

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor

Témavezető: Prof. Dr. Boncz Imre



KÓRHÁZI TECHNOLÓGIA EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI
ÉRTÉKELÉSE: A KORSZERŰ SUGÁRTERÁPIA
KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI ELEMZÉSE

Doktori (Ph.D.) értekezés

Zemplényi Antal Tamás

Pécs, 2016

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék.....	2
Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	6
1.1. Egészségügyi technológiák értékelésének szerepe, a témaválasztás háttere	6
1.2. A disszertáció felépítése.....	7
1.3. A korszerű sugárterápia és a prosztatadaganat kezelése	8
1.3.1. A sugárterápia fejlődése	8
1.3.2. A prosztaták epidemiológiája.....	10
1.3.3. A prosztaták betegségterhe Magyarországon.....	12
1.3.4. A prosztaták diagnosztikája és terápiás lehetőségei.....	13
2. Célkitűzések	16
3. A kórházi technológiaértékelés módszertani háttere	18
3.1. Egészség-gazdaságtani elemzés és modellezés a technológiaértékelés során.....	18
3.2. Egészség-gazdaságtani elemzések típusai és módszerei	19
3.3. Hatásossági adatok elemzése: metaanalízis.....	22
3.4. A költségelemzés módszerei egészségügyi technológiák értékelésében.....	22
3.5. Matematikai modellek alkalmazása az egészségügyi technológiaelemzés során.....	27
3.5.1. Döntési-fa-modell.....	28
3.5.2. Markov-modell.....	29
3.5.3. Szimulációs modell	31
4. A korszerű sugárterápiás kezelés hatásosságának és mellékhatásainak értékelése prosztatarákos betegeknel szakirodalmi áttekintés alapján	32
4.1. Bevezetés.....	32
4.2. A hatásosság irodalmi áttekintésének módszere	33
4.2.1. Beválasztási kritériumok	33
4.2.2. Keresési stratégia.....	34
4.2.3. Adatkinyerés és szintézis módszere	35
4.2.4. Az adatelemzés és az adatok megjelenítésének módszere	35
4.3. Eredmény.....	35
4.3.1. Az irodalomkeresés eredménye.....	35
4.3.2. Klinikai hatásosság.....	40
4.3.3. A sugárkezelés mellékhatásainak elemzése metaanalízissel	41
4.3.4. Hagyományos vs. magas sugárdózis (III. csoport alapján)	41
4.3.5. Normofrakcionált vs. hipofrakcionált sugárkezelés (VI. és VII. csoport alapján)	45

4.4. Megbeszélés	48
5. A prosztatadaganatos betegek sugárterápiájának mikroköltség-számítása	52
5.1. Bevezetés.....	52
5.2. Módszer.....	52
5.3. Eredmény.....	59
5.3.1. A sugárkezelés időtartama.....	59
5.3.2. A sugárkezelés erőforrás-felhasználása.....	61
5.3.3. Terápiás modalitások költségei	63
5.4. Megbeszélés	63
6. A normál- és hipofrakcionált intenzitásmodulált sugárterápia költséghasznossági elemzése lokalizált prosztatatarákos betegeknél.....	66
6.1. Bevezetés.....	66
6.2. Módszer.....	66
6.2.1. Modellkonceptió	66
6.2.2. Modell adatok.....	68
6.2.3. Klinikai hatásosság.....	68
6.2.4. Átmeneti valószínűség.....	71
6.2.5. A sugárkezelés mellékhatásai	71
6.2.6. Hasznosság	74
6.2.7. Erőforrás-felhasználás és költségek.....	75
6.2.8. Érzékenységvizsgálat	78
6.3. Eredmény.....	78
6.4. Érzékenységvizsgálat	80
6.5. Megbeszélés	85
7. Értekezés megállapításainak összegzése	91
7.1. Összefoglalás.....	91
7.2. Új eredmények	94
7.3. Az értekezés eredményének hasznosítása a gyakorlatban.....	94
8. Irodalomjegyzék.....	97
Mellékletek.....	105
Saját publikációk jegyzéke	114
Köszönetnyilvánítás	118

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

3D = három dimenzió

3DCRT = (3D Conformal Radiation Therapy) háromdimenziós konformális sugárterápia

ASTRO = (American Society for Radiation Oncology) Amerikai Sugárterápiás Társaság

BED = (biological equivalent dose) biológiailag egyenértékű dózis

CBA = (cost-benefit analysis) költséghaszon-elemzés

CEA = (cost-effectiveness analysis) költséghatékonysági elemzés

CMA = (cost-minimization analysis) költségminimalizációs elemzés

CUA = (cost-utility analysis) költséghasznossági elemzés

CT = komputertomográfia

DES = (discrete event simulation) diszkrét esemény szimuláció

DRG = (diagnosis related groups) diagnózisalapú besorolás – a homogén betegségcsoportok (HBCs) angol megfelelője

EAU = (European Association of Urology) Európai Urológus Társaság

GDP = (gross domestic product) bruttó hazai termék

GI = (gastrointestinal) gasztrointesztinális

Gr = (grade) a mellékhatás súlyossági foka

GU = (genitourinary) urogenitális

Gy = Gray

HBCs = homogén betegségcsoport

HTA = (health technology assessment) egészségügyi technológiaértékelés

HF-IMRT = (hypofractionated intensity modulated radiotherapy) hipofrakcionált intenzitásmodulált sugárterápia

ICER = (incremental cost-effectiveness ratio) inkrementális költséghatékonysági ráta

IGRT = (image guided radiotherapy) képvezérelt sugárterápia

IMAT = (Intensity Modulated Arc Therapy) dinamikus ívbesugárzás

IMRT = (intensity modulated radiotherapy) intenzitásmodulált sugárterápia

KI = konfidencia intervallum

MR = mágneses rezonancia vizsgálat

NCCN = (National Comprehensive Cancer Network) Nemzeti Átfogó Rákhálózat

NCI CTC = (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) Nemzeti Rákintézet Közös Toxicitási Kritériumai

OECD = (Organisation for Economic Co-operation and Development) Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet

OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár

OS = (overall survival) teljes túlélés

PCa = (prostate cancer) prosztaták

PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés

PSA = (prostate-specific antigen), prosztatata-specifikus antigén

QALY = (quality-adjusted life year) életminőséggel korrigált életév

RCT = (randomized controlled trial) randomizált kontrollált vizsgálat

RR = (risk ratio) relatív kockázat

RTOG = (Radiation Therapy Oncology Group) Sugárterápia Onkológiai Csoport

SBRT = (stereotactic body radiation therapy) sztereotaxiás sugárterápia

1. BEVEZETÉS

1.1. Egészségügyi technológiák értékelésének szerepe, a témaválasztás háttere

Az egészség megőrzése, illetve minél teljesebb helyreállítása a világ valamennyi országában alapvető igény és elvárás a társadalom részéről. Az OECD adatai alapján a gazdaságilag fejlettebb országok a bruttó hazai össztermékük jelentős részét, mintegy 5-16%-át fordítják az egészségügy működtetésére [1], amely tág értelemben a világ egyik elsőszámú iparágává vált. A társadalom növekvő elvárásai, illetve az egészségügyi kiadások robbanásszerű, a finanszírozási képességet jelentősen meghaladó növekedési ütemének dilemmája segítette elő a közgazdaságtan közelítésmódjának térnyerését az 1970-es évektől az egészségügy területén. Az egyéni elvárások növekedését és az egészségügyi technológiák fejlődését nem tudták követni a korlátozottan rendelkezésre álló erőforrások, aminek következtében kinyílt a finanszírozási olló. Az egészségügyi programok közgazdasági megközelítéssel történő értékelésének terjedésével kialakult az egészség-gazdaságtan [2].

Az egészségügyi technológiák elengedhetetlen részét képezik a működő egészségügyi rendszernek. Egészségügyi technológiának minősül minden olyan tevékenység, illetve eszköz és anyag, amely az egészség megőrzését, helyreállítását, illetve az egészségi állapot diagnosztizálását teszi lehetővé [3]. A megfogalmazás így az egyszerű fából készült spatulától kezdve a gyógyszereken és legbonyolultabb implantátumokon át a korszerű képalkotó diagnosztikai rendszerekig az orvostechikai eszközök széles körét foglalja magában.

Az egészségügyi technológiaértékelés (HTA) azon eljárások összessége, amelyek a technológiákat eredményesség, hatékonyság, költséghatékonyság, illetve gazdasági és társadalmi következmények szempontjából értékelik. A vizsgálat vonatkozhat a technológia közvetlen, elvárt hatása vagy a közvetett, nem kívánt következményeinek (pl. mellékhatások) elemzésére. A nemzetközi szakkifejezések hazai átvételével a klinikai vizsgálati körülmények között mért nyereséget hatásosságnak (efficacy) nevezzük, míg a rutinszerű ellátás során elért nyereséget eredményességnek (effectiveness).

A technológiaértékelés legfőbb feladata, hogy az egészségügyi döntéshozókat tájékoztassa egy adott eljárás klinikai, gazdasági és szociális vonatkozásáról, és ennek révén segítse elő az optimális forrásallokációt. A módszer alkalmazása hidat képez a kutatók, a fejlesztők, valamint a döntéshozók között [4]. A technológiaértékelés paradigmáját a nagy költségű orvosi műszerek ellenőrizetlen terjedésére adandó válasz igénye keltette életre az 1970-es években, amikor a CT

vizsgálatok iránti gyorsan növekvő kereslet az eszköz magas bekerülési költsége miatt politikai kérdéssé vált az Egyesült Államokban [5]. Azóta az egészségügyi-technológiaértékelés dinamikus fejlődésen ment keresztül, és egyre nagyobb teret nyert a világ fejlett országaiban, amit a szűkös erőforrások hatékony elosztási kényszerének köszönhet. A technológiák szisztematikus értékelése lehetőséget biztosít arra, hogy az egészségügyi ágazat a megfelelő területekre allokálja erőforrásait.

Az egészségügyi technológiák magukban foglalják a gyógyszereket, az orvosi eszközöket, a műtéti eljárásokat, a diagnosztikai vizsgálatokat, ugyanakkor megfigyelhető, hogy azokban az országokban, ahol a technológiaértékelés eredményét felhasználják finanszírozási döntésekhez, de szűk a kapacitás a szükséges elemzések elvégzésére, ott általában a technológiaértékelés a gyógyszerekre korlátozódik [6]. Ez a jelenség a kelet-közép-európai országokra, így Magyarországra is jellemző, miközben az egészségügyi források szűkössége miatt az orvostechikai eszközökhöz kapcsolódó finanszírozási döntések megalapozott támogatására is egyre nagyobb szükség lenne [7].

A fejlett nyugati országokban egyre nagyobb teret nyer a kórházi szintű technológiaértékelés, ami a HTA módszerét alkalmazva értékeli az intézményben használt technológiákat a biztonságosság, hatásosság, hatékonyság és költséghatékonyság szempontjából, figyelembe véve az intézmény működési sajátosságait is. Ez a módszer az intézményi döntéshozatalt támogatja a beszerzési döntésekben, új eljárások elindításában vagy elavult technológiák kivezetésében [8]. Ez a megközelítés természetesen elkülönül a finanszírozói döntést támogató technológiaértékeléstől, így fogalmi szempontból meg kell különböztetni a kórházi szintű technológiaértékelést (hospital-based HTA) az orvostechikai eszközök technológiaértékelésétől (HTA of medical devices).

Értekezésünk fókuszában a prosztatarákos betegek nagy értékű orvosi berendezéssel, a lineáris gyorsítóval végezhető sugárterápiás kezelésének technológiaértékelése áll. A kutatás tárgyának meghatározásakor az volt a célunk, hogy olyan technológiát vizsgáljunk, amit népegészségügyi szempontból is meghatározó betegség kezelésére alkalmaznak, illetve aminek finanszírozási vonzata jelentős, és ezért az egészségpolitikai döntéshozók szempontjából is releváns.

1.2. A disszertáció felépítése

Az értekezés a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Doktori Iskola formai követelményei alapján került összeállításra. A dolgozat szerkezete a témában megjelent és közlésre elfogadott közlemények szöveggel összekötött és kiegészített részeiből épül fel.

A disszertáció bevezetését (1. fejezet) és a célkitűzések meghatározását (2. fejezet) követően ismertetem a kutatás során alkalmazott módszertan elméleti háttérét (3. fejezet). Az ezt követő három fejezetben (4-6. fejezetek) önálló, ugyanakkor egymásra épülő tanulmányok keretében mutatom be az elvégzett kutatásaim eredményeit. Ezek a fejezetek az értekezés átfogóbb célkitűzéseinek alátámasztása érdekében az alapul szolgáló közleményekhez képest bővebb tartalommal bírnak.

A 4. fejezetben az értekezés tárgyát képező korszerű sugárterápiás technikák **hatásosságát** és mellékhatását elemzem irodalmi adatok feldolgozásával. Az elvégzett metaanalízis eredménye indokoltá tette, hogy a hatásosabb terápia költségeit is megvizsgáljuk annak érdekében, hogy később költséghasznossági szempontból is értékelni tudjuk a kezelési alternatívákat. Az 5. fejezetben empirikus adatok felhasználásával saját kutatás keretében elemzem a sugárterápiás eljárások **költségét** mind finanszírozói, mind egészségügyi szolgáltatói szemszögből. A 6. fejezetben mutatom be azt az általunk kifejlesztett egészség-gazdaságtani modellt, aminek bemeneti paramétereit az előző fejezetek kutatási eredményei (kezelés relatív hatásossága, mellékhatásráta, önköltsége) képezték - új vizsgálatokkal kiegészítve. A modell segítségével finanszírozói nézőpontból elemzem a korszerű sugárterápiás kezelések **költséghasznosságát**. A három részre tagolódott kutatás alapján levonható következtetéseket a 7. fejezetben foglalom össze, ahol egyúttal bemutatom kutatásaim új eredményeit, és hogy azoknak milyen relevanciája van a gyakorlati hasznosíthatóság tekintetében.

1.3. A korszerű sugárterápia és a prosztataadaganat kezelése

1.3.1. A sugárterápia fejlődése

Az egészségtudomány és a gyógyítási lehetőségek gyors fejlődése az egész világon komoly gazdasági kihívást jelent. Különösen rohamos a fejlődés az onkológiában, szinte minden évben újabb és újabb, korszerű, ugyanakkor rendkívül költséges diagnosztikus és terápiás módszerek jelennek meg. Az elmúlt időszakban a rákgyógyítás egyik alappillére, a sugárterápiára is egyfajta technológiai forradalom jellemző [9].

Az 1990-es évektől a számítástechnika területén történt technológiai fejlődés tette lehetővé a háromdimenziós konformális besugárzástervezést és a számítógép-vezérelt 3D konformális sugárterápia (3DCRT) bevezetését. Ennek alkalmazása során a besugárzási mező követi a céltérfogat térbeli alakját, ami lehetővé teszi, hogy az egészséges szövet, illetve a környező szervek alacsonyabb dózisterhelését kapjanak. Ez a lineáris gyorsító fejegységébe épített motorosan mozgatható és tetszőleges formára beállítható fémlapok segítségével biztosítható. A

3DCRT-hez képest további minőségi fejlődést jelentett az intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT) bevezetése a terápiás gyakorlatba, mivel alkalmazása esetén nemcsak a betegre irányított sugárnyaláb alakját és irányát lehet a daganat térbeli kiterjedésének megfelelően alakítani, hanem a sugárnyalábon belüli intenzitás is módosítható. Ezzel a daganatra leadott sugárdózis úgy vált növelhetővé (dóziseszkaláció), hogy közben a környező egészséges szövetek és rizikószervek sugárterhelése csökkent, mérsékelve ezzel a mellékhatások kialakulásának valószínűségét. A fejlesztéseknek köszönhetően az IMRT világszerte elterjedt kezeléssé vált a legtöbb daganatos indikációban.

A dóziseszkaláció eléréséhez a precíziós betegfektetésen [10] és a céltérfogat pontos meghatározásán [11] túlmenően kiemelt jelentősége van az állandó és biztonságos háromdimenziós képi ellenőrzésnek. A képvezérelt besugárzási technikákkal csökkenteni lehet a napi beállítási pontatlanságból és a besugárzás alatti külső és belső szervezmozdulásokból eredő szisztematikus és véletlenszerű hibákat. Az IGRT lényege, hogy a besugárzó helyiségben, a bunkerben közvetlenül a sugárterápia napi kiszolgáltatása előtt diagnosztikus CT-készülék vagy az úgynevezett kilovoltos integrált cone-beam CT felhasználásával [12, 13] detektálni lehet a pontatlanságokat, és korrigálható a besugárzási terv annak érdekében, hogy a tervezettnek megfelelő dózist lehessen leadni.

A korszerű besugárzó készülékek üzembe helyezésével a fejlett világban szinte mindennaposan alkalmazott módszerré vált az IMRT és az IGRT [14]. Az új besugárzási módszerek alkalmazásának célja, hogy a kezelések biztonságosabbá váljanak, a mellékhatások, szövődmények kialakulásának esélye csökkenjen, és a terápiás eredmények javuljanak. Kérdés azonban, hogy a korszerű készülékek magasabb ára mellett a bonyolultabb, komolyabb felkészültséget és időt igénylő modern kezelési formák finanszírozása mennyire oldható meg, költséghatékonyak-e, illetve beilleszthetőek-e a mai egészségpolitikába és a mindennapos betegellátásba. Ilyen típusú sugárterápiás fejlesztés egyébiránt úttörő módon már Magyarországon is történt [15], továbbá az európai uniós pályázatok kapcsán ezek a készülékek az ország számtalan városában telepítésre is kerültek.

A fentiek tükrében tehát Magyarországon is indokolt, hogy egészség-gazdaságtani szempontból is megvizsgáljuk az elmúlt egy-két évtizedben alkalmazott hagyományos, ún. háromdimenziós konformális és az említett korszerű besugárzási módszereket, figyelembe véve a hatásosságot, a mellékhatások kialakulását, a költségeket, az életminőséget és a költséghatékonyságot. Egy ilyen újszerű tudományos vállalkozás céljából mindenképpen olyan betegségentitás vizsgálata szükséges, amely igen gyakori és így népegészségügyi jelentőségű, ahol a korszerű

sugárterápiás módszerek teljesen elfogadottak, és azok alkalmazása a gyógyítási eredmények javulását hozza magával. Az IMRT egyik leggyakoribb felhasználási területe a lokalizált prosztaták [16], így célszerűnek látszik itt elemezni a korszerű sugárterápia költséghatékonysági vonzatait.

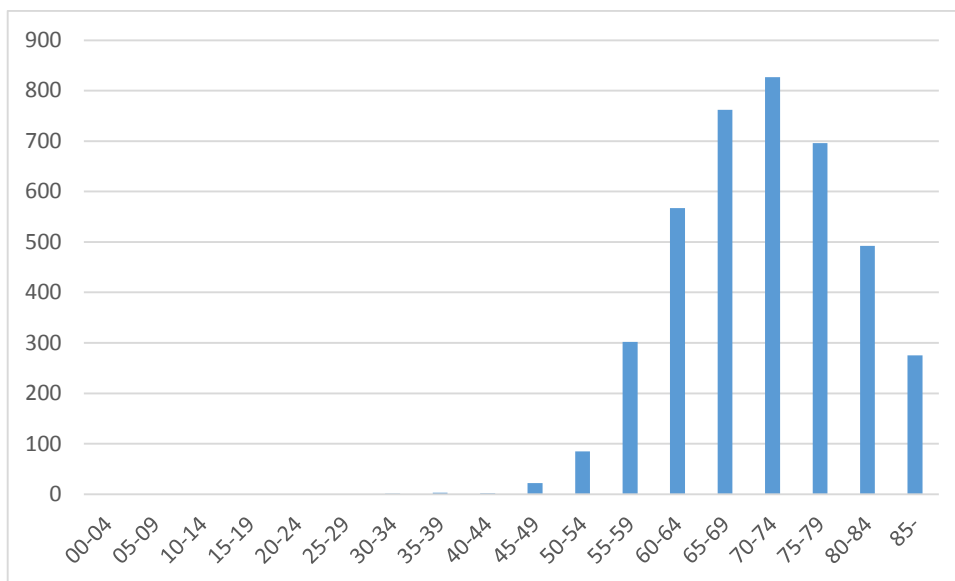
1.3.2. A prosztaták epidemiológiája

A prosztata simaizom szövetből, kötőszövetből és mirigyekből épül fel. Rosszindulatú daganat az esetek többségében a mirigyállományból indul ki, ritkábban a simaizomból vagy a kötőszövetből is kifejlődhet. Prosztaták elnevezés alatt a szakirodalom gyakorlatilag a mirigyállományból kiinduló daganatokat érti [17].

A prosztaták világszerte a férfi lakosság leggyakoribb, típusos daganatos megbetegedése. 2012-ben a világon mintegy 1,1 millió új esetet diagnosztizáltak, ami a férfiak daganatos megbetegedésének mintegy 15%-át teszi ki [18]. A nyugati világ legtöbb országában a férfiaknál ez a leggyakoribb daganat, a világ minden országát figyelembe véve a tüdőrák után ez a második leggyakoribb daganatos halálok. Az új esetek száma éves szinten a becsült adatok szerint az Egyesült Államokban kb. 250 ezer [19], Európában kb. 350 ezer [20] míg Magyarországon kb. 4000 új esetet jelent [21].

A prosztaták elsősorban az idősebb korosztályt érinti, és általában lassú progresszió jellemzi. Az újonnan felismert esetek háromnegyede a 65 év feletti korosztályból származik (1. ábra). A magasabb életkorban előforduló incidencia csökkenésével szemben az 50-59 éves korosztályban folyamatos, lassú emelkedés tapasztalható az utóbbi években.

