázisként szolgálnak az elemzésekhez. („A” betegcsoport)

Közülük részletesen, további kérdéseket is vizsgálva felmérjük azokat a postmenopausás osteoporosisos betegeket, akik - az érvényben levő finanszírozási algoritmusnak megfelelően - a biszfoszfonát kezelés ellenjavallata vagy eredménytelensége miatt másodvonalbeli gyógyszeres kezelést kezdenek. Az eredmények hazai törési rizikó, betegségteher és terápiás gyakorlat adatokkal szolgálnak a különböző terápiás algoritmusok egészség-gazdaságtani elemzéséhez. („B” betegcsoport)

#### **Az „A” betegcsoport**

A vizsgálat „A” betegcsoportjába a 18 életévüket betöltött, Osteoporosis Centrumban rutinszerű ellátás keretében egymást követően megjelenő, olyan postmenopausás osteoporosisos nők kerülnek beválogatásra, akik írásos beleegyezésüket adják a vizsgálatba.

A betegek a rizikófaktorokra és az elmúlt 12 hónap terápiájára, a törésekkel és egészségi állapotával kapcsolatos várakozásaira vonatkozóan a kutatóközpont által összeállított kérdéssort töltenek ki, melyet a vizsgáló kiegészít a beteg két legutóbbi csontsűrűség mérés értékének beírásával. A betegek beválogatása egymást követően történik, 1800 összbetegszám eléréséig.

#### **A „B” betegcsoport**

A vizsgálat „B” betegcsoportjába a 18 életévüket betöltött, Osteoporosis Centrumban rutinszerű ellátás keretében egymást követően megjelenő, olyan postmenopausás osteoporosisos nők kerülnek beválogatásra, akik írásos beleegyezésüket adják a vizsgálatba és

az érvényben levő finanszírozási algoritmus szerint a biszfoszfonát ellenjavallata vagy hatástalansága miatt az érvényben levő finanszírozás algoritmus szerint másodvonalbeliként adható gyógyszeres terápiát kezdenek.

A betegek a kutatócsoport által összeállított, saját fejlesztésű részletes kérdéssort töltenek ki, mely a következő területekre vonatkozó kérdéseket tartalmaz: általános adatok, beutalás, elvégzett diagnosztikus vizsgálatok eredményei, rizikófaktorok, terápia, gondozás, szövődmények, munkaviszony, egészséggel kapcsolatos várakozások. Az életminőség mérésére az EQ-5D, az SF-36 és a QUALIOST kérdőívek validált, magyar nyelvű változatát használjuk. A vizsgáló orvosok a betegdokumentáció és a betegek kikérdezése alapján az csontritkulás és a kísérőbetegségek orvosi aspektusaival kapcsolatos kérdéssort töltenek ki. A betegek beválogatása egymást követően történik, 300 összbetegszám eléréséig.

#### Résztevő intézmények és vizsgálók

A vizsgálatban résztvevő intézmények (Osteoporosis Centrumok) és vizsgálók az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által „Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosult köre” rendelkezés alapján osteoporosis terápiára felírási jogosultsággal rendelkeznek.

Az adatgyűjtés a betegek kezelési stratégiáját nem befolyásolja, minden terápiás és diagnosztikus eljárás a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően történik. Az adatgyűjtésnek nem célja valamely konkrét gyógyszeres terápia vizsgálata.

#### Önkéntes részvétel

A kutatásban való részvétel mind a betegek, orvosok és intézmények esetén önkéntes. A betegek „Beteg hozzájáruló nyilatkozat”-ot írnak alá minden esetben, mely nélkül a programban való részvétel nem lehetséges. A nyilatkozat a kérdőív első oldalán található, és amely első oldal a beteg kezelőorvosánál/intézményében marad. A program során képződött adatok az intézmények (Osteoporosis Centrumok) tulajdonát képezik.

A kérdőívek tárolása az adatvédelmi jogszabályoknak megfelelően történik. Az adatok feldolgozását a Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpontja végzi. A feldolgozásra kerülő kérdőívek kódszámmal jelöltek, betegazonosító adatot nem tartalmaznak, az azonosításra alkalmas adatok a centrumokban maradnak.

A felmérés során gyűjtött adatok kiértékelésére, szakértői konzultációkat követően, szigorú tudományos módszertan alapján történik.