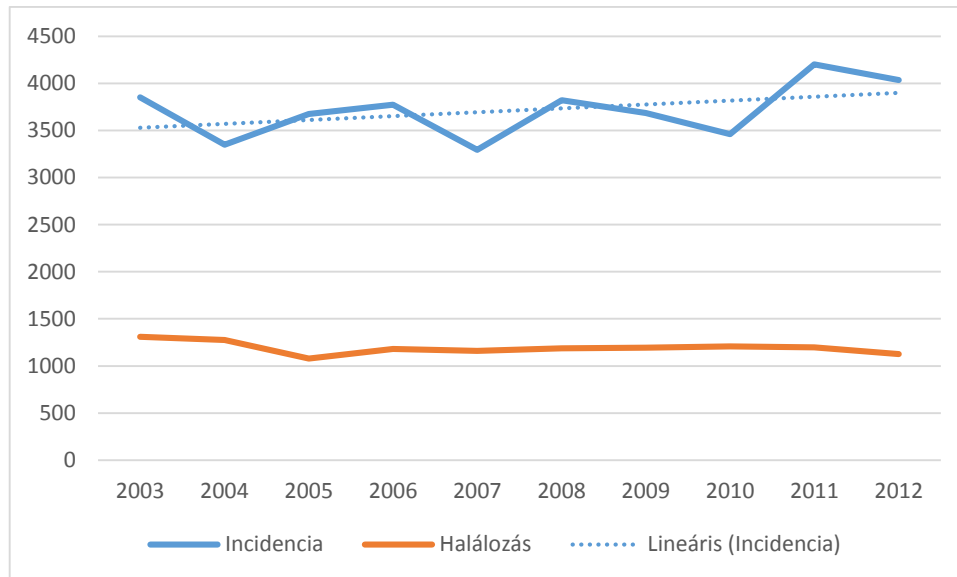
1. ábra: A prosztatadaganat incidenciája Magyarországon, korcsoportos bontásban, 2012-ben



Forrás: Rákregiszter Statisztika, saját szerkesztés

Az incidencia növekedése a fejlett világban az egyre magasabb várható átlagos életkornak, a fokozott egészségtudatosságnak, a felhasználható szűrési módszereknek (PSA) és a fejlődő diagnosztikának tudható be. A morbiditás növekedésének üteme az Egyesült Államokban eléri az évi 2%-ot [16]. Magyarországon az elmúlt évtized adatait vizsgálva a tendencia szintén emelkedést mutat. Magyarországon évente több mint 1000 férfi hal meg prosztatatarákban, ami az összes daganatos halálozás szempontjából a nyolcadik, a férfi daganatos halálozás tekintetében a negyedik helyen áll [22]. Mindezek mellett a mortalitási adatokban lassú javulás mutatható ki (lásd 2. ábra).

2. ábra: A prosztatatarák incidenciája és halálozási adatai Magyarországon 2003–2012 között



Forrás: Rákregiszter Statisztika és WHO Mortality Database

A prosztatatarák etiológiájáról keveset lehet tudni. Néhány faktor szerepét azonban már bizonyították, amelyek növelik a prosztatatarák kockázatát. Ezek közül az előrehaladott életkor, az etnikai különbségek és az öröklődés a legfontosabbak [23].

1.3.3. A prosztatatarák betegségterhe Magyarországon

A betegség egyre növekvő népegészségügyi jelentősége ellenére Magyarországon még nem áll rendelkezésre olyan tanulmány, ami a prosztatatarák betegségterhét részletesen meghatározta volna. Nemzetközi szakirodalmi adatok alapján ismert, hogy az egy betegre fordított éves direkt egészségügyi kiadások az Egyesült Államokban (1464–93 393 USD) sokkal magasabbak, mint Európában (3171–5851 EUR) [24]. A betegség indirekt költségére vonatkozó megállapítások rendkívül eltérőek: egy 2008-ban kiadott összefoglalóban az indirekt költségek magas arányát közölték [25], ezzel szemben egy másik tanulmányban arról számoltak be, hogy a betegek nagy része már nem aktív korú, így az indirekt költségek aránya elhanyagolható a direkt költségekhez képest [26], [27].

Magyarországon az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) közölt adatokat a prosztatatarák kezelésére fordított kiadásokról 2007 és 2010 közötti időszakra vonatkozóan [22]. A kiadások a vizsgált időszakban jelentősen, közel 1,4 milliárd forinttal emelkedtek (1. táblázat).

1. táblázat: Prosztatarákkal összefüggésben felmerülő OEP-kiadások 2007-2010 között, adatok millió forintban

	2007	2008	2009	2010	Eltérés 2007–2010 között
Gyógyászati segédeszköz és magisztrális készítmény	29,1	30,9	29,6	23,7	-5,4
Gyógyszer	8 352,4	8 670,6	8 913,2	9 301,4	949,0
Fekvőbeteg-szakellátás	1 657,5	1 926,0	1 956,7	2 106,8	449,3
<i>ebből sugárterápia</i>	<i>432,0</i>	<i>478,5</i>	<i>546,8</i>	<i>645,1</i>	<i>213,1</i>
Járóbeteg-szakellátás	489,5	542,6	498,1	490,5	1,0
Labor	28,7	23,6	23,0	25,7	-3,0
Összesen	10 557,2	11 193,7	11 420,6	11 948,1	1 390,9

Forrás: [22] alapján saját szerkesztés

Megfigyelhető, hogy a prosztatarákkal összefüggésben felmerülő OEP-kiadások legnagyobb részét a gyógyszerkiadások teszik ki, ami 2010-ben meghaladta 9,3 milliárd forintot. növekedésének jelentős részét a gyógyszerkiadások emelkedése magyarázza, ami a hormonterápiás készítmények nagy összegű támogatáskiáramlásához kötődik.

Egy későbbi, 2013-ban készített tanulmány [28] szerint a prosztatadaganat hormonterápiájára 6 milliárd forintot fordított az OEP. Az onkológiai és onkohematológiai kórképekhez szorosan kapcsolódó, a biztosítottak által patikában kiváltott, ártámogatással rendelkező gyógyszerek körében ennél csak az akut lymphoblastos leukémia kezelésére (9,6 milliárd forint) és az emlődaganat hormonterápiájára (6,2 milliárd forint) költött többet a biztosító.

A gyógyszer-ártámogatáson túl a fekvő- és járóbeteg-szakellátásra fordított kiadások is jelentős összeget tesznek ki, ami 2010-ben elérte a 2,6 milliárd forintot, amiből a sugárterápia költsége 645,14 millió forint volt. A szakellátásban jelentkező egyéb kiadások legnagyobbbrészt a sebészeti beavatkozásokhoz és a kemoterápiákhoz kapcsolódnak.

1.3.4. A prosztatarák diagnosztikája és terápia lehetőségei

A prosztatarák diagnosztikájának fő eszközei a rektális digitális vizsgálat, a szérums PSA-szint mérése és a transzrektális ultrahangvizsgálat (TRUS). A prosztatarákos betegek jelentősebb részében a daganat kiterjedtségétől függően a szérums PSA-koncentráció növekszik, de emelkedhet a volumennel és a korrall párhuzamosan is, és a prosztatagyulladás is a PSA-szint növekedéséhez vezet [29]. A prosztatarák-gyanú akkor bizonyított, ha azt szövettani vizsgálat igazolta. A szövettani vizsgálat adott esetben nemcsak a daganatot bizonyítja, hanem a daganatsejtek

normálistól való eltérésének súlyosságát is, ami Donald F. Gleason alapján kategóriákba sorolható. A szövettani vizsgálat során a metszetben meghatározzák a leggyakrabban és a második leggyakrabban található (elsődleges és másodlagos) szövettani szerkezetet. Mind a két területet 1–5 skálán értékelik a szövettani rosszindulatúság mértéke szerint, ahol az 1-es pontszám (grade 1) jelenti a legkevésbé agresszív daganatot, az 5-ös pedig a normális prosztatától legjobban eltérő daganatot. Ugyanannak a daganatnak a két szövettani típusánál értékelt pontszámot összeadják, ezek összege képezi az ún. Gleason-pontszámot (score), ami értelemszerűen 2 és 10 közé eshet. 2 a legkevésbé és 10 a leginkább agresszív daganat, ami alapját képezi a daganat kockázati besorolásának is [30].

A prosztatadaganatokat a kiújulási kockázat vonatkozásában három csoportba szokták sorolni: alacsony, közepes és magas kockázatú. A csoportba sorolásnál a T (tumor) stádiumot, vagyis a daganat kiterjedtségét, a Gleason-pontszám értékét, illetve a PSA értékét szokták együttesen értékelni. A prosztatadaganat kockázati besorolását az Egészségügyi Minisztérium a prosztatadaganatok ellátásáról kiadott szakmai protokollja tartalmazza [31], ami összhangban van a releváns nemzetközi (NCCN, EAU) szakmai irányelvekkel [16, 32]. A kockázati besorolás szempontjait a 2. táblázat részletezi.

2. táblázat: A prosztatadaganat kockázati besorolása

Kockázati csoport	Besorolási szempontok
Alacsony kockázatú	$T \text{ státusz} \leq T2a$ és $\text{Gleason-pontszám} \leq 6$ és $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/mL}$
Közepes kockázatú	$T \text{ státusz} \leq 2b$ és $\text{Gleason-pontszám} \leq 7$ és $\text{PSA} > 10-20 \text{ ng/mL}$ vagy $T \text{ státusz} = T2b$ vagy $\text{Gleason-pontszám} = 7$ és $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/mL}$
Magas kockázatú	$T \text{ státusz} \geq T3a$ vagy $\text{Gleason-pontszám} 8-10$ vagy $\text{PSA} > 20 \text{ ng/mL}$

Forrás: [31]

A PSA-szint mérése a daganat diagnosztizálása mellett a tumoros progresszió megítélésében, a terápia utánkövetésében és a beavatkozás sikerességének elbírálásában is fontos szerepet játszik. A PSA-progresszió üteme, illetve a megkettőződési idő a teljes túlélés prediktorának tekinthető. A prosztatatarák kezelése daganatkiterjedés-orientált. A terápiaválasztást több tényező befolyásolja: a daganat kiterjedtsége (stage), melyet a TNM (tumor, nyirokcsomó, metasztázis) szimbólumok jelölnek; a daganatsejtek differenciáltsága; a beteg életkora; a beteg testi és szellemi állapota; társbetegségek és más daganatos betegségek jelenléte; illetve a beteg kívánsága és beleegyezése az ajánlott kezelésbe [17].

A szervre lokalizált daganat esetén (ahol sem az ondóhólyag, sem a prosztatátok nem érintett) a lehetséges terápiás alternatívák közé tartozik az aktív surveillance, a sebészi kezelés (radikális prosztatektómia), a sugárterápia, a watchful waiting és a brachyterápia [22].

2. CÉLKITŰZÉSEK

Értekezésünkben arra a kérdésre kívánunk választ adni, hogy érdemes-e ma Magyarországon a korszerű sugárterápiás technikák alkalmazását finanszírozni a lokalizált prosztatarákos betegek kezelésére? A dolgozat ilyen értelemben véve egy finanszírozói döntést kíván támogatni azzal, hogy meghatározza, lehet-e egészségnyereség-többletet elérni a korszerű sugárterápiás kezelések révén, és amennyiben igen, ez milyen többletköltséggel jár a jelenleg sztenderdnek tekinthető sugárterápiás beavatkozás költségéhez képest, és mindezek alapján melyik kezelési alternatívát célszerű finanszírozni a magasabb társadalmi haszon elérése érdekében.

A modern, korszerű technikai feltételeket igénylő terápiás eljárások elterjedésében gyakran gátat jelent az egészségügyi szolgáltatóknál jelentkező magas bekerülési és működtetési költség, amit a hagyományos terápiák finanszírozása nem fedez az intézmények számára. A szolgáltatók ellenérdekeltsége ebben az esetben ellentétes lehet a társadalmi, nemzetgazdasági szempontból kívánatos elvárásokkal. A finanszírozó nézőpontja mellett ezért egészségügyi szolgáltató szemszögből is megvizsgáltuk a terápiás alternatívák költségét és fedezetét.

A kérdésfeltevésekből kiindulva a sugárterápia egészség-gazdaságtani elemzésére irányuló kutatásunk során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

A korszerű sugárterápiás kezelés hatásosságának¹ és mellékhatásainak felmérése:

- A korszerű sugárterápiás kezelések (dóziseszkalációval megvalósított IMRT, illetve a hiporfrakcionált IMRT) és a jelenlegi sztenderd terápia (hagyományos dózisú 3DCRT) hatásosságának összevetése a progressziómentes túlélés valószínűségének vizsgálatával lokalizált prosztatarákos betegek kezelése során (4. fejezet).
- A magas dózisú IMRT és HF-IMRT, illetve a hagyományos dózisú 3DCRT alkalmazása következtében jelentkező mellékhatások kialakulása valószínűségének összevetése lokalizált prosztatarákos betegek kezelése során (4. fejezet).

A korszerű sugárterápiás kezelés valós önköltségének felmérése:

¹ Hatásosság alatt a sugárterápiás kezelés kontrollált klinikai körülmények közötti, előre megadott szempontok alapján kiválasztott betegpopulációra gyakorolt terápiás hatását értjük, amit jelen dolgozatban a progressziómentes túléléssel fejezünk ki.

- A normál- és hipofrakcionált IMRT, illetve a normál frakcionálású 3DCRT kezelés valós önköltségének meghatározása egészségügyi szolgáltatói adatok alapján, és a valós önköltség összevetése a jelenleg hatályos térítési díjjal (5. fejezet).

A korszerű sugárterápiás kezelés költséghasznosságának értékelése finanszírozói nézőpontból:

- A vizsgált sugárterápiás alternatívák egészségnyereségének (QLAY) és költségének meghatározása (6. fejezet).
- A magas dózisú IMRT és HF-IMRT inkrementális költséghatékonysági rátájának meghatározása a releváns komparátorral szemben (hagyományos dózisú 3DCRT) Markov-modell segítségével (6. fejezet).
- A bizonytalan paraméterek döntésre gyakorolt hatásának vizsgálata egyváltozós determinisztikus és többváltozós probabilisztikus érzékenységvizsgálat segítségével (6. fejezet).

Technológiaértékelési módszertan alkalmazhatóságának vizsgálata kórházi technológia vonatkozásában:

- Annak meghatározása, hogy alkalmas-e az alapvetően gyógyszerekkel kapcsolatos finanszírozási döntések meghozatalára kifejlesztett egészség-gazdaságtani elemzési módszertan a kórházi technológiák értékelésére (6. fejezet).

3. A KÓRHÁZI TECHNOLOGIAÉRTÉKELÉS MÓDSZERTANI HÁTTERE

3.1. Egészség-gazdaságtani elemzés és modellezés a technológiaértékelés során

Egészség-gazdaságtani elemzésre röviden megfogalmazva azért van szükség, mert az erőforrások szűkösek. A szűkösség fogalma közgazdaságtani értelemben azt jelenti, hogy a gazdasági javak a szükségletekhez képest korlátozott mennyiségűek, vagyis még a leggazdagabb, jóléti társadalmak sem rendelkeznek elegendő erőforrással, hogy kielégítsék a lakosság minden igényét és vágyát. Modern, fejlett gazdaságok az igények olyan széles körének kielégítését kell, hogy biztosítsák, mint a számítógépek, televíziók, az oktatás, a lakhatás, az ételkészítés és természetesen az egészségügyi ellátás. A lista hosszasan folytatható lenne az erőforrások iránti igények vonatkozásában, amelyek messze meghaladják az igények kielégítésére rendelkezésre álló erőforrások kapacitását. Mára olyan erőforrások igénybevételét is szabályozni és észszerűsíteni kell, amelyeket egykor „korlátlanak” tekintettek, mint például a környezet vagy a légtér a személyszállító repülőgépek számára.

Ez a megállapítás igaz a gazdaság egyes specifikus szektoraira is, beleértve az egészségügyi ellátást. Az egészségügyi szektorban még a legjobb gazdasági helyzetben sem lesz elegendő erőforrás a társadalom egészségügyi ellátással kapcsolatos igényeinek teljes körű kielégítésére. Ezt a problémát súlyosbítja a költségigényes technológiai fejlődés és a demográfiai átalakulás. A szűkösség miatt döntéseket kell hozni arról, hogy mely tevékenységeket lehet, illetve nem lehet egy társadalomban végezni. Ebből következően elkerülhetetlen, hogy az erőforrások felhasználásának lehetőségét egyes tevékenységek vonatkozásában fel kell adni, ami használdozati költséggel jár (opportunity cost).

Az egészségügyi technológiák esetében az erőforrások felhasználásának használdozati költsége megegyezik az erőforrások legjobb alternatív módon történő felhasználásából származó elmaradt előnnyel. Az egészség-gazdaságtani elemzés célja annak biztosítása, hogy az újonnan bevezetett, bizonyítottan hatásos egészségügyi technológia vagy eljárás haszna meghaladja annak használdozati költségét (vagyis a nem megvalósított legjobb alternatívából származó előnyt). A használdozati költséget meghaladó előnnyel járó technológiák kiválasztása biztosítja, hogy az egészségügyi szektor által nyújtott társadalmi jólét (egészség) minél nagyobb legyen [33].

Mindezeket figyelembe véve a teljes körű egészség-gazdaságtani elemzés két fontos kritériumra épül:

1. Legalább két egészségügyi technológiát hasonlítsa össze, hiszen egy terápiás eljárás költséghatékonyságát csak egy másik eljáráshoz viszonyítva lehet elemezni (pl. hagyományos vs. korszerű sugárterápiás kezelés).
2. Mind a költségek, mind azok következményét (az egészség-nyereség változását) vegye figyelembe.

Egy egészségügyi eljárás finanszírozói befogadásánál a költséghatékonyság mellett egyéb szempontok is figyelembevételre kerülnek: például a a népegészségügyi szükséglet, a kórkép súlyossága (életet veszélyeztető-e), az esélyegyenlőség, az aggregált költségvetési hatás és a hazai, illetve nemzetközi megítélés is [34].

3.2. Egészség-gazdaságtani elemzések típusai és módszerei

Egy egészségügyi technológia költséghatékonysága kizárólag teljes körű gazdasági elemzéssel vizsgálható. A viszonyítási alapul szolgáló technológia a komparátor, ennek helyes kiválasztása az elemzések egyik legkritikusabb pontja. A költséghatékonyság értékelésének egy másik fontos feltétele, hogy nemcsak az eljárás költségét veti össze a komparátorral, hanem az elérhető egészségnyereség növekményét is. Ha csak a költségeket vizsgálnánk, akkor nyilvánvalóan érdemesebb lenne bezárni egy sugárterápiás centrumot, semmint korszerű, hatásos eszközökkel felszerelni, ily módon ez a megközelítés téves következtetésre adna alapot.

Az egészségügyben alapvetően 4 elemzési módszer különböztethető meg:

A **költségminimalizáció (CMA)** az egyik legegyszerűbb elemzési módszer, amit ugyanakkor ritkán használnak az egészség-gazdaságtani elemzésekben az egészségügyi ellátások komplex jellege miatt. A költségminimalizációs elemzés azonos klinikai hatásossággal bíró alternatív terápiákat vet össze annak megállapítására, hogy melyik a legolcsóbb. A gyakorlatban azonban nem jellemző, hogy a különböző terápiás lehetőségek teljesen azonos hatással, illetve egészségnyereséggel rendelkezzenek (figyelembe véve a mellékhatásokat is) [35]. Az értekezés tárgyát képező sugárterápiás eljárások elemzése szempontjából a költségminimalizáció módszere nem megfelelő, hiszen a vizsgált terápiás modalitások alkalmazása eltérő hatásosságot eredményez.

Költséghatékonysági elemzésekben (CEA) az új egészségügyi technológia többletköltségét viszonyítjuk a technológia által elért egészségnyereség-többlethez. Az elemzésben a költségeket pénzegységben, az egészségi állapotváltozást (egészségnyereséget) természetes biológiai vagy orvosi paraméterekben (pl. PSA-szint változása, progressziómentes túlélés, nyert életek) fejezik ki. Ily módon tehát azok a technológiák hasonlíthatók össze a

költséghatékonysági elemzés módszerével, amelyek egészségnyeresége azonos dimenzióban mérhető. Az értékelés alapja egy hányados, az inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER), ahol a költségek és a hatásosság növekményét viszonyítjuk egy referenciaértékhez [36].

$$\text{ICER} = \Delta \text{költség} / \Delta \text{hatásosság}$$

A sugárterápiás beavatkozások vizsgálata esetén az összehasonlítást az teszi komplexsége, hogy a hatásosságot több paraméter vonatkozásában (PSA relapszusmentes túlélés és a mellékhatások kialakulása és súlyossága) kell elemezni, amelyek nem fejezhetőek ki azonos dimenzióban. Ez nem teszi lehetővé, hogy a mutató nevezőjében összevontan vegyük figyelembe a hatásosságot meghatározó paraméterek értékét.

Költséghasznossági elemzés (CUA) a költséghatékonysági elemzéseknek egy speciális formája, ahol a költségeket és a megtakarításokat pénzegységben, az egészségnyereséget pedig az élethossz és az életminőség kombinációjával képzett mesterséges mértékegységgel, leggyakrabban az életminőséggel korrigált életévvel (QALY) fejezik ki. Az értékelés alapja ebben az esetben is az inkrementális költséghatékonysági ráta, melynek nevezőjében minőségi életévváltozás áll:

$$\text{ICER} = \Delta \text{költség} / \Delta \text{QALY}$$

Az ICER-ben a költségek tartalmazzák a közvetlen egészségügyi költségeket, beleértve a mellékhatások által okozott többletköltséget is, míg a QALY magában foglal és egyben közös nevezőre hoz minden olyan minőségi életévre gyakorolt hatást, ami a vizsgálat szempontjából releváns. A költséghasznossági elemzés ennek révén megfelel arra, hogy a különböző sugárterápiás modalitások költséghatékonyságát összevesse. Ez az elemzési módszer alkalmas arra is, hogyha társadalmi nézőpontú a vizsgálat, a közvetett, nem egészségügyi költségeket is figyelembe vegye. Az egységes egészségnyereség-mutató (QALY) ugyanakkor lehetővé teszi az eltérő egészségügyi technológiák közötti választást is (pl. műtéti terápia vagy sugársebészeti beavatkozás), amennyiben a közfinanszírozott ellátásra jutó keretek korlátozottak [37].

A **költséghaszon**-elemzések (CBA – cost-benefit analysis) során mind a költségeket, mind az egészségnyereséget pénzegységben kell kifejezni annak érdekében, hogy befektetési döntéshez alkalmazható legyen. Az értékelés alapja összehasonlítható eljárások hozamának és költségének különbsége:

$$(B1 - C1) - (B2 - C2) > 0,$$

ahol a B (benefit) az alternatívák hozama, a C (cost) pedig a költségei.

Az alternatívák nettó haszna kerül összevetésre, egyszerűsítve a beruházási programok közötti választást. Ezzel a módszerrel bármilyen programot vagy beavatkozást pusztán pénzügyi alapon össze lehet hasonlítani, függetlenül azok jellegétől. Így akár egy kórházfejlesztés haszna is összevethető egy autópálya-építési programmal, ami fokozhatja a gazdasági szektorok közötti hatékonyabb forrásallokációt. Az elemzés nehézségét az egészségnyereség pénzbeli kifejezése okozza, amire ugyan rendelkezésre állnak módszerek (pl. humántőke-megközelítés, kontingencia-értékelés: „willingness to pay” megközelítés), ezek társadalmi elfogadottsága azonban alacsony [38]. A hazai gyakorlatban az európai uniós forrásból finanszírozott egészségügyi nagyprojektek esetében elvárt elemzési módszer a CBA, aminek célja a beruházás társadalmi szempontból történő megtérülésének vizsgálata. Ebben az esetben általában nem egy versengő beruházási program, hanem a beruházás megvalósításának elmaradása a vizsgált alternatíva.

Értekezésünkben nem volt célunk az egészségnyereség pénzbeli értékének számszerűsítése, mivel a vizsgált kezelési alternatívák nem más ágazatbeli beruházási lehetőséggel versenyeztek, ami megkövetelte volna a haszon pénzbeli kifejezését. Ezen túlmenően nem volt célunk az eszközberuházás közgazdasági (társadalmi) megtérülését sem vizsgálni, hiszen nem a beruházás finanszírozója szempontjából készült az elemzésünk. Közgazdaságtani megközelítésben a beruházási projektek értékelésekor fontos szempont annak mérlegelése is, hogy milyen források állnak rendelkezésre az új technológiák beszerzésére, ugyanakkor a Fisher-féle szeparációs tételt² alkalmazva értekezésünkben csak a haszonmaximalizálási problémát vizsgáltuk.

A fentiek figyelembevételével tehát a korszerű sugárterápia költséghatékonyságának vizsgálatára a költséghasznossági elemzést tartottuk a legmegfelelőbb módszernek.

Az egészségügyi ágazaton belül a forrásallokációs döntések során a különböző technológiák haszna a QALY-val azonos nevezőre hozható, így összehasonlítható és akár rangsorolható is. A költséghatékonysági küszöbérték meghatározása, egyfajta határarat jelent egészséggazdaságtani elemzésekben, hiszen kijelöli, hogy 1 QALY egészség-nyereségért legfeljebb mennyit hajlandó a társadalom fizetni. Ezt alkalmazva arra a kérdésre is megkapjuk a választ, hogy legfeljebb mennyit szabad fizetni egy terápiás alternatíváért, hogy az még kedvezőbb legyen, mint a másik. Magyarországon explicit költséghasznossági küszöbérték került meghatározásra [7]. Az egy főre jutó GDP kétszerese a küszöbérték alsó, míg az egy főre jutó

² Irving Fisher (1867 – 1947) amerikai közgazdász

GDP háromszorosa a küszöbérték felső határa. Jelen elemzésben a költséghasznosság értékeléséhez az alsó küszöbértéket használtuk, ami jelenleg kb. 20 ezer euró (kb. 6,18 millió forint, 1 EUR=309 HUF³) egy QALY-ra vetítve.

3.3. Hatásossági adatok elemzése: metaanalízis

A költséghasznossági elemzések nevezőjében szereplő egészség-nyereségi mutató (QALY) meghatározásához szükséges alapvető hatásossági adatokat általában a klinikai vizsgálatok eredményei szolgáltatják.

A klinikai vizsgálatok a betegpopuláció szűk részét érintik csak, ilyen értelemben véve a vizsgálatok eredménye statisztikai mintának tekinthető, ami alapján a teljes betegpopulációra vonatkozó becslés adható. A különböző klinikai vizsgálatok ennek megfelelően eltérő eredményeket adhatnak. A metaanalízis egy olyan elemzési módszer, amely független közlemények eredményeit összegzi egy elemzés keretében. A metaanalízist legfőképpen egészségügyi beavatkozások hatásosságának felmérésére használják, melynek keretében két vagy több randomizált klinikai vizsgálat eredményét fűzik egybe. A klinikai vizsgálatok metaanalízise olyan vizsgálatok eredményeit összegezi, amelyeket általában különböző protokollok szerint, különböző beválasztási és kizárási kritériumok alapján végeztek. A metaanalízis pontosabb becslést ad a vizsgált kezelés hatásosságáról, a heterogenitásáról és az eredmények alapján tett megállapítások robusztusságáról. Értekezésünkben a metaanalízis módszerét alkalmaztuk a klinikai hatásosság és a mellékhatásráta elemzéséhez, amit a 4. fejezetben dolgozunk ki részletesen.

3.4. A költségelemzés módszerei egészségügyi technológiák értékelésében

A költséghasznossági elemzések számlálóját képező költségek mérésének módszertana az egészség-gazdaságtani elemzések egyik legfontosabb technikai kérdése. A 3. táblázat mutatja az elemzés szempontjából releváns költségek egy lehetséges kategorizálását [39]. Azt azonban, hogy melyik költségkategória kerüljön figyelembevételre az egészség-gazdaságtani értékelésben az elemzés nézőpontja határozza meg.

³ 2014. évi átlagos árfolyam MNB adatai alapján, <http://www.mnb.hu/statisztika/statisztikai-adatok-informaciok/adatok-idosorok/vii-arfolyam>

3. táblázat: Egészség-gazdaságtani elemzések során megkülönböztetett költségkategóriák

	Egészségügyi költségek	Nem egészségügyi költségek
Direkt költség	A vizsgált technológia szempontjából releváns egészségügyi szolgáltatások költsége	Betegek közvetlen kiadásai (pl. utazási költség, otthon ápolás)
Indirekt költség	Nem a vizsgált technológiával kapcsolatban felmerülő egészségügyi szolgáltatások költsége	A munkából való távollét miatti termeléskiesés és alacsonyabb hatékonyság munkavégzés során

Forrás: [39]

Finanszírozói nézőpontú elemzésnél főként az egészségbiztosítási pénztár által finanszírozott költségeket számszerűsítjük. Társadalmi nézőpontú elemzésekben lehetőleg minden költségkategóriát figyelembe kell venni, ami jelentősen megnehezíti az elemzések elkészítését. Egyes elemzők pragmatikusabb megközelítést követve a figyelembe vett költségek prioritizálását javasolják az alapján, hogy a döntéshozatal szempontjából melyek a leginkább releváns költségek [33, 39].

A direkt egészségügyi költségek a vizsgált technológiához kapcsolódó egészségügyi szolgáltatások teljes szekvenciájára (beavatkozás, utánkövetés, mellékhatások kezelése stb.) vonatkoznak. Például egy rákos megbetegedés kezelése esetében a beavatkozást követő kontrollvizsgálatok költségét, az esetleges mellékhatások elhúzódó kezelésének költségét, illetve a progresszió esetén felmerülő gyógyszerkiadásokat (pl. hormonterápia, kemoterápia) is figyelembe kell venni. A direkt egészségügyi költségek minden betegpopuláció vonatkozásában relevánsak, míg a többi költségkategória inkább specifikus populációt érint. Például a munkából való távollét miatti termeléskiesés vélhetően csekély jelentőséggel bír az idősebb betegek esetében. Ilyen betegpopuláció a prosztataadaganatos betegek köre is, ahol a betegség incidenciájának medián életkora 70 és 74 év közé esik (lásd 1. ábra). Értekezésünkben a direkt egészségügyi költségek mérését tűztük ki célul a vizsgált technológiák költséghatékonyságának meghatározása során.

Egy adott egészségügyi technológia költségét úgy határozhatjuk meg, hogy megszorozzuk a felhasznált erőforrások naturáliában kifejezett mennyiségét azok egységköltségével [6, 39, 40].

Az erőforrások közvetlen (diagnosztikai vizsgálat, fogyóanyag, élőmunka költség stb.) és közvetett költségelemeket is tartalmaznak (rezsi, tőkeköltség).

A költségek mérésének és elemzésének különösen nagy jelentősége van a kórházakban használt orvostechnikai eszközök értékelése során, mivel a technológia alkalmazása során a gyógyszerekhez képest lényegesen többféle erőforrás felhasználását kell azonosítani és mérni. Az egészségügyi technológiák költségelemzése során a figyelembe vett erőforrások azonosítása és az erőforrás-felhasználás mérésének pontossága alapján a költségszámítási módszerek négy csoportba sorolhatók [41].

Az alulról-felfelé építkező mikroköltség-számítási módszer szolgálja leginkább azt a célt, hogy a vizsgált technológiák esetében megállapítható legyen a költségekben megjelenő különbség oka (az egységköltség vagy az igénybevett erőforrás mennyisége), mivel minden releváns költségelemet elhatárolva vizsgál, másrészt a költségeket a betegek szintjén veszi számba. Annak ellenére, hogy az egészség-gazdaságtani elemzésekben ez a kívánatos, lehető legpontosabb költségmeghatározási módszer, ennek kivitelezése a gyakorlatban komoly nehézségekbe ütközik, mivel a kórházi medikai és kontrolling rendszerek általában nem tartalmaznak betegszintű erőforrás-felhasználási adatokat, illetve ehhez kapcsolódó egységköltségeket. A kórházi kontrolling rendszereket általában úgy fejlesztik ki, hogy a betegellátó osztályok szintjén tartják nyilván a költségeket. A kórházi medikai rendszerek számos betegszintű adatot tartalmaznak (pl. gyógyszer-, szakmai anyagfelhasználás, műtéti időtartam, mellékhatások stb.), ezek egy része azonban általában strukturálatlan formában (pl. szöveges leírásként) érhető el, ami önmagában nehezíti az adatok feldolgozását és elemzését. Mindezek következtében ez a megközelítés széles körben nem is terjedt el, Magyarországon gyakorlatilag egyik szolgáltatónál sem érhető el betegszintű részletes költségadat. A költségszámítási módszereket a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat: Költségszámítási módszerek

- Az erőforrások azonosításának pontossága +	
- Az erőforrások mérésének pontossága +	Felülről-lefelé (top down) Átlagköltség-számítás
	Felülről-lefelé (top down) Mikroköltség-számítás
	Alulról-felfelé (bottom up) Átlagköltség-számítás
	Alulról-felfelé (bottom up) Mikroköltség-számítás

Forrás: [41]

A felülről-lefelé történő mikroköltség-számítás szintén figyelembe vesz minden lényeges költségelemet, ugyanakkor az egységek költségei a betegek átlagos költségei alapján kerülnek meghatározásra, ami viszonylag könnyen megvalósítható a kórházi informatikai rendszerek alapján. A módszer hátránya, hogy az egyes betegek ellátási költségében megjelenő különbségeket (szórást, a költségek heterogenitását stb.) nem lehet statisztikai szempontból elemezni [42], hiszen betegszintű adat nem áll rendelkezésre.

Az elemzésekben természetesen a fenti módszerek kombinálhatók, és a jelentős munkát igénylő alulról építkező mikroköltség-számítás leszűkíthető a költségek azon körére, amelyek vélhetően nagyobb kihatással vannak a vizsgált alternatív technológiák költségkülönbségére [33].

Az átlagköltség-számítási módszer a költség összetevőket csak magasan aggregált szinten határozza meg. Ez a viszonylag egyszerűen megvalósítható számítási módszer ugyanakkor nem teszi lehetővé, hogy a költségek okozathűen kerüljenek hozzárendelésre a különböző technológiák alkalmazása során felmerülő erőforrás-felhasználásokhoz, ezért rendkívül pontatlan.

Az egészség-gazdaságtani elemzésekben egy másik elfogadott megközelítés, hogy az egészségügyi szolgáltatások költségének kiszámítása helyett az elemzés a finanszírozó által meghatározott térítési díjjal számol, mivel a finanszírozási tételekhez (például DRG – diagnosis related groups) kapcsolódó díjak pénzben kifejezett értéke számos országban elérhető. Számos okból kifolyólag azonban a finanszírozási díjtételek alkalmazása pontatlan eredményhez vezet az egészség-gazdaságtani elemzésekben [43–45].

Egyrészt a DRG-alapú finanszírozás esetében gyakran alkalmaznak kiigazító mechanizmusokat [46]. Dánia, Németország és Olaszország például területi egységek (megye, régió) szerint eltérő DRG-árat határoz meg, Spanyolországban regressziós elemzés alapján 60 tényezőt (például ágyszám, ellátás szintje stb.) vesznek figyelembe a kórházak különbözőségeinek kezelése érdekében. Angliában a kórházi erőforrások költségeiben jelentkező különbségek (például helyi bérszínvonal, bérleti díjak) alapján korrigálják az árat, míg Franciaországban az ellátás szintje alapján öt csoportba sorolt intézménytípushoz igazítják a DRG-k átlagköltségét [47]. Magyarországon ilyen kiigazító mechanizmust ugyan nem alkalmaznak, de jelentős problémát jelent, hogy a homogén betegségcsoportok (HBCs) súlyszám-értékének karbantartása az elmúlt tíz évben nem történt meg, így a jelenlegi finanszírozási érték és a HBCs-hez tartozó beavatkozások valós költsége jelentős eltérést mutat. Másik probléma a finanszírozási díjak alkalmazásánál a kórházi technológiák értékelése során a megfelelő finanszírozási kódok hiánya, illetve a betegségcsoportok klasszifikációjának pontatlansága. Sok esetben olyan beavatkozáskódok kerülnek egy csoportba, melyek költsége a valóságban jelentős eltérést mutat [41].

Magyarországon az egészségügyi szolgáltatások költségének a finanszírozó oldaláról történő megítélése szempontjából komoly problémát vet fel, hogy az Országos Egészségbiztosítási Pénztár az elszámlolt szolgáltatás térítési díján felül egyéb csatornákon keresztül is juttat forrást a kórházak és egyetemi klinikák részére konszolidáció vagy kiegészítő díjazás formájában. Ez a finanszírozási technika nem jelent mást, mint hogy a teljesítményfinanszírozás díjtételei (HBCs súlyszám, németpont, labor pont) és a valós költségek közötti különbséget elismeri a finanszírozó, tehát közvetetten az egészségügyi szolgáltatások valós önköltségét finanszírozza, ami ráadásul intézményenként eltérő is lehet. Ez az anomália, még ha nem is általánosítható más országok gyakorlatára, releváns problémát vet fel a hazai kórházi technológiák egészség-gazdaságtani értékelésében, és támogatja azt az álláspontot, miszerint a technológiák költségét az intézményekben felmerülő valós önköltség alapján célszerű kiszámítani.

Jelen disszertációban a felülről-lefelé történő mikroköltség-számítás módszerét alkalmaztuk a sugárterápia kórházi költségének meghatározására.

3.5. Matematikai modellek alkalmazása az egészségügyi technológiaelemzés során

A döntéshozatalt támogató költséghatékonysági elemzések azonban sok esetben bizonytalan információkra, komplex klinikai körülményekre épülnek, ezért az egészségügyi technológiák értékelésében elterjedtek a matematikai módszerekre épülő döntéstámogató modellek [48].

A klinikai vizsgálatokra épülő gazdasági elemzések egyik korlátja, hogy az adatgyűjtések időben behatároltak. A modellezés a vizsgálati végpontok (például a progressziómentes túlélés) extrapolációjával lehetővé teszi a költségek és hasznok hosszabb időtávon történő elemzését. A modellezés segítségével figyelembe lehet venni olyan tényezőket is, amelyekről a klinikai vizsgálatban nem gyűjtöttek adatokat (például a mellékhatások kezelési költsége). Egy modell kifejlesztése segítséget nyújt a finanszírozói támogatási igényekhez kapcsolódó számítások elkészítéséhez.

A nemzetközi szakirodalomban számos olyan megközelítés lelhető fel, amely az elvégzett technológiaértékelések eredményeinek más országba történő átvihetőségét vizsgálja [49]. Ebből kiindulva mi is megvizsgáltuk ennek lehetőségét, ugyanakkor arra a megállapításra jutottunk, hogy az értekezésünk célkitűzésében megfogalmazott kérdés megválaszolására külföldi sugárterápiás modellek adaptálása nem valósítható meg. Ennek egyrészt az az oka, hogy a prosztatarák hazai kezelésének gyakorlata több ponton eltér (például a hormonterápia alkalmazásában) a külföldön (USA-ban, Nyugat-Európában) fejlesztett modellekben figyelembe vett terápiás folyamattól. Az adaptálást megnehezítő másik ok, hogy a magyar egészségügyi rendszerben működő egészségügyi szolgáltatók költségszerkezete, illetve az alkalmazott beavatkozáskódok nem vethetők össze a nyugati országok intézményeiben jellemző mutatókkal. Az elemzésünk ezen túlmenően olyan kérdésekre is választ kíván adni, mint például a költséghatékonyság kockázati csoportonkénti vizsgálata (ami nem képezte tárgyát egyik hasonló és potenciálisan adaptálható modellnek sem), másrészt új módszert – a hipofrakcionált besugárzást – is elemeztünk, amire a korábbiakban még nem fejlesztettek modellt.

Az egészség-gazdaságtani modellek a valóságban rendkívül nagy számban előforduló egészségi állapotokat és ellátási folyamatokat a leggyakoribb kimenetekre egyszerűsítik le. Ebből adódóan azonban a modell koncepciójának, előzetes feltevéseinek meghatározó jelentősége van, ugyanis a modell bemeneti paramétereiben rejlő bizonytalanság a

végeredmény megbízhatóságára is jelentős kihatással van. Emiatt a modellekre épülő technológiaértékelések kötelezően elvárt része az érzékenységvizsgálat, ami a modell bizonytalan bemeneti paramétereinek az eredményre és ezáltal a döntésre gyakorolt hatását vizsgálja [50].

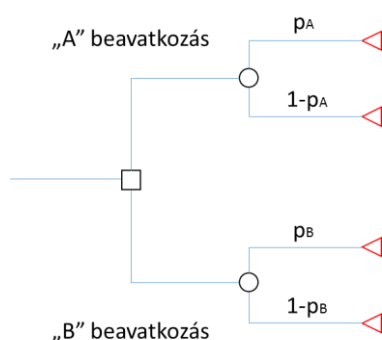
A modellezéshez használt adatok több forrásra épülhetnek, beleértve a klinikai vizsgálatok adatait, obszervációs vizsgálatokat, biztosítói adatbázisokat, betegregisztereket, népegészségügyi statisztikákat, illetve preferencia alapú kérdőíveket [51].

Az egészség-gazdaságtani modelleknek 3 fő alaptípusa van: a döntési-fa-, a Markov- és a szimulációs modell [52].

3.5.1. Döntési-fa-modell

A döntési-fák a leggyakrabban alkalmazott egészség-gazdaságtani modellezési módszerek. A döntési-fa a döntési pontokat, a kimenetel valószínűségét és a végpontokat ábrázolja (3. ábra). A modell a közgazdaságtan várhatóérték-elméletére épül. A modell alkalmazásának feltétele, hogy a betegutak egymást kölcsönösen kizárják. Minden körrel jelölt elágazás vonatkozásában ismert legyen a valószínűség értéke, illetve minden egyes végponthoz hozzárendelhető az egészségnyereség értéke (pl. QALY) és az adott állapothoz tartozó költség. A lehetséges választás minden ága esetén mind a költségeket, mind az egészségnyereséget úgy összegzi a modell, hogy az egyes állapotokba kerülés valószínűségével súlyozza mind a költség, mind az egészségnyereség értékét.

3. ábra: A döntési-fa-modell egyszerű sematikus ábrázolása



Forrás: saját szerkesztés

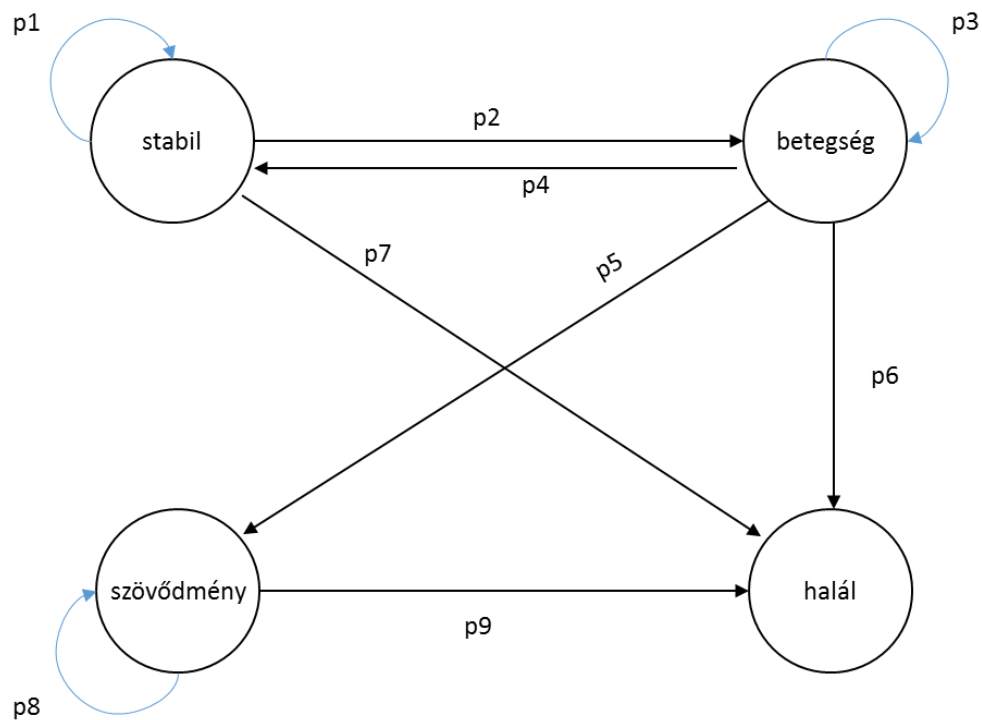
A döntési-fa-modell előnye az egyszerű felépítése, hátránya azonban, hogy korlátozottan képes kezelni az időbeliséget, ami a hosszabb utánkövetést feldolgozó elemzések esetében jelentős

problémát jelenthet pl. a diszkontálás során, vagy a progressziómentes túlélés valószínűségének modellezésénél [52].

3.5.2. Markov-modell

A Markov-modell rekurzív (ismétlődő) döntési-fa, ami azonban attól eltérően már az események bekövetkezésének idejét is figyelembe tudja venni, ezáltal rugalmasabb elemzési struktúrát tesz lehetővé, mint a döntési-fa. A Markov-modellek (vagy más néven átmeneti valószínűségi modell) a betegség lefolyásának folyamatát annyiban egyszerűsíti, hogy azt egymást kölcsönösen kizáró egészségi állapotok sorozatával írja le, melyek közötti mozgás (átmenet) egyértelműen meghatározható. A Markov-modellek számos meghatározott időtávú (pl. heti, havi, éves) ciklust tartalmaznak, amelyekre vonatkozóan meghatározható az egészségi állapotok közötti átmenet valószínűsége. A betegek egy új ciklusban a korábbi ciklusok számától függetlenül mozognak az egészségi állapotok között. A modell alkalmazásának további fontos feltétele, hogy az egyes állapotokhoz hozzárendelhetőek legyenek az erőforrás-felhasználások, a költségek és az egészségnyereség (QALY) [53]. A Markov-modell sematikus ábrázolását a 4. ábra mutatja.

4. ábra: Egyszerű négyállapotos Markov-modell ábrázolása



Forrás: saját szerkesztés

Markov-modelleket a következő esetekben célszerű alkalmazni egészség-gazdaságtani értékelésekhez:

- Olyan megbetegedések esetében, ahol a terápiát követően fennáll a betegség kiújulásának kockázata (például a rák remissziója).
- Egy esemény kialakulásának kockázata tartósan fennáll az idő előrehaladtával (például a késői mellékhatások kialakulása).
- Az események időbeliségének jelentősége van (például, hogy a különböző terápiás alternatívák alkalmazása esetén mennyi idő után következik be a betegség progressziója).
- Hosszabb távot ölel fel a vizsgálat (például, ha a betegek túlélése hosszabb időtávra valószínűsíthető).
- Az állapotokban bekövetkező változás szabályos időintervallumokkal leírható (például, ha ismert a progresszió valószínűsége egy meghatározott időtávon).

- A diszkontálásnak jelentősége van a költségek és hasznok jelenértékének reális megítélése érdekében (például a hosszabb, 10 éves időhorizontot felölelő elemzések esetében).

3.5.3. Szimulációs modell

A szimulációs modellezés a legkomplexebb egészség-gazdaságtani modellezési módszernek számít. Az ún. mikroszimulációs modell az egyes betegek útját követi végig egyéni változókkal, és nem egy kohorszét a csoportátlag alapján. Egy másik módszer az ún. diszkrét esemény szimuláció (discrete event simulation, DES) modell, ami nem azonos időtartamú ciklusokban kezeli az idő múlását, hanem közvetlenül azt jelzi előre, mikor következik be az adott esemény (pl. az egészségi állapot változása) [52]. Mivel a Markov-modellek esetében az egészségi állapotok közötti mozgás valószínűsége nem függhet az adott állapotban eltöltött időtől, ezért például Hummel [54] a prosztatarák IMRT-vel történő kezelésének költséghatékonysági elemzésére a DES-módszert alkalmazta, amivel két betegpopulációt vizsgált: a 3DCRT-vel és az IMRT-vel kezelt betegeket.

Az értekezéshez kapcsolódó költséghatékonysági elemzés elvégzéséhez a szimulációs módszer alkalmazása rendkívül komplex lett volna, mivel 3 terápiás modalitást (3DCRT, IMRT, HF-IMRT) vizsgáltunk, 3 (alacsony, közepes és magas) kockázati alcsoportban. Az elemzéshez ezért kohorsz Markov-modellt alkalmaztunk, amit az egészségi állapotok időállapotot is tükröző tagolásával tettünk alkalmassá az elemzés elvégzésére.

4. A KORSZERŐ SUGÁRTERÁPIÁS KEZELÉS HATÁSOSságÁNAK ÉS MELLÉKHATÁSAINAK ÉRTÉKELÉSE PROSZTATARÁKOS BETEGEKNÉL SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS ALAPJÁN⁴

4.1. Bevezetés

A lokalizált prosztatarák gyógyításának elfogadott formája a definitív sugárkezelés. Az is közismert, hogy a jellegzetes prosztatarák típus, az adenokarcinóma szövettani és biológiai jellegzetességei miatt a tartós lokális kontroll eléréséhez magas sugárterápiás dózisok kiszolgáltatására van szükség. Így ebben a daganatos betegségben a sugárterápiás dóziseszkalációnak egyértelmű hatása van a betegség lefolyására, a biokémiai vagy klinikai progresszió késleltetésére és végső soron pedig a teljes túlélés növelésére [55]. A tartós lokális tumorkontroll eléréséhez számtalan szerző javaslata alapján igen magas, 80 Gy körüli dózis kiszolgáltatása szükséges, ezen dózistartomány elérésének igénye pedig már az elmúlt évtizedben óhatatlanul megkövetelte a legkorszerűbb besugárzási technikák alkalmazását. Egy másik szempontból tekintve a technológiai fejlődés alkalmazásának egyik legfontosabb területe éppen a prosztatarák megfelelő sugaras ellátása volt, hiszen a modern technológiákkal inkább biztosítja a magas dózistartomány okozta sugárterápiás szövődmények elkerülését. Az elmúlt években számtalan közlemény foglalkozott a prosztata-daganatok korszerű sugárkezelésének lehetőségeivel [16, 23, 56, 57].

Az intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT) egyik leggyakoribb alkalmazási területe a lokalizált prosztatarák ellátása. A sugárterápia már több mint százéves gyógyító célú felhasználása mellett mindig is alapvető szempont volt a súlyos mellékhatások elkerülése. Éppen ezért a klinikai alkalmazás és a dózismeghatározás elsődleges limitáló tényezője a nemkívánatos szövődmények esélyének minimális szinten való tartása volt, sokszor és akár a kívánatos effektus rovására is. Éppen ezért a modern technológia birtokában is rendkívül fontos a mellékhatások kialakulási valószínűségének ismerete, hiszen a klinikai területen csak így van jogalapja egy újabb kezelési eljárás bevezetésének.

⁴ Jelen fejezet a következő közlemény alapján készült:

Zemplényi, A. T., Mangel, L., Kaló, Z., Endrei, N., Lohner, Sz., Boncz, I. [Meta-analysis of the side-effect profiles of modern radiation therapies for patients with prostate cancer]. Orv. Hetil., 2016, 157(20), 776–788. .

Tanulmányunkban azt kívánjuk megvizsgálni, hogy a korszerű és dózisémeléssel alkalmazott IMRT miként befolyásolja a sugárkezelés hatásosságát és a mellékhatások kialakulásának valószínűségét. Másik lehetőségként szintén elemezzük egy modern technológiát felhasználó kezelési metódus, a rövidített, ún. hipofrakcionált (HF-IMRT) mellékhatásait. Itt tudni kell, hogy a prosztatata adenokarcinóma biológiai sajátossága az ún. alacsony alfa/béta hányados, ami a magasabb napi frakciók előnyösebb sugárbiológiai hatását jelzi előre [58–62]. Ezen magasabb napi dózisok kiszolgáltatása azonban a normál szöveti toxicitás magasabb esélyét is magával vonja. A HF ezért csak modern technológia (IMRT – IGRT) mellett alkalmazható, de mindennek a birtokában a HF-IMRT – hasonló hatékonysággal és nem súlyosabb mellékhatásokkal – közel felére lerövidítheti a teljes kezelési kurzust. Jelen elemzés célja a dóziseszkaláció és a hipofrakcionált besugárzási módszer hatásossága és a sugárkezelés esetén kialakuló mellékhatások valószínűségének vizsgálat metaanalízis módszerével.

4.2. A hatásosság irodalmi áttekintésének módszere

4.2.1. Beválasztási kritériumok

4.2.1.1. Vizsgált populáció

Olyan lokalizált prosztatatarákkal rendelkező betegek irodalomban fellelhető adatait vizsgáltuk, akik számára a kuratív sugárterápia megfelelő kezelési alternatívát kínált. Az adatokat, ahol elérhető volt, kockázati csoportonkénti (alacsony, közepes és magas) bontásban vettük figyelembe.

4.2.1.2. A vizsgált technológiák és a komparátorai

Az elemzésünk fókuszában lévő vizsgált technológia a normál és hipofrakcionált magas dózisú intenzitásmodulált sugárterápia (IGRT-vel vagy anélkül). A normál frakcionálású IMRT komparátora a hagyományos dózisú háromdimenziós konformális sugárterápia. Magyarországon jelenleg ez tekinthető a lokalizált prosztatatarákos betegek ellátása szempontjából rutinszerűen alkalmazott sugárterápiás módszernek [30]. A frakcionálás új megközelítésével végzett sugárkezelés komparátora elemzésünkben a normál frakcionálású IMRT.

4.2.1.3. Vizsgált kimenetek (outcome)

Az elemzés szempontjából vizsgált kimenetek a következők voltak: progressziómentes túlélési idő (PFS) és a sugárkezelés akut és késői mellékhatásai.

4.2.1.4. Vizsgálati elrendezés

A tudományos bizonyítékok hierarchiáját figyelembe véve elsődlegesen randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT) és szisztematikus irodalmi áttekintésekre épülő metaanalíziseket kerestünk, mivel ezek tekinthetők a bizonyítékokra épülő elemzések szempontjából a leginkább irányadónak [63]. RCT-k hiányában ugyanakkor figyelembe vettünk kohorsz- vagy esetkontroll vizsgálatokat is.

4.2.1.5. Kizárási feltételek

Az extrém hipofrakcionálású sztereotaxiás sugárkezelés (SBRT), a prosztatadaganat műtéti eljárással történő kezelése, a közelterápiás lehetőségek (brachyterápia, cryoterápia), a beavatkozással nem járó módszerek (watchful waiting, active surveillance), illetve a kizárólag hormonterápiával történő kezelések nem képezték az elemzés tárgyát. Figyelmen kívül hagytuk továbbá a kizárólag tervezésre, dózisszámításra és céltérfogat meghatározásra irányuló közleményeket, illetve a komparátor nélküli klinikai vizsgálatokat.

4.2.2. Keresési stratégia

A lokalizált prosztatatarákos betegek 3DCRT-vel vagy IMRT-vel történő sugárkezelésének klinikai hatásosságát átfogó irodalomkutató útján határoztuk meg. Az irodalomkeresési stratégia a következő elemeket foglalta magában: a releváns szisztematikus irodalmi áttekintések hivatkozásainak vizsgálata, adatbázis-keresés és a területen illetékes szakértőkkel történő konzultáció. A szisztematikus irodalomkeresést két lépésben végeztük: először összegyűjtöttük a lokalizált prosztatatarákos betegek 3DCRT-vel vagy IMRT-vel történő sugárkezelésének klinikai hatásosságával foglalkozó 2005. január és 2014 decembere között publikált szisztematikus irodalmi áttekintéseket, és megvizsgáltuk az ezen összefoglaló közlemények alapjául szolgáló klinikai vizsgálatokat. A keresés időintervalluma azért szorítkozott csupán 10 évre, mivel az IMRT-vel és HF-IMRT-vel kapcsolatos összehasonlító klinikai vizsgálatok többsége ebben az időszakban jelent meg. Második lépésben megpróbáltuk összegyűjteni a szisztematikus irodalmi áttekintések keresési időintervallumán kívüli, annak lezárási időszaka után megjelent közleményeket. Az adatbázis-keresést a Medline (Pubmed) és a Scopus adatbázisokon hajtottuk végre, melynek során csak angol nyelven publikált közleményeket vettünk figyelembe. A keresési stratégia részleteit az 1. számú melléklet tartalmazza.

4.2.3. Adatkinyerés és szintézis módszere

Az egyes közlemények feldolgozása során a következő adatok kinyerésére törekedtünk: a sugárkezelés során leadott dózis kumulatív mennyisége (hagyományos vagy magas dózisu); frakcionálási séma (normál vagy mérsékelt hipofrakcionálásu); elemszám; progressziómentes túlélés valószínűsége kockázati csoportonként; mellékhatások valószínűsége. Az adatokat táblázatos formában gyűjtöttük össze, amit a 3. számú melléklet tartalmaz (19. táblázat).

4.2.4. Az adatelemzés és az adatok megjelenítésének módszere

Jelen elemzésben a mellékhatások kialakulásának elemzésére a metaanalízis módszerét alkalmaztuk. A progressziómentes túlélési idő vonatkozásában az eltérő időtávokra közölt adatok (5, illetve 10 év) összevetése nem adott volna interpretálható eredményt.

Az adatokat a Review Manager 5.3 statisztikai szoftverrel dolgoztuk fel [64]. Az elemzésben a különböző sugárteárpási kezelési módszerek alkalmazása során kialakuló mellékhatások relatív kockázatát (RR) határoztuk meg [65], 95%-os megbízhatósági szintet (konfidencia intervallum), illetve 5% alatti P értéket ($p < 0,05$) figyelembe véve. A heterogenitás elemzéséhez az I^2 módszerét alkalmaztuk, ahol 25%-ig alacsony szintű, 25% – 50% között mérsékelt, míg 50% felett nagyfokú heterogenitást feltételeztünk [66]. A klinikai vizsgálatokban a sugárkezelések egyes jellemzőinek eltérősége miatt (pl. céltérfogat meghatározása, előzetes hormonterápia alkalmazása, IGRT használata stb.) az elemzésben véletlenhatás-modellt alkalmaztunk [67].

4.3. Eredmény

4.3.1. Az irodalomkeresés eredménye

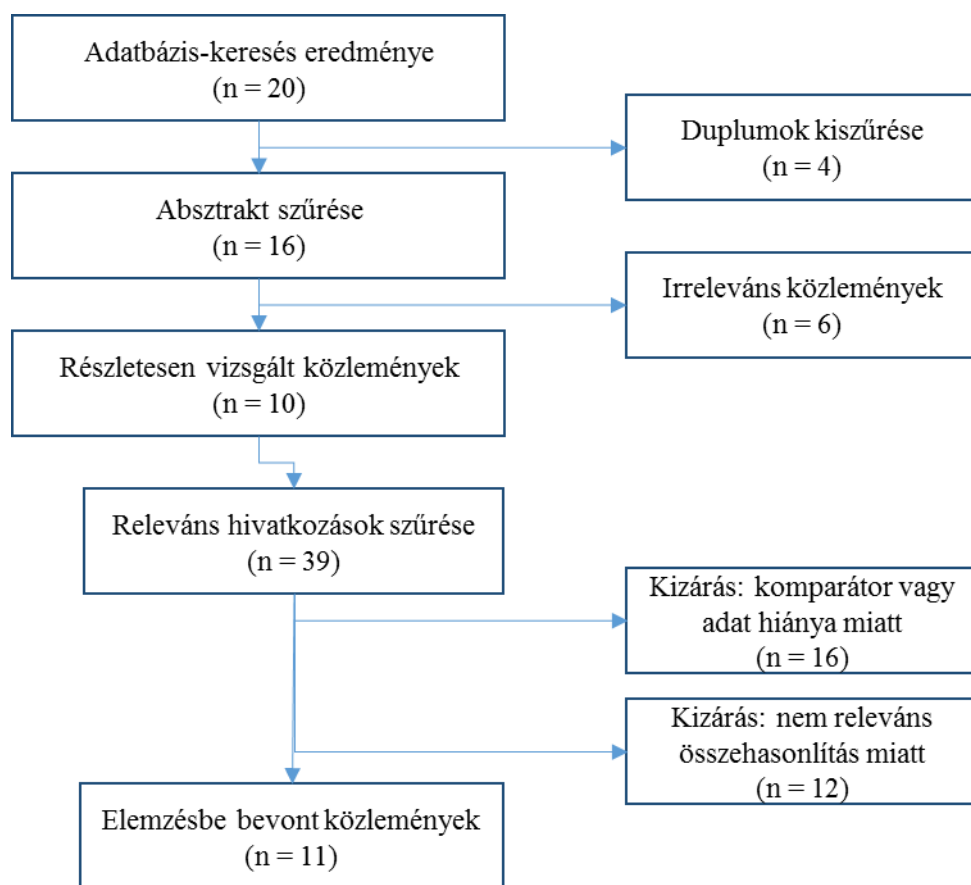
A keresési eredmények szűkítése során azokat a közleményeket tekintettük irrelevánsnak, amelyek nem tartalmaztak összehasonlító adatot a vizsgált terápiás technikákkal végzett kezelés hatásosságára vagy a mellékhatások kialakulásának valószínűségére vonatkozóan.

A szisztematikus irodalmi áttekintésekre vonatkozó adatbázis-keresés eredményeként a duplumok kiszűrése után és az absztraktok átolvasását követően 10 olyan közleményt azonosítottunk, ami megfelelt az előzetesen felállított beválasztási kritériumoknak (5. ábra), és amelyek hivatkozási jegyzékét részletesen megvizsgáltuk.

Ezek közül 6 közlemény [54, 68–72] foglalkozott az intenzitásmodulált sugárterápiával és 4 [73–76] a hipofrakcionált sugárterápia klinikai hatásosságával.

A hivatkozott 39 releváns közlemény közül 11-et vettünk figyelembe az elemzésben. Az irodalomkeresés eredményét és a kizárási okokat a 2. számú melléklet (20. táblázat) tartalmazza.

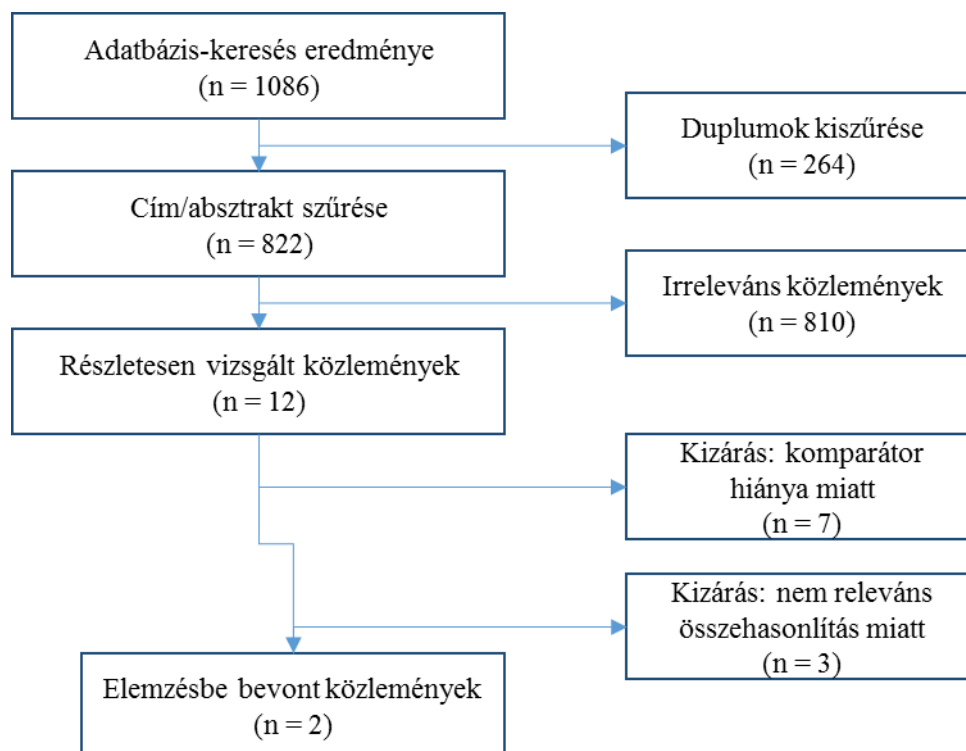
5. ábra: A hagyományos dózisu 3DCRT és a magas dózisu IMRT/HF-IMRT klinikai hatásosságát vizsgáló szisztematikus irodalmi áttekintések keresésének folyamatábrája



Forrás: saját szerkesztés

A hagyományos dózisu 3DCRT és a magas dózisu IMRT/HF-IMRT klinikai hatásosságának kérdésével foglalkozó eredeti közlemények összegyűjtését célzó elektronikus adatbázis-keresés során 1086 közleményt azonosítottunk. A több adatbázisban is előforduló, illetve az előző kereséssel átfedésben lévő duplumok kizárása és a cím, illetve absztrakt áttekintésével végzett szűrést követően 12 cikket néztünk át, melyek közül mindössze 2-t tudunk az elemzésben figyelembe venni (6. ábra).

6. ábra: A hagyományos dózisú 3DCRT és a magas dózisú IMRT/HF-IMRT klinikai hatásossága szempontjából releváns közlemények azonosításának folyamatábrája



Forrás: saját szerkesztés

A két adatbázis-keresés eredményeként az első körben azonosított 39, illetve 12 közlemény esetében a további kizárás oka a komparátor hiánya vagy az összehasonlított sugárterápiás technikák egyéb lényeges paramétereinek különbözősége volt. Az előbbi kizárási ok, a komparátor hiánya a publikált klinikai vizsgálatokban egyértelműen azonosítható. A sugárkezelés hatásosságát bemutató összehasonlító vizsgálatok esetében azonban további paramétereket is elemeztünk, mint a sugárterápiás technika, a teljes leadott dózis erőssége, illetve a frakcionálás típusa (2. számú melléklet, 22. táblázat).

A klinikai vizsgálatokat az összehasonlítás tárgya alapján hét csoportba soroltuk, amelyeket a 7. ábra mutat be. A csoportosítás alapján az elemzés szempontjából releváns vizsgálatok kiválasztásához két vagylagos feltételt határoztunk meg:

- hagyományos dóziserősségű sugárterápiát hasonlítsa össze magas dózisú IMRT-vel végzett sugárkezeléssel, vagy
- hipofrakcionálással végzett sugárkezelést hasonlítsa össze normál frakcionálású kezeléssel, magas sugárdózis elérése mellett.

7. ábra: Klinikai vizsgálatokban összehasonlított sugárkezelési alternatívák csoportosítása

Csoport	Technika	Dózis	Frakcionálás		Technika	Dózis	Frakcionálás
I.	3DCRT	hagyományos	normál	vs.	IMRT	hagyományos	normál
II.	3DCRT	hagyományos	normál	vs.	3DCRT	magas	normál
III.	3DCRT	hagyományos	normál	vs.	IMRT	magas	normál
IV.	3DCRT	magas	normál	vs.	IMRT	magas	normál
V.	3DCRT	alacsony	normál	vs.	3DCRT	alacsony	hypo
VI.	3DCRT	magas	normál	vs.	3DCRT	magas	hypo
VII.	IMRT	magas	normál	vs.	IMRT	magas	hypo

Forrás: saját szerkesztés. Az elemzésben a keretezett összehasonlítási csoportokba tartozó vizsgálatokat vettük figyelembe

Magas sugárdózis alatt (BED számolás alapján) a 75-80 Gy körüli teljes sugárterápiás dózist, míg hipofrakcionálás alatt jelen esetben a 30 vagy az alatti frakciószámú, alkalmanként 2,5-4 Gy közötti dóziserősségű kezelést értjük. A további elemzéshez azért ezt a két szempontot vettük figyelembe, mert egyrészt a korszerű IMRT technikával végzett magasabb dózisu kezelés hatását kívántuk elemezni a teljes és progressziómentes túlélési időre vonatkozóan, illetve arra voltunk kíváncsiak, hogy a magas sugárdózis esetén az IMRT mennyire biztonságos, vagyis mekkora a mellékhatások kialakulásának a valószínűsége. A másik vizsgálandó kérdés az volt, hogy a frakciók számának csökkentése és az egyszeri dóziskiszolgálások erejének növelése javítja-e a biológiai szempontból megegyezőnek tekinthető teljes dóziserősség mellett a túlélési esélyeket, illetve növeli-e a mellékhatások kialakulásának kockázatát. Itt meg kell jegyezni, hogy a prosztatata adenokarcinóma biológiai sajátossága az ún. alacsony alfa/béta hányados, ami a magasabb napi frakciók előnyösebb sugárbiológiai hatására utal. Ezen magasabb napi dózisok kiszolgáltatása azonban a normál szöveti toxicitás magasabb esélyét is magával vonja.

A meghatározott szempontoknak a III., a VI. és a VII. csoportba tartozó vizsgálatok feleltek meg, így a klinikai hatásosság elemzése szempontjából ezeket a közleményeket vettük figyelembe.

4.3.2. Klinikai hatásosság

4.3.2.1. *Biokémiai progressziómentes túlélés magas vs. hagyományos sugárdózis esetén (III. csoport)*

A két figyelembe vett vizsgálat [77] és [78] a biokémiai progressziót az Amerikai Sugárterápiás Társaság (ASTRO) Phoenix-definíciója alapján határozta meg [79], ami a PSA 2 ng/ml vagy ezt meghaladó mértékű emelkedését jelenti a sugárterápiát követően mért legalacsonyabb szinthez (nadir) képest.

Az irodalomkeresés során nem találtunk olyan randomizált kontrollált vizsgálatot, amely a 3DCRT és az IMRT hatásosságát vetette össze prosztatatarákos betegek esetében, ezért a rendelkezésre álló kohorsz vizsgálatokat vettük alapul az elemzéshez. Zelefsky [77] a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerben nagy betegkohorszon (n=2551) végzett 10 éves utánkövetésű vizsgálatában minden kockázati csoportban szignifikáns eltérést talált a magas és hagyományos sugárdózissal kezelt betegek körében (alacsony kockázatúak: 84% vs. 70%, $p=0,04$; közepes kockázatúak: 76% vs. 56%, $p<0,0001$ és magas kockázatúak: 55% vs. 41%, $p<0,0001$). Vora [78] 5 éves utánkövetésű vizsgálatában az alacsony kockázatú betegek körében nem talált érdemi különbséget (92% vs. 89%, $p=0,9166$), míg a közepes (79% vs. 68%, $p=0,0092$) és magas (91% vs. 49%, $p=0,0078$) kockázatúak esetében az eltérés szignifikánsnak mutatkozott (3. számú melléklet, 23. táblázat).

4.3.2.2. *Biokémiai progressziómentes túlélés hipofrakcionált vs. normofrakcionált sugárkezelés esetén (VI. és VII. csoport)*

Arcangeli [80], Kuban [81] és Pollack [82] 5 éves utánkövetésű randomizált kontrollált vizsgálataiban a hipofrakcionált sugárkezelésben részesült betegek esetében az 5 éves progressziómentes túlélés nagyobb arányú volt, mint a normál frakcionálás esetén. Ez a különbség azonban csak Arcangeli [80] esetében volt szignifikáns, aki kizárólag magas kockázati csoportba tartozó betegeket vizsgált (normál: 66%, hipofrakcionált: 83%). A másik két RCT közepes kockázati csoportba tartozó betegek esetében a progressziómentes túlélés valószínűsége mind a normál frakcionálású, mind a hipofrakcionált IMRT esetén magas volt. Kuban [81] esetében 94% és 97%, míg Pollack [82] esetében 81% és 85%. A vizsgálati karok között azonban statisztikai értelemben véve nem volt érdemi eltérés (3. számú melléklet, 24. táblázat).

4.3.3. A sugárkezelés mellékhatásainak elemzése metaanalízissel

A mellékhatások felmérésére a figyelembe vett közlemények a RTOG vagy NCI-CTC rendszert használták, ahol a mellékhatások súlyosságát 1-től 5-ig terjedő skálán értékelik. 1 jelenti az enyhe tüneteket, míg 5 a halált. A közlemények elsősorban a grade 2 vagy annál súlyosabb urogenitális és gasztrointesztinális mellékhatásokat vizsgálták akut (a sugárterápia során kialakuló) és késői (krónikus) megjelenési formában. A szexuális diszfunkcióra vonatkozóan az elemzés szempontjából releváns összehasonlító vizsgálatot nem találtunk.

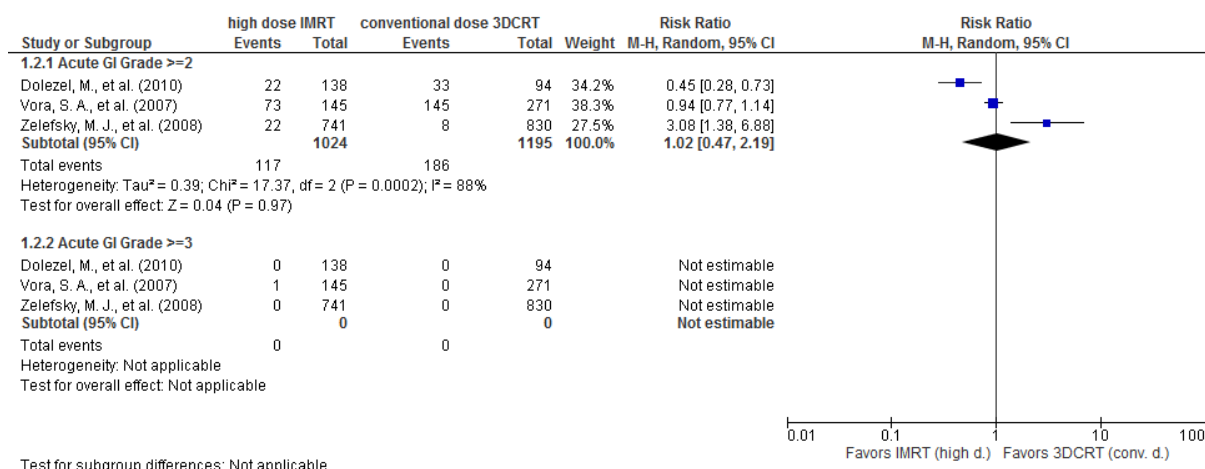
4.3.4. Hagyományos vs. magas sugárdózis (III. csoport alapján)

Négy olyan közleményt azonosítottunk, amelyek a hagyományos dózisé 3DCRT-t és a magas dózisé IMRT mellékhatásait vetették össze [78, 83–85] (3. számú melléklet, 25. táblázat)

4.3.4.1. Akut gasztrointesztinális mellékhatás (magas dózisé IMRT vs. hagyományos dózisé 3DCRT)

Dolezel [83] adatai alapján mérsékelt (grade 2) akut GI-mellékhatás kisebb valószínűséggel alakult ki az IMRT-vel kezelt ágon (14%), mint a 3DCRT-vel kezelt csoport esetében (35%) annak ellenére, hogy az IMRT-vel kezelt betegek magasabb sugárdózist kaptak (82 Gy) a 3DCRT csoporthoz képest (74 Gy). Súlyos (grade $\geq$ 3) mellékhatás egy beteg esetében sem alakult ki egyik csoportban sem. Vora [78] vizsgálatában valamivel nagyobb arányban fordult elő mérsékelt akut GI-mellékhatás mindkét vizsgálati karon, az IMRT-vel végzett besugárzás azonban a magasabb dózis ellenére (IMRT: 75,6 Gy; 3DCRT: 68,4 Gy) itt is kedvezőbb eredményt mutatott (IMRT: 50%; 3DCRT: 54%). Súlyos mellékhatás kialakulása ebben a vizsgálatban sem volt jellemző. Zelefsky [85] jóval kisebb arányú akut GI-mellékhatást mért, aminek hátterében a mérési módszerben megjelenő különbség állhat. Zelefsky [85] az NCI-CTC v3.0 szerinti gradálást használta, míg az előző két tanulmány az RTOG rendszerrel határozta meg az adatokat. Zelefsky [85] vizsgálatában az IMRT-ágon, 81 Gy dózis mellett 3%-ban, míg a 3DCRT-ágon 66-75,6 Gy közötti sugárdózissal csupán 1%-ban fordult elő mérsékelt mellékhatás. Súlyos mellékhatás nem alakult ki egyik csoportban sem (8. ábra).

8. ábra: Akut gasztrointesztinális mellékhatás metaanalízise (magas dózisú IMRT vs. hagyományos dózisú 3DCRT)



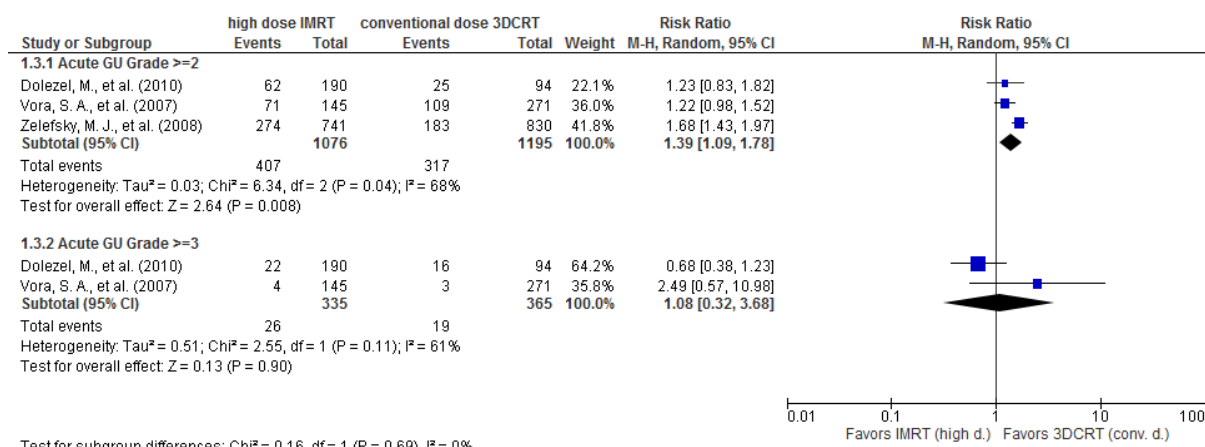
Forrás: saját szerkesztés, Review Manager 5.3 szoftver használatával

A klinikai vizsgálatok adatainak metaanalízise alapján megállapítható, hogy az akut GI-mellékhatás kialakulásának kockázata közel azonos a két csoportban (random hatás, RR 1,02, 95% KI 0,47-2,19), az eltérés nem szignifikáns ($p=0,97$). Az adatok ugyanakkor rendkívül nagy heterogenitást mutatnak ($I^2=88\%$).

4.3.4.2. Akut urogenitális mellékhatás (magas dózisú IMRT vs. hagyományos dózisú 3DCRT)

Dolezel [83] vizsgálatában a mérsékelt vagy súlyos GU-mellékhatás ($\text{grade} \geq 2$) az IMRT ágon 33%-ban alakult ki, míg a 3DCRT esetében 27%-ban. Vora [78] esetén a magas dózisú IMRT-t alkalmazva 49%-ban, míg az alacsonyabb dózisú 3DCRT-nél 40%-ban fordult elő mérsékelt vagy súlyos GU-mellékhatás. Zelefsky [85] vizsgálatában is hasonló eltérés mutatkozott: a magasabb dózis (IMRT) következtében 37%-ban alakult ki mellékhatás, míg az alacsonyabb dózis (3DCRT) mellett mindössze 22%-ban, súlyos mellékhatás ($\text{grade} \geq 3$) azonban nem alakult ki (9. ábra).

9. ábra: Akut urogenitális mellékhatás metaanalízise (magas dózisu IMRT vs. hagyományos dózisu 3DCRT)



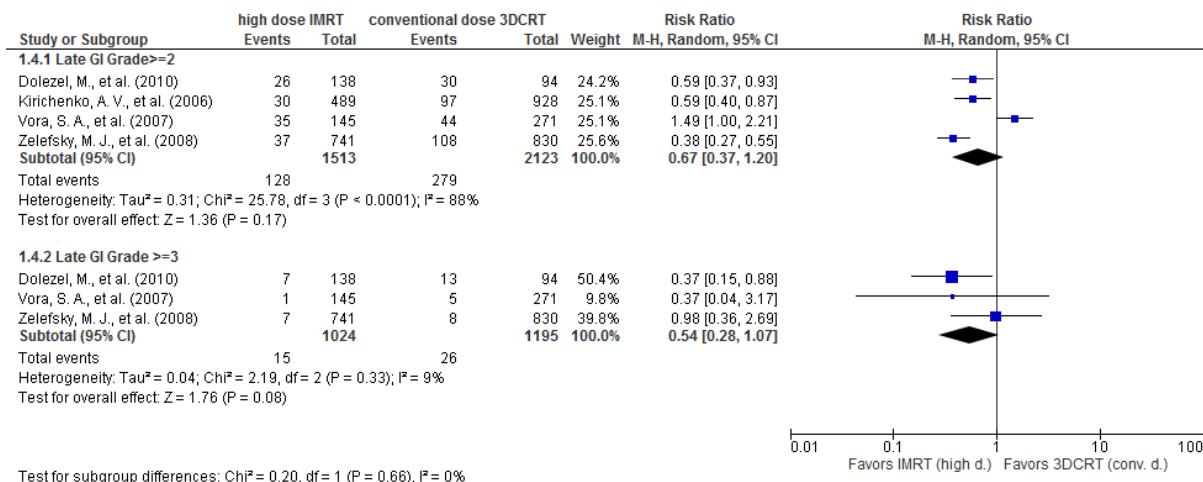
Forrás: saját szerkesztés, Review Manager 5.3 szoftver használatával

Az urogenitális mellékhatások vonatkozásában a magasabb sugárdózis következtében a kezelést követően az IMRT használatával nagyobb arányban alakult ki mérsékelt GU-mellékhatás (random hatás, RR 1,39, 95% KI 1,09-1,78; $p=0,008$). Az adatok azonban ebben az esetben is erős heterogenitást mutatnak ($I^2=68\%$). A súlyos GU-mellékhatás kialakulásának kockázatában nincs eltérés (random hatás, RR 1,08, 95% KI 0,32-3,68; $p=0,9$; $I^2=61\%$).

4.3.4.3. Késő gasztrointesztinális mellékhatás (magas dózisu IMRT vs. hagyományos dózisu 3DCRT)

A sugárkezelést követően később kialakuló gasztrointesztinális mellékhatások esetében, hasonlóan az akut GI-mellékhatásokhoz, a vizsgált négy közleményből három [83–85] esetében a magasabb dózis ellenére az IMRT-technika alkalmazásával alacsonyabb arányban fordult elő késői mellékhatás. Dolezel [83] esetében az IMRT-ágon 21%-ban, míg a 3DCRT ágon 32%-ban fordult elő mérsékelt vagy súlyos GU-mellékhatás. Kirichenko [84] által végzett vizsgálatban ez az arány 6%-ot (IMRT) és 10%-ot (3DCRT) tett ki, míg Zelevsky [85] elemzésében 5%-ot (IMRT) és 13%-ot (3DCRT). Az eltérések statisztikailag szignifikánsak voltak Kirichenko [84] ($p=0,009$) és Zelevsky [85] ($p<0,001$) vizsgálatában. Egyedül Vora [78] vizsgálata mutatott fordított irányú eltérést, az IMRT esetén 24%-ban, míg a 3DCRT-kezelés során 16%-ban alakult ki késői mérsékelt vagy súlyos mellékhatás. Az eltérés azonban ebben az esetben nem volt szignifikáns. Súlyos mellékhatás a magas sugárdózis alkalmazása esetén is csak ritka esetben (0-5%-ban) fordult elő a vizsgált tanulmányokban (10. ábra).

10. ábra: Késői gasztrointesztinális mellékhatás metaanalízise (magas dózisú IMRT vs. hagyományos dózisú 3DCRT)



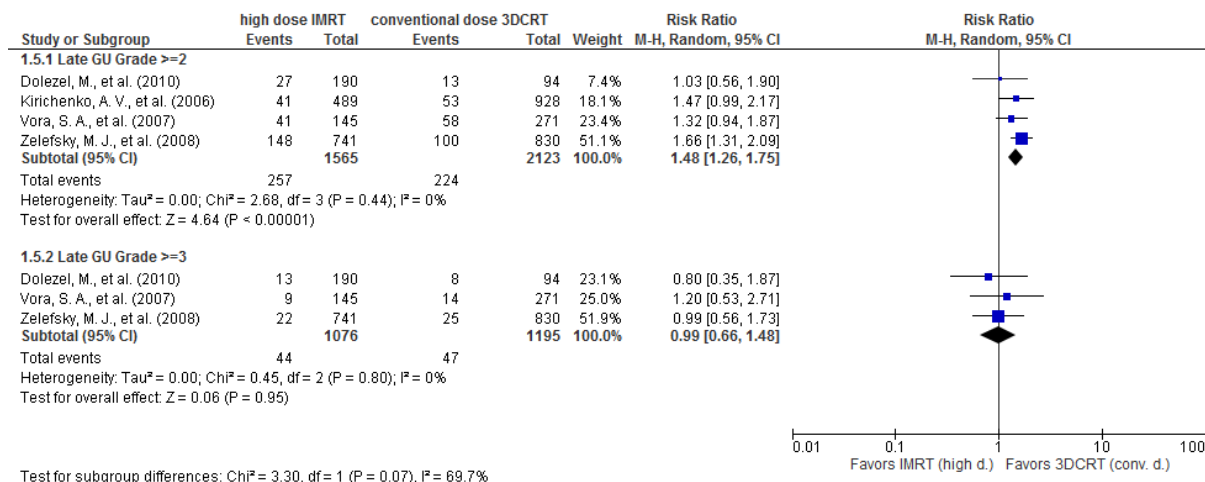
Forrás: saját szerkesztés, Review Manager 5.3 szoftver használatával

A késő GI-mellékhatások vonatkozásában az adatok erős heterogenitása mellett ($I^2=88\%$) nem állapítható meg egyértelműen ($p=0,17$), hogy a mérsékelt vagy súlyos GI mellékhatások kialakulásának kockázatában (random hatás, RR 0,67, 95% KI 0,37-1,20) lenne érdemi eltérés.

4.3.4.4. Késői urogenitális mellékhatás (magas dózisú IMRT vs. hagyományos dózisú 3DCRT)

Dolezel [83] vizsgálatában az IMRT-ágon a késői GU-mellékhatás kialakulásának aránya 14% volt, míg a 3DCRT esetében szintén 14%. Kirichenko [84] közleményében a 6%, illetve 8% volt a mellékhatás kialakulásának aránya a 3DCRT és IMRT kezelés esetén. Vora [78] elemzésében az IMRT vonatkozásában 28%-ban, míg a 3DCRT esetében 21%-ban alakult ki mérsékelt vagy súlyos GU-mellékhatás. az eltérés azonban a három vizsgálat közül egyik esetben sem volt szignifikáns. Egyedül Zelevsky [85] által közölt adatok vonatkozásában volt statisztikai értelemben véve is szignifikáns különbség, ahol az IMRT esetében 20%, míg a 3DCRT vonatkozásában 12% volt a mérsékelt vagy súlyos késői GU-mellékhatás kialakulásának aránya (11. ábra).

11. ábra: Késői urogenitális mellékhatás metaanalízise (magas dózisú IMRT vs. hagyományos dózisú 3DCRT)



Forrás: saját szerkesztés, Review Manager 5.3 szoftver használatával

A késői mérsékelt urogenitális mellékhatás – hasonlóan az akut GU-mellékhatáshoz – gyakrabban fejlődött ki a magasabb sugárdózissal történő kezelés esetén (random hatás, RR 1,48, 95% KI 1,26-1,75). A vizsgálat alapján az eltérés szignifikáns ($p < 0,00001$) és az adatok homogének ($I^2 = 0\%$). A súlyos mellékhatások kialakulásában ugyanakkor nincs eltérés (random hatás, RR, 0,99, 95% CI 0,66-1,48; $p = 0,8$; $I^2 = 0\%$).

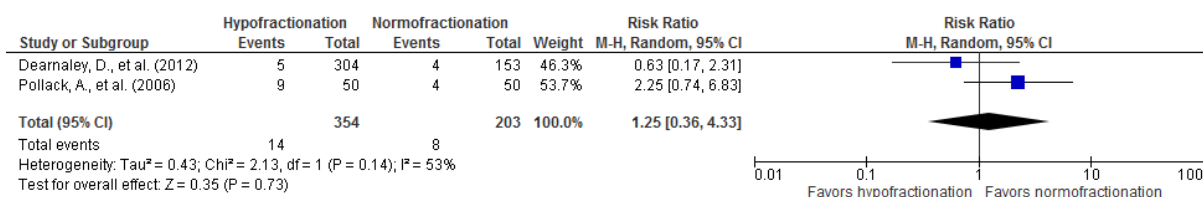
4.3.5. Normofrakcionált vs. hipofrakcionált sugárkezelés (VI. és VII. csoport alapján)

A hipofrakcionált, magas dózisú IMRT-vel történő sugárkezelés mellékhatásairól viszonylag kevés vizsgálat érhető el, melyek ugyanakkor alacsony (50 és 150 közötti) esetszámúak. Két olyan RCT-t azonosítottunk, amely közölt számszerű adatokat az akut mellékhatásokról Dearnaley [86] és Pollack [87]. Dearnaley [86] közleményén kívül három további RCT, Arcangeli [88], Pollack [82], Hoffman [89] foglalkozott a késői mellékhatások arányaival (3. számú melléklet, 26. táblázat).

4.3.5.1. Akut gasztrointesztinális mellékhatás (hipofrakcionálású vs. normál frakcionálású IMRT)

Dearnaley [86] esetében a normál és a hipofrakcionálású csoportban 2,3%, illetve 1,6%-ban fordult elő akut mellékhatás. Pollack [87] esetében az előfordulás aránya fordított volt, a normál frakcionálású csoportban az esetek 8%-ánál, míg a hipofrakcionált csoportban 2%-ban jelentkeztek heveny tünetek. Súlyos mellékhatás egyik vizsgálatban sem fordult elő (12. ábra).

12. ábra: Akut gasztrointesztinális mellékhatás metaanalízise (hipofrakcionálású vs. normál frakcionálású IMRT)



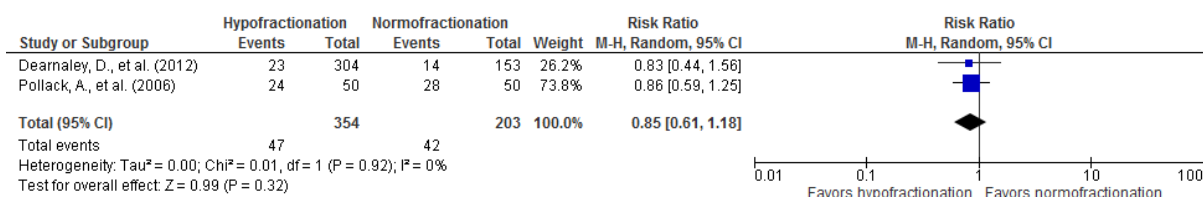
Forrás: saját szerkesztés, Review Manager 5.3 szoftver használatával

A két vizsgálat eredményét alapul véve az akut GI-mellékhatás kialakulásának kockázatában nincs lényegi különbség a két csoport között (random hatás, RR 1,25, 95% KI 0,36-4,33; $p=0,73$). Az adatok magas heterogenitásúak ($I^2=53\%$).

4.3.5.2. Akut urogenitális mellékhatás (hipofrakcionálású vs. normál frakcionálású IMRT)

Az akut urogenitális mellékhatások esetében a két vizsgálatot alapul véve nyilvánvalóbb kép rajzolódik ki. A normál és hipofrakcionált csoportban Dearnaley [86] vizsgálatában 9%, illetve 8%-ban, míg Pollack [87] elemzésében 56% és 48%-ban alakult ki mérsékelt GU-mellékhatás. Súlyos mellékhatás nem alakult ki (13. ábra).

13. ábra: Akut urogenitális mellékhatás metaanalízise (hipofrakcionálású vs. normál frakcionálású IMRT)



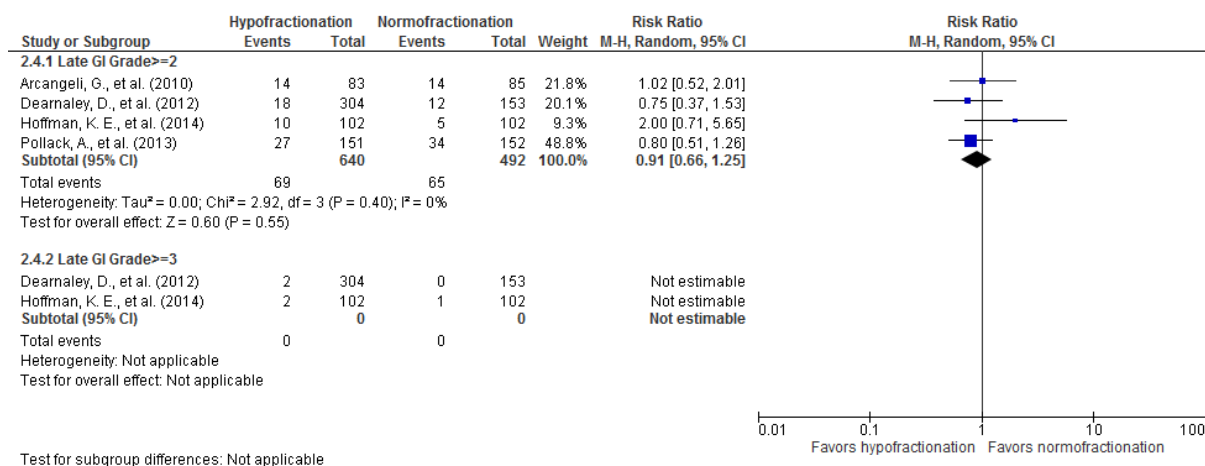
Forrás: saját szerkesztés, Review Manager 5.3 szoftver használatával

A két RCT-t figyelembe véve az akut GU-mellékhatás kialakulásának kockázatában sincs érdemi különbség (random hatás, RR 0,85, 95% KI 0,61-1,18; $p=0,32$). Az adatok ebben az esetben homogének ($I^2=0\%$).

4.3.5.3. Késői gasztrointesztinális mellékhatás (hipofrakcionálású vs. normál frakcionálású IMRT)

Késői gasztrointesztinális mellékhatás a normál és hipofrakcionált csoportban Arcangeli [88] elemzésében 16%, illetve 17%-ban alakult ki. Dearnaley [86] vizsgálatában a normo- és hipofrakcionált kezelésben részesült betegek 7,8% és 5,9%-ában alakult ki mérsékelt vagy súlyos GI-mellékhatás. A Hoffman [89] által publikált RCT-ben ez az arány 5,1% és 10%, míg a Pollack [82] által 2013-ban publikált klinikai vizsgálati eredmények alapján 22,5% és 18,1%-ban fejlődött ki mérsékelt GI-mellékhatás a hagyományos és hipofrakcionált módon sugárkezelt vizsgálati csoportokban (14. ábra).

14. ábra: Késői gasztrointesztinális mellékhatás metaanalízise (hipofrakcionálású vs. normál frakcionálású IMRT)



Forrás: saját szerkesztés, Review Manager 5.3 szoftver használatával

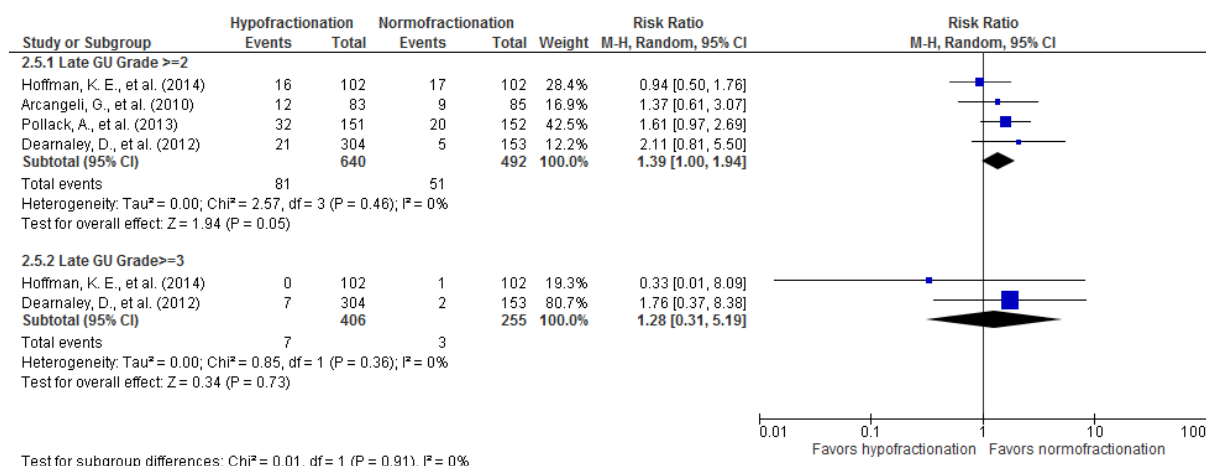
A vizsgált közlemények metaanalízise alapján a késő GI-mellékhatás kialakulásának kockázata a hipofrakcionáls alkalmazása esetén közel megegyezik a normál frakcionálású kezelés estén felmerülő kockázattal (random hatás, RR 0,91, 95% KI 0,66-1,25). A két besugárzási módszer kockázata közötti eltérés nem tekinthető szignifikánsnak (p=0,55). Az adatok nem mutatnak heterogenitást (I²=0%).

4.3.5.4. Késői urogenitális mellékhatás (hipofrakcionálású vs. normál frakcionálású IMRT)

Arcangeli [88] vizsgálatában a késői urogenitális mellékhatás aránya a normál frakcionálás esetén 11%, míg a hipofrakcionált csoportban 14% volt. Dearnaley [86] közleményében 3,3%, illetve 6,9% volt a mellékhatás kialakulásának aránya a két csoportban. Vizsgálatában a normál

frakcionálással kezelt betegek 1,4%-ában, míg a hipofrakcionálás esetén 2,3%-ban alakult ki súlyosabb mellékhatás. Hoffman [89] elemzésében a normál IMRT kezelés esetében 16,5%-ban, míg a hipofrakcionálású IMRT kezelés esetén 15,8%-ban alakult ki mérsékelt vagy súlyos GU-mellékhatás. Pollack [82] közleményében a hagyományos frakcionálású ágon 13,4%-ban, míg hipofrakcionálás esetén 21,5%-ban alakult ki késői GU-mellékhatás (15. ábra).

15. ábra: Késői urogenitális mellékhatás metaanalízise (hipofrakcionálású vs. normál frakcionálású IMRT)



Forrás: saját szerkesztés, Review Manager 5.3 szoftver használatával

A vizsgált közlemények adatai alapján tehát hipofrakcionálás alkalmazása esetén magasabb a késői mérsékelt vagy súlyos GU-mellékhatás kialakulásának kockázata a normál frakcionálású IMRT-besugárzáshoz képest (random hatás, RR 1,39, 95% KI 1,00-1,94; $p=0,05$). Az adatok ebben az esetben is homogének ($I^2=0\%$).

4.4. Megbeszélés

Az irodalomkeresést követő kétlépcsős szűrés lehetővé tette, hogy az adatok feldolgozását azokra a komparatív klinikai vizsgálatokra szűkítsük, amelyek esetében a vizsgált terápiás technikák az elemzésünk szempontjából relevánsak voltak. Az adatok még így is heterogének voltak például a besugárzási céltérfogat meghatározásának eltérő módszerei, illetve a betegpozicionálás és a képvezérelt besugárzási technika alkalmazási gyakorlatának különbözőségei miatt. Az elérhető vizsgálatok alacsony száma miatt a következtetések levonása nehézkes volt. Egyéb metaanalízisek eredményének felhasználhatósága szintén korlátozott volt az eltérő komparátorok miatt vagy az adatok nem kellő rétegezése miatt.

A klinikai hatásosság szempontjából mindkét figyelembe vett közlemény minden kockázati csoport vonatkozásában bemutatta, hogy a magasabb sugárdózisú IMRT alkalmazása esetén kisebb arányban alakul ki biokémiai progresszió, mint a hagyományos dózisú 3DCRT esetén. Ez az előny azonban elsődlegesen a közepes és magas kockázatú csoport vonatkozásában érvényesül egyértelműen. Ennek hátterében az állhat, hogy a prosztatarák jellemzően az idősebb korosztály betegsége, és az alacsony kockázatú prosztata daganat lassú fejlődése miatt a daganat kiújulását megelőzően a betegek jelentős része egyéb, az idős korhoz köthető ok miatt elhalálozik. Emiatt a hatásosabb terápia előnye csak korlátozottan érvényesül.

A magasabb sugárdózis hosszabb távon javítja a progressziómentes túlélés esélyeit. Ez a következtetés összhangban van a jelen elemzésben nem vizsgált 3DCRT-vel megvalósított dóziseszkalációs klinikai vizsgálatok Viani [55] által elkészített metaanalízisével, ami 6 randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit összegezve elemezte a biokémiai progresszió valószínűségét alacsony, közepes és magas kockázatú lokalizált prosztatarákos betegeknél. A vizsgálati populációra vonatkozó esélyhányados 0,60 (99% CI 0,47 -0,76, $p < 0,0001$), ami szignifikáns kockázatsökkenést jelent a magas dózisú ágon kezelt betegek vonatkozásában. A hipofrakcionálással történő sugárkezelés hatásosságát vizsgáló mindhárom figyelembe vett RCT kedvezőbb progressziómentes túlélést közölt, az eltérés azonban csak a magas kockázatú lokalizált prosztatarákos betegek kezelése vonatkozásában volt szignifikáns. Mindezek alapján megállapítható, hogy hipofrakcionálással vélhetően kedvezőbb hatásosság érhető el a tumorkontroll területén, ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek ennek bizonyító erejű alátámasztására.

Viani [55] metaanalízise egyúttal azt is megállapította, hogy a sugárdózis mennyisége jelentősen befolyásolja a gasztrointesztinális és urogenitális mellékhatások kialakulásának valószínűségét. Az emelt dózisú sugárterápia alkalmazása esetén a mérsékelt vagy annál súlyosabb késői GI-mellékhatás esélyhányadosa 1,58 (99% CI 1,24 – 2; $p < 0,0001$), míg a késői GU-mellékhatás esélyhányadosa 1,2 (99% CI 0,93 – 1,54; $p = 0,054$). Viani [55] elemzésében ugyanakkor nem vizsgálta, hogy csökkenthető-e a mellékhatások kialakulásának kockázata intenzitásmodulált besugárzási technika alkalmazásával.

Ohri [70] metaanalízise szerint a magasabb dózis (>74 GY) IMRT-vel történő leadása esetén jelentősen, 15,4%-kal (95% CI -26,7%, -4,2%; $p = 0,011$) csökken a mérsékelt vagy súlyos késői GI-mellékhatás kialakulásának valószínűsége a szintén magasabb dózisú 3DCRT alkalmazásához képest. A késői (grade ≥ 2) GU-mellékhatás vonatkozásában az IMRT szintén kedvezőbb eredményt mutat: -3,1% (95% CI -16,9, 10,6%; $p = 0,629$), az eltérés azonban nem

szignifikáns. A kedvező tumorkontroll elérése érdekében alkalmazott magasabb dózis esetén tehát az IMRT biztonságosabb, mint a 3DCRT. Ohri [70] ugyanakkor nem a hagyományos dózisú 3DCRT-vel vetette össze a magasabb dózisú IMRT-t, elemzése így arra kérdésre nem ad egyértelmű választ, hogy a magas dózis révén elérhető kedvezőbb tumorkontroll elérése érdekében milyen „árat” kell fizetni a mellékhatások tekintetében a hagyományos dózisú 3DCRT-hez képest.

A sugárkezelés miatt kialakuló mellékhatás valószínűségét tehát mind a dózis erőssége, mind a besugárzási technika befolyásolja, ezért az általunk végzett metaanalízis arra fókuszált, hogy a jelenlegi magyar gyakorlatban a prosztatadaganatos betegek kezelésére alkalmazott hagyományos dózisú 3DCRT-kezeléshez képest a magasabb dózisú IMRT-re történő átállás milyen kockázattal jár.

Az elemzésben figyelembe vett klinikai vizsgálatok alapján a súlyos (grade ≥ 3), kórházi kezelést igénylő GU- és GI-mellékhatás kialakulásának előfordulása alacsony volt. A magasabb sugárdózis alkalmazása ellenére az IMRT-vel kezelt betegek esetében ritkábban jelentkeztek az akut és krónikus GI-mellékhatások, ez az eltérés ugyanakkor statisztikai értelemben véve nem volt szignifikáns. Az elemzésbe bevont vizsgálatokban a magasabb dózis alkalmazása ugyanakkor növelte a sugárterápiát követően és a később kifejlődő mérsékelt urogenitális mellékhatások kialakulását. Ennek a valószínűsíthető oka az, hogy a fejlettebb technológia használata esetén jelentősen lehet csökkenteni a környező bélstruktúrák, elsősorban a végbél dózisterhelését, ugyanakkor ez a hatás nem érvényesíthető az intraprostatikus elhelyezkedésű húgycső vagy a prosztatához nekifekvő hólyagnyak esetében.

A hipofrakcionálással történő sugárkezelés hatásosságát vizsgáló RCT-k [80–82] kedvezőbb progressziómentes túlélési adatokat közölnek, az eltérés azonban csak a magas kockázatú lokalizált prosztatarákos betegek kezelése vonatkozásában szignifikáns. A hipofrakcionálással vélhetően kedvezőbb hatásosság érhető el a tumorkontroll területén, ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek ennek bizonyító erejű alátámasztására. A hipofrakcionált IMRT akut mellékhatásáról mindössze két közleményben találtunk összehasonlító adatot, melyek elemzése alapján nem lehet nyilvánvaló következtetést levonni, mivel az eltérés sem a GI-, sem a GU-mellékhatás vonatkozásában nem volt szignifikáns. A hipofrakcionálás késői GI-mellékhatásra gyakorolt hatása sem egyértelmű, a klinikai vizsgálatok eredménye ebben eltérést mutat, így további RCT-k, illetve hosszabb utánkövetés szükséges ahhoz, hogy erről pontosabb adatok álljanak majd rendelkezésre. Egyedül a késői GU-mellékhatás esetében mutatható ki, hogy az egyszeri nagyobb sugárdózisok alkalmazása növeli a mellékhatás kialakulásának kockázatát.

Ki kell azonban emelni, hogy súlyos mellékhatás a vizsgált RCT-kben hipofrakcionálás eredményeként csak kis számban fordult elő, miközben a daganat kiújulásának valószínűségét egyértelműen csökkenti. A hipofrakcionálás alkalmazásának persze van egy alapvető, a bevezetésben már említett sugárbiológiai oka is, hiszen a prosztatata adenocarcinoma típusosan a normál frakcionálásra kevésbé érzékeny daganatos szövetek közé tartozik (mint több más mirigysejtes rák is). Ez azt jelenti, hogy az egyszeri nagyobb dózisok alkalmazása esetén komolyabb sugárterápiás effektus várható, még akár a teljes dózis csökkentése mellett is.

Az IMRT-vel megvalósított dóziseszkaláció javítja a progressziómentes túlélés esélyeit, miközben nem növeli a gasztrointesztinális mellékhatások kialakulásának kockázatát. A magasabb dózis ugyanakkor a mérsékelt urogenitális mellékhatások előfordulását növeli, súlyosabb következményekkel járó mellékhatást azonban csak kis eséllyel okoz. A magas dózisú hipofrakcionált IMRT a daganat kiújulásának valószínűségét még nagyobb eséllyel csökkenti, mint a normofrakcionált IMRT. A késői urogenitális mellékhatások előfordulási aránya meghaladja ugyan a normál frakcionálású csoportban jelentkező tünetek arányát, ennek mértéke azonban nem jelentős és súlyos mellékhatás csak elvétve jelentkezik. A viszonylag alacsony számban elérhető irodalmi adatok miatt a hipofrakcionálás szerepének tisztázására és alkalmazásának kiterjesztésére további mérések és elemzések szükségesek, melyek figyelembe veszik a rövidebb ellátási időből származó előnyöket a betegek számára, illetve az alacsonyabb időráfordításból származó lehetséges megtakarításokat az egészségügyi szolgáltatók körében.

5. A PROSZTATADAGANATOS BETEGEK SUGÁRTERÁPIÁJÁNAK MIKROKÖLTSÉG-SZÁMÍTÁSA⁵

5.1. Bevezetés

Az utóbbi évek műszaki és számítástechnikai fejlődésének köszönhetően az elmúlt két évtizedben a daganatos betegek sugárterápiás ellátása jelentősen megváltozott, újabb és újabb korszerű technológiák kerülnek bevezetésre a mindennapos klinikai gyakorlatban. Az ezredfordulóra széles körben elterjedt eljárássá vált a 3DCRT, míg az elmúlt évtizedben egyre több központban váltak rutinná a képvezérelt besugárzási módszerek, az IMRT és az IGRT vagy legújabban az ún. dinamikus ívbesugárzás (IMAT) [15, 90]. Mindezen technológiai forradalom persze a sugárterápiás szemlélet átalakulásával is együtt járt. Ahogy azt az előző fejezetben bemutattuk, a klinikusok a mellékhatások fokozott kockázata nélkül bátrabban alkalmaznak magasabb dózisokat, kombinált kezeléseket, illetve az ún. frakcionálási gyakorlat is megváltozott. A hipofrakcionálás révén a fokozott precizitás birtokában egyszeri nagyobb dózisok kiszolgáltatása is lehetséges, összességében rövidebb kezelési időszak alatt [91–93].

A technológiai fejlődésnek komoly ára is van, hiszen egy-egy speciális kezelés bekerülési költsége jóval magasabb, mint a hagyományos besugárzásoké [94, 95]. Ilyen típusú sugárterápiás fejlesztés már Magyarországon is történt néhány évvel ezelőtt [15, 96], továbbá 2015-ben az európai uniós pályázatok kapcsán ezek a készülékek az ország több városában is telepítésre kerültek. A korszerű technikai elterjedése ugyanakkor megkívánja, hogy megvizsgáljuk az említett korszerű besugárzási módszerek költségeit is.

Jelen tanulmányunkban az egészségügyi szolgáltatók nézőpontjából kívánjuk bemutatni és összehasonlítani a háromdimenziós konformális sugárterápia (3DCRT), a normál frakcionálású és egyelőre klinikai vizsgálat részeként a közeljövőben bevezetésre kerülő hipofrakcionált intenzitásmodulált sugárterápia (IMRT és HF-IMRT) költségét lokalizált prosztatarákos betegek kezelésében.

5.2. Módszer

Az adatok a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Onkoterápiás Intézetéből származnak, ahol 2011-ben került telepítésre egy korszerű lineáris gyorsító sugárterápiás eszköz. A tanulási

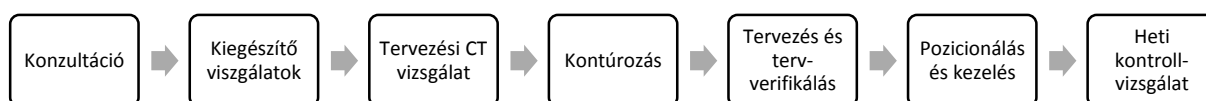
⁵ Jelen fejezet a következő közlemény alapján készült:

Zempléni, A. T., Mangel, L., Kaló, Z., Endrei, D., Boncz, I. [A microcosting study of radiation therapy of localized prostate cancer]. Orv. Hetil., 2016, 157(12), 461–468.

időszakot követően 2014-re évi átlagosan 150 beteg ellátásával már nagy gyakorlat alakult ki a prosztatarákos betegek kezelésében az új eszközzel, így a retrospektív adatgyűjtés ebben az időszakban valósult meg. A 3DCRT-vel kezelt betegek adatai korábbi időszakból származnak, amikor az új eszköz még nem állt rendelkezésre. Ennek oka, hogy az új eszköz telepítését követően a kedvezőbb terápiás hatás miatt a betegeket már kizárólag az új készüléken látták el. Az elemzésben kizárólag olyan lokalizált prosztatadaganattal rendelkező betegek adatai kerültek figyelembevételre, ahol az onkoteam a sugárterápiát választotta első vonalbeli terápiának.

A sugárterápia költségének meghatározása mikroköltség-számítási módszerrel [97] történt, melynek során meghatározásra került az erőforrás-felhasználás, az egészségügyi szolgáltatónál felmerülő költségelemek egységeköltsége. Az erőforrás-felhasználást tevékenységalapú költségszámítási módszerrel határoztuk meg [46, 98]. Ennek keretében definiáltuk a sugárterápiás kezelés folyamatát, amit a 16. ábra mutat be. A folyamat a következő főbb lépésekből áll: konzultáció, kiegészítő vizsgálatok elvégzése, tervezési CT-vizsgálat, kontúrozás, tervezés, tervverifikálás, pozicionálás és kezelés, heti kontroll. Minden költség forintban került kifejezésre.

16. ábra: A sugárterápiás ellátás folyamata



Forrás: saját szerkesztés

A munkaidő-ráfordítási igény, illetve a diagnosztika igénybevételének gyakorisága (kismedencei MR-vizsgálat, csontszcintigráfia, natív CT-vizsgálat) a sugárterápiás szakorvosokkal és részben fizikusokkal folytatott interjúk alapján került meghatározásra. A sugárterápiás kezelés gépideje a 3DCRT és az IMRT vonatkozásában 20-20 prosztatarákos beteg 5-5 kezelése alapján került felmérésre. Az anonim, véletlenszerűen kiválasztott adatokat a Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézete szolgáltatta. A 3DCRT-vel kezelt betegek vonatkozó adat 2011-ből, az IMRT-vel kezelt betegeké 2014-ből származik. A 20-20 kiválasztott beteg adata az éves esetszám 13-15%-át teszi ki, míg az 5 besugárzás egy beteg vonatkozásában az összes besugárzás szintén mintegy 13-15%-át jelenti. Az elemzésünkben

azzal a feltételezéssel éltünk, hogy a kiválasztott minta megfelelően tükrözi az alapsokaság jellemzőit.

Az IMRT vonatkozásában megkülönböztettünk IGRT-vel és anélkül végzett kezeléseket. Mindezeket figyelembe véve három frakciótípusra vonatkozóan határoztunk meg az átlagos pozicionálási és kezelési időtartamokat: 3DCRT besugárzás, IMRT Rapidarc-besugárzás, IMRT Rapidarc cone-beam CT ellenőrzéssel (IGRT). A három frakciótípus alapján szimuláltuk a 3DCRT, a hagyományos frakcionálású IMRT és a hipofrakcionált IMRT teljes kezelési időtartamát. A költségelemzésben a 3DCRT kezelési időtartamát Elekta készüléken, míg az IMRT és HF-IMRT kezelési időtartamait Novalis Tx rendszer alkalmazásával mértük.

Az egységköltségek meghatározásához a következő költségkategóriákat képeztük: igénybevett diagnosztika, az élők munkaköltség munkaköri csoportonként (szakorvos, fizikus, asszisztens), sugárterápiás készülék üzemeltetési költsége, egyéb általános költségek és tőkeköltség. A diagnosztika igénybevételének egységnyi költségét a 9/2012. (II. 28.) NEFMI rendeletben rögzített, az Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása alapján meghatározott kódhoz (OENO kód) tartozó németpont érték és az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2014-ben hatályos finanszírozási alapidíjának (1,5 Ft/németpont) szorzataként vettük figyelembe (5. táblázat).

5. táblázat: Diagnosztikai vizsgálatok egységköltsége

Vizsgálat típusa	OENO kód	Pont	Alapidíj	OEP térítés
Medence MR vizsgálata iv. kontrasztanyag adását követően	34940	20 006	1,5	30 009 Ft
Áttekintő csontszcintigráfia	3523B	5 000	1,5	7 500 Ft
Medence CT vizsgálata natív	34460	3 810	1,5	5 715 Ft

Forrás: saját szerkesztés, Pécsi Tudományegyetem kontrolling adatai alapján

Az élők munkaköltséget az Onkoterápiás Intézet sugárterápiás részlegén dolgozók munkaköri csoportokra bontott 2014. évi havi átlagos bértömege és havi átlagos munkaideje alapján egy percre vetítve határoztuk meg (6. táblázat). A kalkuláció során figyelembe vett aktív munkaidő a sugárterápiás beavatkozás elvégzéséhez közvetlenül köthető munkaidő-ráfordítás arányát fejezi ki. Az arányszám meghatározására azért volt szükség, mert a dolgozók teljes havi munkaidejének csak egy része kapcsolható közvetlenül a gyógyító tevékenység (pl. konzultáció, vizsgálat, tervezés stb.) időráfordításához, ugyanakkor a fennmaradó munkaidő is

a gyógyító tevékenység érdekében merül fel. Az arányszám tehát azt fejezi ki, hogy mekkora hasznos munkaidőre kell a teljes havi munkaidő (174 óra) költségét ráosztani. Az arányszám az Onkoteárpiás Intézet vezetőjével folytatott konzultáció alapján került meghatározásra.

6. táblázat: Járulékokkal növelt személyi kiadások egységköltsége

Munkaköri csoport	Létszám	Havi bér	Egy főre jutó havi bér	Aktív munkaidő %	1 percre jutó átlag	Modell egységköltség
sugárterápiás szakorvos	9,5	4 878 750 Ft	513 553 Ft	60%	82 Ft/perc	80 Ft/perc
fizikus	5,5	3 326 833 Ft	604 879 Ft	80%	72 Ft/perc	70 Ft/perc
asszisztens	17	6 016 000 Ft	353 882 Ft	90%	38 Ft/perc	35 Ft/perc

Forrás: saját szerkesztés, Pécsi Tudományegyetem kontrolling adatai alapján

Az eszköz üzemeltetési költségei között a 2014. évi karbantartási díjat, a belső munkatársak és a külső szolgáltató által végzett minőségbiztosítás költségét, illetve a sugárterápiás kezelőhelyiségre felosztott közüzemi költségeket vettük figyelembe. Meghatároztuk egyúttal a sugárterápiás készülékek éves hasznos üzemidejét, ami az eltérő karbantartási szükséglet miatt különbözik a 3DCRT és az IMRT vonatkozásában. A lehetséges éves üzemidő alapján meghatároztuk az egy percre jutó eszközhasználati költséget. A sugárterápiás gépidő egységköltségének levezetését a 7. táblázat tartalmazza.

A tőkeköltségek között a készülék árát, a szoftverek költségét (tervezőrendszer, Monte-Carlo algoritmus és verifikációs rendszer) vettük figyelembe. A 3DCRT-beavatkozás elvégzéséhez alkalmas eszköz bekerülési értéke mintegy 350 millió forint, míg az IGRT-vel ellátott IMRT besugárzásra alkalmas lineáris gyorsító 600 millió forintba kerül. A megadott összegektől természetesen eltérhet az eszközök tényleges bekerülési ára az alkalmazott technikai kiegészítők, illetve a gyártók függvényében. Az elemzésben ezért a Pécsi Tudományegyetemen beszerzett készülékek árából kiindulva egy becsült, átlagos beszerzési érték került figyelembevételre. Mind az eszközök, mind a szoftverek vonatkozásában 10 éves hasznos élettartammal kalkuláltunk az ipari ajánlásokat figyelembe véve [99]. A hasznos élettartamot és az éves üzemidőt alapul véve meghatároztuk az egy percre jutó tőkeköltség összegét. A tőkeköltséget a teljes kezelési ciklus alatt igénybe vett sugárterápiás gépidő alapján osztottuk fel egy betegre. A szakirodalomban számos egyéb megközelítés is ismert a közvetett költségek

és a tőkeköltségek felosztására [97]. Jelen értekezésben ugyanakkor terjedelmi okok miatt ezeket külön nem elemeztük.

7. táblázat: Sugárterápiás gépidő egységköltsége

Tétel megnevezése	3DCRT	IMRT	HF IMRT
Külső eszközkarbantartás (évente)	30 000 000 Ft	60 000 000 Ft	60 000 000 Ft
belső minőség-ellenőrzés és karbantartás ideje (évente 4-szer 12 óra 3 fizikusnak)	144 óra	144 óra	144 óra
fizikusi óradíj (Ft, járulékkal) - hétvégi munka	4200 Ft/óra	4200 Ft/óra	4200 Ft/óra
Belső minőség-ellenőrzés és eszközkarbantartás költsége (évente)	604 800 Ft	604 800 Ft	604 800 Ft
Eszközkarbantartás (külső + belső) költsége összesen (évente)	30 604 800 Ft	60 604 800 Ft	60 604 800 Ft
Onkoterápiás Intézet épületüzemeltetési költsége	90 299 809 Ft	90 299 809 Ft	90 299 809 Ft
ebből a sugárterápia aránya	50%	50%	50%
a vizsgált eszköz betegforgalmának aránya a sugárterápián belül	40%	40%	40%
Sugárterápiás kezelés épületüzemeltetési költsége egy készülékre vetítve (évente)	18 059 962 Ft	18 059 962 Ft	18 059 962 Ft
Gépidő működési költség (eszközkarbantartás + üzemeltetés) összesen	48 664 762 Ft	78 664 762 Ft	78 664 762 Ft
Lineáris gyorsító becsült ára	350 000 000 Ft	600 000 000 Ft	600 000 000 Ft
Eclipse tervezőrendszer	25 000 000 Ft	45 000 000 Ft	45 000 000 Ft
Monte-Carlo algoritmus	-	65 000 000 Ft	65 000 000 Ft
Verifikációs rendszer	-	20 000 000 Ft	20 000 000 Ft
Tőkeköltség összesen	375 000 000 Ft	730 000 000 Ft	730 000 000 Ft
Lineáris gyorsító hasznos élettartama	10 év	10 év	10 év
Lineáris gyorsító éves üzemideje (napi 12 óra x 253 munkanap)	3 036 óra	3 036 óra	3 036 óra
Mérnöki minőség-ellenőrzés miatt kieső gépidő (IMRT: évente 12 nap)	36 óra	144 óra	144 óra
Belső minőség-ellenőrzés és karbantartás ideje (évente 4-szer 12 óra 3 fizikusnak)	144 óra	144 óra	144 óra
Hasznos üzemidő	2 952 óra	2 844 óra	2 844 óra
Sugárterápiás gépidő működési költsége	275 Ft/perc	461 Ft/perc	461 Ft/perc
Sugárterápiás gépidő tőkeköltsége	212 Ft/perc	428 Ft/perc	428 Ft/perc
Sugárterápiás gépidő összes költsége	487 Ft/perc	889 Ft/perc	889 Ft/perc

Forrás: saját szerkesztés a Pécsi Tudományegyetem kontrolling adatai alapján

A közvetett költségek közé soroltuk a sugárterápiás tevékenységet végző egészségügyi dolgozók bérének azon részét, ami nem rendelhető közvetlenül beteghez a ráfordított munkaidő alapján. A közvetett költségek között jelenítettük meg továbbá az Onkoterápiás Intézet igazgatási és adminisztrációs költségeit, illetve az intézetre felosztott központi költségeket (overhead). A közvetett költségeket először a sugárterápiás tevékenységre osztottuk, majd a 2014-ben elvégzett összes kezelésszám alapján meghatároztuk az elemzés szempontjából releváns készülékre (lineáris gyorsítóra) jutó költségarányt (8. táblázat).

8. táblázat: Egy készülékre jutó közvetett költség

Tétel megnevezése	Összeg
Sugárterápiás tevékenység bérköltsége	170 000 000
1 db lineáris gyorsítóra jutó bérarány	40%
1 db lineáris gyorsítóra jutó bértömeg	68 000 000
ebből közvetlenül hozzárendelt személyi költség	30 373 588
1 db lineáris gyorsítóra jutó közvetett személyi költség	37 626 412
Onkoterápiás Intézetre osztott overhead	220 000 000
Sugárterápiás tevékenység aránya	50%
1 db lineáris gyorsítóra eső költségarány	40%
1 db lineáris gyorsítóra jutó overhead összesen	44 000 000

Forrás: saját szerkesztés a Pécsi Tudományegyetem kontrolling adatai alapján

Jelen elemzésben a közvetett költségeket a lineáris gyorsítók éves hasznos üzemideje és a frakciók átlagos időtartama alapján kalkulált lehetséges beavatkozásszám (frakció) alapján osztottuk fel, majd az egy betegre jutó közvetett költséget az átlagos frakciószám alapján határoztuk meg (9. táblázat).

9. táblázat: Egy betegre jutó közvetett költség

Tétel megnevezése	3DCRT	IMRT	HF-IMRT
Hasznos üzemidő	2 952	2 844	2 844
Frakció átlagos ideje	14,12	14,29	16,15
Lehetséges frakciók száma évente	12 545	11 940	10 565
Frakciók száma/beteg	37	39	25
Egy betegre jutó közvetett személyi költség	110 972	122 903	89 039
Egy betegre jutó overhead	129 770	143 722	104 121
Egy betegre jutó közvetett költség	240 741	266 625	193 160

Forrás: saját szerkesztés a Pécsi Tudományegyetem kontrolling adatai alapján

5.3. Eredmény

5.3.1. A sugárkezelés időtartama

A hagyományos 3DCRT-kezelésre alkalmas lineáris gyorsító alkalmazása során egy frakció átlagos időtartama 14,5 percet tett ki. Ebből átlagosan 6 perc volt a beteg előkészítése és távozása a sugárterápiás kezelőhelyiségből, 3,5 percet tett ki a beteg pozicionálása, míg a besugárzás átlagosan 5 percet vett igénybe.

A Pécsi Tudományegyetemen telepített új készülék a legkorszerűbb lineáris gyorsítók egyike, aminek alkalmazásához az Onkoterápiás Intézet belső sugárterápiás protokollt vezetett be. A lokalizált prosztaták sugárkezelése kapcsán meghatározásra került az úgynevezett kV-os cone-beam CT felhasználásával végzett IGRT-protokoll is, aminek célja, hogy a besugárzóhelyiségben közvetlenül a sugárterápia napi kiszolgáltatása előtt korrigálni lehessen a besugárzási terv esetleges pontatlanságait, annak érdekében, hogy a tervezettnak megfelelő dózis leadását lehessen biztosítani.

A beteg előkészítése és a kezelőhelyiségből való távozása az új készülék esetében megegyezett a korábban alkalmazott készüléknél mért időtartammal, ami 6 percet tett ki. Az IGRT-vel végzett kezelés átlagos időtartama a mért adatok alapján 2,2 perc volt, majd az ezt követő betegpozicionálás időtartama 4,2 percet tett ki. A Rapidarc-technikával végzett IMRT-besugárzás időtartama átlagosan 3,7 percig tartott. Az IMRT sugárkezelés teljes időtartama tehát IGRT alkalmazása esetén 16,2 perc volt, míg anélkül 14 perc. A prosztatátákos betegek esetén alkalmazott frakciók száma a daganat prognózisa és a kockázati besorolás alapján 35-40 közé esik. Jelen elemzésben egy átlagos betegkohorszot feltételezve a Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézetében alkalmazott kezelési protokollból indultunk ki, ami 8 hetes kezelési ciklust jelent. A 3DCRT esetén heti 5 alkalmat, az utolsó héten 2 besugárzást (összesen 37 frakciót), míg az IMRT esetében a dóziseszkaláció biztonságos lehetősége miatt heti 5 alkalmat és az utolsó héten 4 kezelést (összesen 39) vettünk figyelembe. IMRT esetén az első héten minden nap alkalmazásra került az IGRT, míg az ezt követő hetekben már csak a hét első napján. A teljes kezelési ciklusra vetített időtartam a 3DCRT esetében 537 perc volt, míg IMRT-vel 572 perc.

Hipofrakcionálás esetén még nagyobb precizitás biztosítása szükséges, ezért itt a jelenleg használatos protokoll szerint minden frakció esetén szükség van IGRT alkalmazására. Az egyes alkalmakkor leadott nagyobb sugárdózis (2,2-2,7 Gy/frakció) miatt ugyanakkor 5 héten át, heti 5 (összeségében 25) besugárzással elérhető ugyanaz a dózismennyiség (biological equivalent

dose – BED), mint a hagyományos dózisú (1,8- 2Gy/frakció) frakcionálás esetén [75, 76, 100]. Az IGRT-vel kiegészített HF-IMRT alkalmazásával a sugárkezelés teljes időtartama a szimuláció alapján lényegesen rövidebb időt, átlagosan 404 percet vesz igénybe. A vizsgált terápiás modalitások vonatkozásában alkalmazott frakcionálási sémákat, az egyes beavatkozások időtartamát és annak összetételét a 17. ábra mutatja be.

17. ábra: Frakcionálási sémák és kezelési időtartamok

1. hét	2. hét	3. hét	4. hét	5. hét	6. hét	7. hét	8. hét	Idő (perc)	
Hagyományos frakcionálás 3DCRT-vel, 37 frakció									
14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	Beteg fektetése és távozás	6
14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	Pozicionálás	3,5
14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5		Kezelés 3DCRT-vel	5
14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5		3DCRT-kezelés	14,5
14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5	14,5			
Összesen: 537									
Hagyományos frakcionálás IMRT-vel, Rapidarckal és heti IGRT-vel, 39 frakció									
16,2	16,2	16,2	16,2	16,2	16,2	16,2	16,2	Beteg fektetése és távozás	6
16,2	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	Cone-beam CT (IGRT)	2,2
16,2	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	Pozicionálás	4,2
16,2	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	Kezelés IMRT Rapidarckal	3,7
16,2	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0		IMRT-kezelés IGRT-vel	16,2
16,2	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0		IMRT-kezelés IGRT nélkül	14,0
Összesen: 572									
Hipofrakcionálás IMRT-vel, Rapidarckal és napi IGRT-vel, 25 frakció									
16,2	16,2	16,2	16,2	16,2				Beteg fektetése és távozás	6,0
16,2	16,2	16,2	16,2	16,2				Cone-beam CT (IGRT)	2,2
16,2	16,2	16,2	16,2	16,2				Pozicionálás	4,2
16,2	16,2	16,2	16,2	16,2				Kezelés IMRT Rapidarckal	3,7
16,2	16,2	16,2	16,2	16,2				HF-IMRT-kezelés IGRT	16,2
Összesen: 404									

Forrás: saját szerkesztés

5.3.2. A sugárkezelés erőforrás-felhasználása

Az egyes sugárterápiás modalitásokhoz tartozó erőforrás-felhasználás egy frakcióra vetített átlagos értékét a 10. táblázat tartalmazza.

Az IMRT és HF-IMRT esetében a tervezés és a verifikálás hosszabb időt vesz igénybe a hagyományos 3DCRT besugárzáshoz képest, mivel egyrészt a bonyolultabb besugárzási tervezés és dózisszámítás tovább tart, másrészt a verifikációs terv elkészítése, illetve kiértékelése és a fantom besugárzás végrehajtása is időigényes, amelyekre a magasabb sugárdózis leadását megelőző fokozott minőségbiztosítás miatt van szükség. A pozicionálás és kezelés során az erőforrás-felhasználásban jelentkező eltérés elsősorban a sugárkezelés teljes időtartamától és a frakciók számától függ, ami az IMRT esetén a legnagyobb, ugyanakkor ki kell emelni, hogy a HF-IMRT esetén az alacsonyabb gépidőigény ellenére a sugárterápiás szakorvosok munkaideje lényegesen nagyobb mértékben lekötött a napi IGRT miatt szükséges korrekciók, illetve margóigazítás miatt.

10. táblázat: Erőforrás-felhasználás adatai

Folyamat lépései	Tevékenység leírása	Erőforrás igény	3DCRT	IMRT	HF-IMRT
Konzultáció	konzultáció a beteggel	asszisztensi munkaidő	35 perc	35 perc	35 perc
		sugárterápiás szakorvosi munkaidő	35 perc	35 perc	35 perc
Kiegészítő vizsgálatok (staginghez, amennyiben szükséges)	nyirokszerv-érintettség és lokális kiterjedtség vizsgálata	kismedencei MR, OENO: 34940	1 db	1 db	1 db
	csontmetasztázis vizsgálata	csontszcintigráfia, OENO: 3523B	1 db	1 db	1 db
Tervezési CT vizsgálat	beteg rögzítő rendszer beállítása	asszisztensi munkaidő (átlagosan 2 fő)	30 perc	30 perc	30 perc
	natív CT-vizsgálat és beolvasás a tervező rendszerbe	natív CT-vizsgálat, OENO: 34460	1 db	1 db	1 db
		asszisztensi munkaidő (átlagosan 2 fő)	50 perc	50 perc	50 perc
Kontúrozás	kontúrozás: rizikószerv kijelölése	asszisztensi munkaidő	40 perc	40 perc	40 perc
	kontúrozás: céltér fogat meghatározása	sugárterápiás szakorvosi munkaidő	30 perc	30 perc	30 perc
Tervezés és verifikálás	besugárzás-tervezés, dózisszámítás, szimuláció	fizikusi munkaidő	45 perc	120 perc	120 perc
	tervértékelés	fizikusi munkaidő	10 perc	15 perc	15 perc
		sugárterápiás szakorvosi munkaidő	5 perc	15 perc	15 perc
	verifikációs terv elkészítése, kiértékelés	fizikusi munkaidő	0 perc	60 perc	60 perc
	fantom besugárzás	sugárterápiás gépidő	0 perc	20 perc	20 perc
Pozicionálás és kezelés	Cone-beam CT-felvétel (IGRT)	sugárterápiás gépidő	0 perc	26 perc	54 perc
	pozíciókorrekció (és/vagy tervkorrekció, margóigazítás)	sugárterápiás gépidő	130 perc	166 perc	106 perc
		sugárterápiás szakorvosi munkaidő	0 perc	50 perc	135 perc
	besugárzás	sugárterápiás gépidő	407 perc	380 perc	244 perc
		asszisztensi munkaidő (2-3 fő/frakció)	1,341 perc	1,575 perc	1,010 perc
Heti kontroll	heti vizit	sugárterápiás szakorvosi munkaidő	105 perc	105 perc	60 perc
		asszisztensi munkaidő	105 perc	105 perc	60 perc

Forrás: saját szerkesztés

5.3.3. Terápiás modalitások költségei

A különböző sugárterápiás modalitások költségének összegzését a 11. táblázat tartalmazza. A sugárterápia összköltsége a 3DCRT vonatkozásában 619 ezer forint, míg az IMRT és HF-IMRT esetén 933 ezer forint, illetve 692 ezer forint. Az IMRT magasabb költségét a drágább sugárterápiás gépidő és a valamivel hosszabb kezelési időtartam magyarázza, illetve a készülék magasabb ára miatti nagyobb tőkeköltség. Hipofrakcionált technikával végzett besugárzás esetén ez a költségkülönbség lényegesen kisebb.

A sugárterápiás kezelés teljes folyamata szempontjából az összköltséget legnagyobb mértékben meghatározó tétel a pozicionálás és kezelés költsége, ami a 3DCRT esetén 194 ezer forintot, az IMRT esetén 323 ezer forintot, míg a HF-IMRT esetén 232 ezer forintot tett ki. Emellett jelentősen befolyásolja az összköltséget a tőkeköltség egy beteg kezelésére vetített összege is. Az IGRT-vel kiegészített IMRT elvégzésére alkalmas lineáris gyorsító esetében a tőkeköltség több mint a duplája a 3DCRT elvégzésére alkalmas eszközhöz képest.

11. táblázat: A sugárterápiás technikák költsége

Ssz.	Tétel megnevezése	3DCRT	IMRT	HF-IMRT
1	Konzultáció	4 025	4 025	4 025
2	Kiegészítő vizsgálatok	37 509	37 509	37 509
3	Tervezési CT vizsgálat	8 515	8 515	8 515
4	Kontúrozás	3 800	3 800	3 800
5	Tervezés	4 250	24 070	24 070
6	Pozicionálás és kezelés	194 481	322 660	232 284
7	Heti kontroll	12 075	12 075	6 900
8=1+...+7	Összes közvetlen költség	264 655	412 654	317 103
9	Közvetett költségek	240 741	266 625	193 160
10	Tőkeköltség	113 738	253 236	181 386
11=8+9+10	Sugárterápia teljes költsége	619 135	932 515	691 649

Forrás: saját szerkesztés

5.4. Megbeszélés

A daganatos megbetegedésekben szenvedők, illetve ezen belül a lokalizált prosztatatarákos betegek sugárkezelésében jelentős fejlődés valósult meg az elmúlt évtizedekben. Az 1990-es években a 2D, majd 3D konformális sugárterápiától kezdve a 2000-es években megjelenő intenzitásmodulált és képalkotó-vezérelt technikán át egészen a koponyán kívüli sztereotaxiás besugárzást lehetővé tevő technológiáig számos fejlesztés támogatja a fejlett világ sugárterápiás kezeléseit. A modern sugárterápia pedig nemcsak a biztonságosabb, kevesebb mellékhatással

járó kezelések kivitelezése szempontjából fontos, hanem lehetővé teszi magasabb dózisok kiszolgáltatását és a kombinált kezelések jobb elviselhetőségét. A korszerű, új módszerek pedig prosztatarákos betegeknél érdemben javítják a betegek gyógyulási esélyeit [101], ugyanakkor egyre komplexebb technikát is igényelnek, amelyeknek magas a bekerülési költsége. Jelen tanulmányban megvizsgáltuk, hogy a korszerű IGRT vezérelt IMRT, illetve HF-IMRT alkalmazása milyen költséggel jár a kórházak és klinikák számára Magyarországon.

Az egészségügyi szolgáltatók szempontjából leginkább releváns megközelítés a marginális költségekben jelentkező eltérés vizsgálata. Ezt figyelembe véve az IMRT közvetlen költsége 148 ezer forinttal magasabb, mint a 3DCRT-kezelésé, míg a HF-IMRT esetében mintegy 52 ezer forint összegű többletköltség keletkezik minden prosztatarákos beteg ellátása során. A közvetlen költségek körében mindhárom kezelési technika esetében a legmeghatározóbb költségokozó az egyes besugárzási frakciók időtartama és száma a teljes kezelési ciklus alatt. Ennek megfelelően a vizsgált technikák közötti eltérést a pozicionálás és kezelés végrehajtásának költségkülönbsége magyarázza. A hipofrakcionálás hatásosságát a prosztataadaganat esetében már több klinikai vizsgálat is igazolta [81, 82], így magasabb dózisok kiszolgáltatása révén a kezelési frakciók száma csökkenthető anélkül, hogy a terápia hatásossága romlana.

A sugárterápia finanszírozása Magyarországon kúraszerű elszámolás keretében zajlik, ami kórházi megközelítésben vizsgálva nem kedvez a frakciószám csökkentésének. A mérsékelt hipofrakcionálás esetén végzett 25 beavatkozásra csupán 3 kúra, míg a hagyományos technikával végzett, átlagosan 37 frakcióból álló sugárkezelés esetén 4 kúra számolható el. A hipofrakcionálás alkalmazása magasabb közvetlen költséggel jár, és alacsonyabb finanszírozású, miközben hatásosabb és költséghatékony.

A közvetett költségek összege a 3DCRT és az IMRT esetében közel megegyeznek, míg a HF-IMRT esetében ez közel 20%-kal alacsonyabb a 3DCRT-hez képest. A betegre jutó közvetett költség összegét azonban jelentősen meghatározza az alkalmazott felosztási módszer, ami ettől jelentősen el is térhet. Ha például a közvetett költségeket a közvetlen költségek arányában osztottuk volna fel egy betegre, abban az esetben ez a HF-IMRT esetében magasabb lett volna.

A tőkeköltség alapvetően a beruházást (vagy annak visszapótlását) finanszírozó számára jelent megfontolandó kiadási tételt. A Magyarországon nemrégiben beszerezett korszerű eszközök többségében európai uniós forrásból kerültek finanszírozásra. Az IGRT-vel kiegészített IMRT alkalmazása lényegesen nagyobb beruházást igényel, és az egy betegre vetített költsége a

normál frakcionálás esetén közel 139 ezer forinttal magasabb, mint a 3DCRT esetében. Hipofrakcionálás alkalmazása esetén ez a különbség a számításunk alapján kisebb (mintegy 68 ezer forint), mivel a kezelés kevesebb sugárterápiás gépidőt köt le (25 frakció a 37-tel szemben). Ez a hatás azonban csak abban az esetben érvényesül, ha a kevesebb kezelésszám miatt felszabaduló gépidőt egyéb beavatkozásokkal lehet felölteni, ami azt igényli, hogy a korszerű technikával rendelkező sugárterápiás centrumok kapacitása megfelelően ki legyen használva.

Az elemzés korlátai között meg kell említeni, hogy a költségelemzés egy sugárterápiás centrum adataira épült. Ugyanakkor a költségadatok olyan intézményből származnak, ahol a sugárterápia több évtizede elérhető, és jelentősszámú betegforgalmat bonyolít, így reprezentatívnak tekinthető a magyarországi centrumok vonatkozásában. Az elemzésben a besugárzás időtartamára vonatkozó adatokat olyan időszakból vettük (2014), amikor az intézménynek már többéves tapasztalata állt rendelkezésre. A sugárterápia alkalmazásánál ugyanakkor létezik egy tanulási időszak, ami jelentősen hosszabb előkészítési időt is okozhat. Ezt a hatást az elemzésben nem vettük figyelembe.

Az elemzés másik korlátja, hogy csupán egy indikációra, a lokalizált prosztatatarák kezelésére vonatkozik, így az elemzésben tett megállapítások nem általánosíthatók más indikációkra, illetve a sugárterápia teljes finanszírozására. A prosztatatarák ugyanakkor a sugárterápia szempontjából az egyik leggyakrabban kezelt betegség, aminek ráadásul a népegészségügyi jelentősége egyre nagyobb.

Magyarországon az elmúlt időkben számos intézményben telepítésre kerültek korszerű sugárterápiás készülékek, így egyre nagyobb jelentőséget nyer a szolgáltatók azon igénye, hogy a drágább, ugyanakkor költséghatékonyabb beavatkozáshoz megfelelő finanszírozás is társuljon. Az IMRT és HF-IMRT alkalmazása jelen költségelemzés alapján alacsonyabb fedezetet biztosít a szolgáltató számára, így a jelenlegi finanszírozás nem ösztönöz a hatékonyabb terápia alkalmazására. A lokalizált prosztatatarák sugárterápiájának finanszírozása kapcsán fennálló ellentmondás feloldása és az új, hatásosabb terápiás technikák alkalmazása érdekében elkerülhetetlen a sugárterápiás HBCs klasszifikációjának módosítása, új beavatkozáskódok, HBCs-k és elszámolási szabályok bevezetése.

6. A NORMÁL- ÉS HIPOFRAKCIONÁLT INTENZITÁSMODULÁLT SUGÁRTERÁPIA KÖLTSÉGHASZNOSSÁGI ELEMZÉSE LOKALIZÁLT PROSZTATARÁKOS BETEGEKNÉL⁶

6.1. Bevezetés

A korábbi fejezetekben végzett elemzések alapján arra jutottunk, hogy az új technológia hatásos, ugyanakkor a mellékhatások tekintetében magasabb kockázattal kell számolni. Azt is megállapítottuk, hogy a korszerű eszközök alkalmazása magasabb költséggel jár az egészségügyi szolgáltatók számára, amit az Országos Egészségbiztosítási Pénztár jelenleg azonos vagy alacsonyabb összeggel (például a hipofrakcionált sugárterápia esetében) finanszíroz a szolgáltatók számára, mivel nem alkalmaz erre vonatkozóan elkülönített beavatkozáskódot, illetve HBCs-t. Jelen fejezetben azt kívánjuk megvizsgálni, hogy a korszerű, dózisemeléssel alkalmazott IMRT, illetve a hipofrakcionált sugárterápia (HF-IMRT) költséghatékony-e a hagyományos dózisu háromdimenziós konformális sugárterápiához (3DCRT) képest, és megérné-e a finanszírozónak az új eljárások alkalmazására ösztönözni a Magyarországon működő sugárterápiás centrumokat. Hazánkban jelenleg a hagyományos dózisu (70-74 Gy) 3DCRT a rutinszerűen alkalmazott eljárás, így ez tekinthető a vizsgált modern sugárterápiás technika komparátorának.

6.2. Módszer

6.2.1. Modellkonceptió

Elemzésünkben az emelt dózisu (≥ 74 Gy) intenzitásmodulált (IMRT) és hipofrakcionált intenzitásmodulált sugárterápiát (HF-IMRT) hasonlítottuk össze a hagyományos dóziserősségű (≤ 74 Gy) háromdimenziós konformális sugárterápiával (3DCRT) lokalizált prosztatarákos betegek kezelése tekintetében.

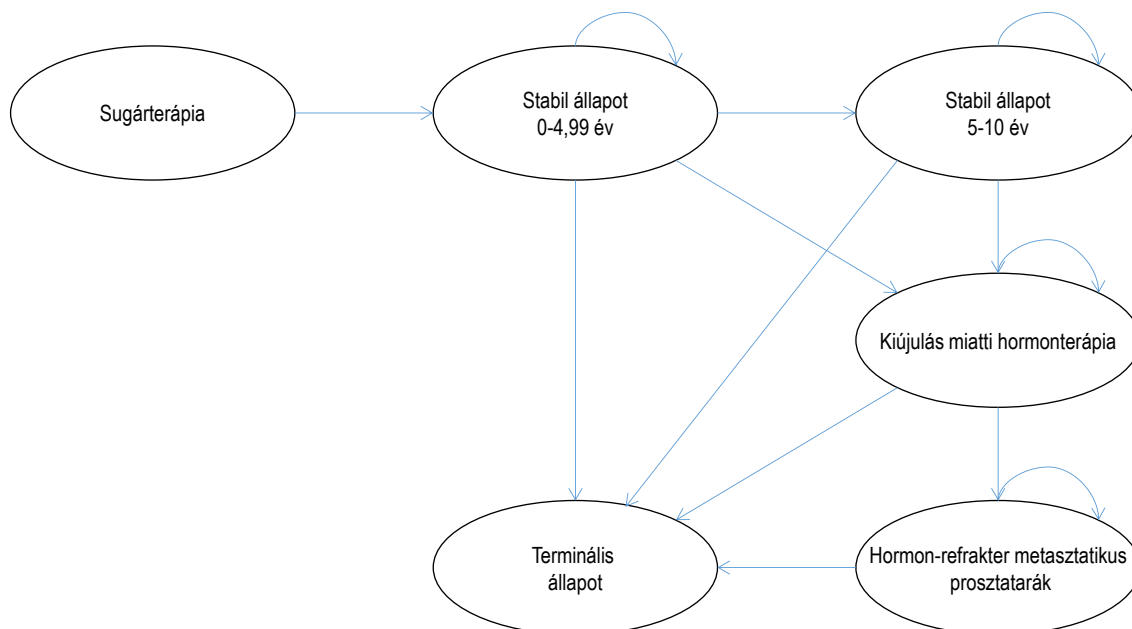
A technológiák költséghasznosságának értékeléséhez Markov-modellt fejlesztettünk ki. A lokalizált prosztataadaganattal rendelkező betegek a sugárterápia időpontjában lépnek be a

⁶ Jelen fejezet a következő közlemény alapján készült:

Zemplenyi AT, Kalo Z, Kovacs G, Farkas R, Beothe T, Banyai D, Sebestyen Z, Endrei D, Boncz I, Mangel L. Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2016 Jan 19. doi: 10.1111/ecc.12430.

modellbe. A sugárterápia utáni stabil időszakot követi a kiújulás miatti hormonkezelés, majd a metasztatikus hormon-refrakter állapot, végül a terminális állapot (18. ábra).

18. ábra: A modell struktúrája



Forrás: saját szerkesztés

A modellben az irodalmi adatok alapján az 5 éves és 10 éves progressziómentes túlélés valószínűségét rögzítettük, és a tünetmentes állapotot az eltelt idő alapján két részre bontottuk (1-től 4,99 évig és 5-től 10 évig), melyekhez eltérő átmeneti valószínűségeket rendeltünk. Egyéb okokból eredő (korspecifikus) halálozás bármelyik egészségi állapotban előfordulhat. A modellben azzal a feltételezéssel éltünk, hogy a sugárterápiát követően, amennyiben ismét emelkedik a PSA szintje (biokémiai progresszió), a betegek hormonkezelésben részesülnek, amit életük végéig kapnak. A szakirodalomban megadott biokémiai progresszióra vonatkozó adatok tekintetében a Phoenix-definíció (nadir + 2 ng/ml PSA-szint emelkedés) szerinti értékeket vettük figyelembe [79]. Hormonrefrakter állapotban a betegek kemoterápiát, majd palliatív terápiát kapnak.

Akut mellékhatás a sugárterápia megkezdésétől számított első három hónapban jelentkezhet. Késői mellékhatás a modell bármelyik egészségi állapotában felmerülhet. A sugárkezelésből fakadó mellékhatás kialakulásának becsült idejét és a tünetek fennállásának időtartamát a szakirodalomból vett adatok alapján határoztuk meg [85].

Az egészségi állapotok közötti mozgást átmeneti valószínűségekkel határoztuk meg, amit a progressziómentes túlélési adatokból (PFS) és a teljes túlélési időből (OS) számoltunk ki. Minden egészségi állapothoz hozzárendeltük a szükséges ellátás becsült költségét, illetve az egyes állapotokra jellemző hasznossági súlyokat, amelyek az életminőség meghatározását szolgálják.

A modellben szereplő betegek átlagos életkora 70 év, mivel a prosztatadaganat incidenciája ebben az életkorban a legmagasabb (lásd 1). A betegség alakulását a modellben 10 éves időhorizonton vizsgáltuk, a 70 éves korban várható élettartamra való tekintettel. A modell ciklusideje 1 hónap. A magyar egészség-gazdaságtani irányelveket követve a költségeket és az életminőséggel korrigált életévet QALY-t 3,7%-kal diszkontáltuk évente a jelenérték meghatározása érdekében.

A modell kimeneteli értéke az összes költség és az összes QALY a három különböző terápiás technika vonatkozásában, amelyekből inkrementális költséghatékonysági arányszámot (ICER) határoztunk meg a 3DCRT és IMRT, illetve a 3DCRT és HF-IMRT vonatkozásában. Az elemzés a közfinanszírozó szemszögéből készült, ugyanakkor arra való tekintettel, hogy a modern sugárterápiás technikák vonatkozásában még nem áll rendelkezésre önálló finanszírozási kód, az elemzés során a mikroköltség-számítás alapján meghatározott önköltséget vettük figyelembe.

6.2.2. Modell adatok

A prosztatadaganat sugárterápiájának hatásosságát vizsgáló klinikai kutatások különböző időintervallumokra közölnek adatokat (pl. 3 év, 5 év, 8 év, 10 év), melyek nehezen vethetőek össze. A leggyakrabban megadott 5 éves biokémiai progressziómentes túlélési adatokat nem lehet 10 évre kivetíteni, mert az 5 és a 10 éves túlélési görbék meredeksége eltérő (lásd például [77]). A progresszió valószínűsége tehát időben nem konstans, ami a Markov-modell alapfeltétele. A pontosabb számítás érdekében ezért a sugárterápiát követő első 5 évben eltérő átmeneti valószínűséggel számoltunk a következő 5 évhez képest, mérsékelve ezzel a valószínűségi görbe torzítását.

6.2.3. Klinikai hatásosság

A sugárterápiát követő progresszió valószínűségének meghatározásához a 4. fejezetben bemutatott irodalomkutatás eredményeit használtuk fel. A modell 10 éves időhorizontjával összhangban lévő összehasonlító adatokat a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center közölt, így az elemzésben Zelefsky [77] vizsgálatának adatait vettük kiindulási értéknek. Zelefsky [77]

magas dózisú ágon közölt eredményei egybevágóak Alicikus [102] szintén a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerben folytatott vizsgálatának IMRT-re közölt eredményeivel, illetve Kuban [103] MD Anderson Cancer Centerben 3DCRT-vel elvégzett hosszú utánekvetésú dóziseszkalációs vizsgálatának adataival.

A kevés rendelkezésre álló adat miatt a modellben a magas dózisú IMRT-re vonatkozó PFS értéket az érzékenységi vizsgálat keretében tüzetesen elemeztük.

A magasabb dózisú hipofractionált IMRT vonatkozásában rendkívül kevés összehasonlító klinikai vizsgálat eredménye érhető el. Kuban [81] és Pollack [82] közölt 5 éves PFS adatokat IMRT-re vonatkozóan, melyek eredménye alapján a HF-IMRT hatásosabb, mint a hagyományos frakcionálás. Az eltérés ugyanakkor statisztikailag nem volt szignifikáns, ezért a modellben az IMRT-vel azonos PFS értéket vettünk figyelembe.

A modellben kombináltuk az alacsony, a közepes és a magas kockázatú lokalizált prosztatarákos betegek vonatkozó adatait. A hipotetikus kohorszban szereplő betegek kockázati besorolás szerinti összetételét Zelefsky [77] által vizsgált populáció kockázati besorolás szerinti aránya alapján határoztuk meg. Alacsony kockázatú betegek aránya 22%, közepes kockázatú betegeké 42%, míg a magas kockázatúaké 36%. A kockázati besorolás a National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org) alapján került meghatározásra [16], ami összhangban van a magyar finanszírozási protokollal [22]. A modell eredményét az érzékenységi vizsgálatban minden kockázati csoport vonatkozásában elemeztük.

12. táblázat: A modellben figyelembe vett átmeneti valószínűségek

A betegség progressziójának valószínűsége	Alacsony-kockázat	Közepes-kockázat	Magas-kockázat	Modell kohorsz*	Idő horizont	Forrás
PSA relapszus-mentes túlélés - 3DCRT hagy. dózis	90% 70%	74% 57%	58% 41%	72% 54%	5 év alatt 10 év alatt	[77]
PSA relapszus-mentes túlélés - IMRT magas dózis	98% 84%	88% 76%	69% 55%	83% 70%	5 év alatt 10 év alatt	[77]
PSA relapszus-mentes túlélés - HF-IMRT magas dózis	98% 84%	88% 76%	69% 55%	83% 70%	5 év alatt 10 év alatt	IMRT-vel megegyező, becslés
Progresszió kockázata a hormon szenzitív állapotban	20%	30%	50%	35%	71,2 hónap alatt	[77] és [54] alapján számítva
PCa-specifikus halálozás valószínűsége hormonrefrakter állapotban	50%	50%	50%	50%	22,4 hónap alatt	[77] és [54] alapján számítva
Túlélés valószínűsége 70 éves korban	57%	57%	57%	57%	10 év alatt	Központi Statisztikai Hivatal

Forrás: saját szerkesztés a hivatkozott irodalmak adatai alapján:

**A betegek kockázati csoportok szerinti megoszlása a modellben alkalmazott kohorsznál a következő: 22% alacsony kockázatú, 42% közepes kockázatú és 36% magas kockázatú.*

6.2.4. Átmeneti valószínűség

A metasztatikus prosztaták kialakulása és a prosztatadaganat halálából eredő valószínűséget a különböző kockázati csoportok vonatkozásában Zelefsky [77] vizsgálatában bemutatott 10 éves metasztázismentes túlélési (98%, 90%, 73%) és a prosztaták-specifikus halálási (1,2%, 3,6% és 15,3%) adatok alapján határoztuk meg. Az IMRT egy korábbi egészség-gazdaságtani elemzésében [54] a PSA-progresszió időpontjától a haláláig tartó átlagos időtartam 7,8 évben került meghatározásra, míg a metasztatikus állapot kialakulása esetén a medián túlélés időtartamát Collins [104] 1,9 évre becsülte, így a modellben ezeket az adatokat használtuk fel a PSA-progressziót követő átmeneti valószínűségek meghatározására. Hummel [54] a modelljében megkülönböztette a biokémiai és klinikai progressziót. Az általa fejlesztett modellben a betegek a biokémiai progressziót követően még nem kaptak hormonterápiát, erre csak a klinikai progressziót követően került sor. A magyar orvosi gyakorlatban azonban a hormonterápiát már hamarabb elkezdik, így elemzésünkben hosszabb időtartamon keresztül kell ennek hatásával és költségével számolni.

A progressziómentes túlélés a klinikai vizsgálatba történő beválasztástól a betegség progressziójáig vagy egyéb okból bekövetkező haláláig terjedő időtartamot foglalja magában. A modellben figyelembe vett klinikai vizsgálat eredménye az amerikai populáció adatait tükrözi. A betegség-specifikus progresszió tekintetében feltételezhetjük, hogy nincs érdemi különbség az amerikai és a magyar populáció között, ugyanakkor az egyéb okból eredő halál aránya a 70 éves populáció tekintetében a statisztikai hivatalok adatai alapján eltér a két országban. Magyarországon a 70 éves korban várható 10 éves mortalitás 43%, míg az USA-ban 28% [105, 106]. Ezt az eltérést a modellben korrekcióként figyelembe vettük. A modellben figyelembe vett PFS adatokat a 12. táblázat tartalmazza.

6.2.5. A sugárkezelés mellékhatásai

A modellben a sugárterápia következményeként a mérsékelt vagy annál súlyosabb ($\text{grade} \geq 2$), akut és késői gasztrointesztinális (GI), illetve urogenitális (GU) mellékhatásokat vettük figyelembe. Az 1-es szintű mellékhatásokat kihagytuk az elemzésből, mivel olyan enyhe fokú mellékhatásokra utalnak, amelyeknek vélhetően nincs érdemi hatása az elemzés eredményére. A szexuális diszfunkció kialakulásának valószínűségére vonatkozó összehasonlító tanulmányt nem találtunk, így ennek hatását a modellben nem elemeztük.

Az irodalomkutatás során azonosított négy tanulmány Dolezel [83], Kirichenko [84], Vora [78], Zelefsky [85] között eltérés van a sugárkezelés mellékhatásainak mérési technikájában, az

incidencia időtartamában és a közölt adatok körében. A modellben ezért a leghosszabb utánkövetésű, nagy kohorszot vizsgáló közlemény adatait [85] tekintettük kiindulási értéknek, ugyanakkor az érzékenységvizsgálatban a mellékhatás-ráta eltérésben jelentkező eltérést több különböző scenárióban is elemeztük. Az irodalomkutatás során nem találtunk olyan klinikai vizsgálatot, amely a 3DCRT technikát a hipofrakcionált IMRT-vel hasonlította volna össze, ezért a normál- és hipofrakcionált IMRT-t összehasonlító RCT-eket vettük alapul a mellékhatások relatív kockázatának meghatározásához. A négy figyelembe vett tanulmány metaanalízise során véletlenhatás-modellt alkalmaztunk, Mantel–Haenszel-módszerrel. A hipo- és normofrakcionált IMRT mellékhatásának relatív kockázatát, mint kimeneteli értéket transzformáltuk a mellékhatás kialakulásának valószínűségévé, ami ennek révén már összevethető volt 3DCRT mellékhatási rátájával. A modellben figyelembe vett adatokat a 13. táblázat tartalmazza. A mellékhatások gradálása során az RTOG rendszerét vettük figyelembe [107].

A sugárkezelés eredményeként kialakuló mellékhatások egy része általában csak később jelentkezik. A modellben ennek meghatározására Zelefsky [85] adatait vettük alapul. A késő GI-mellékhatás kialakulásának idejét a sugárkezelést követő 17. hónapra állítottuk be, ami 26 hónapon keresztül áll fenn. A késői GU-mellékhatás a modellben a sugárkezelést követő 30. hónapra jelenik meg, és 7 hónapig tart.

13. táblázat: A modellben figyelembe vett mellékhatás-ráták

Mellékhatás (NCI CTC 3.0)	3DCRT hagy. dózis	Forrás	IMRT magas dózis	Forrás	HF-IMRT magas dózis	RR [95% KI] HF-IMRT/IMRT	Saját metaanalízis adatforrása
Akut GI-mellékhatás Gr _{≥2}	1,00%	(Zelevsky et al. 2008)	3,00%	(Zelevsky et al. 2008)	1,70%	0,57 [0,17, 1,91]	(Dearnaley et al. 2012; Pollack et al. 2006)
Acute GU-mellékhatás Gr _{≥2}	22,00%		37,00%		30,00%	0,81 [0,45, 1,46]	(Dearnaley et al. 2012; Pollack et al. 2006)
	13,00%						(Pollack et al. 2013;
Késői GI-mellékhatás Gr _{≥2}			5,00%		4,40%	0,88 [0,53, 1,47]	Dearnaley et al. 2012; Hoffman et al. 2014; Arcangeli et al. 2010)
Késői GU-mellékhatás Gr _{≥2}	12,00%		20,00%		28,00%	1,40 [0,91, 2,14]	(Pollack et al. 2013; Dearnaley et al. 2012; Hoffman et al. 2014)
Késői GI-mellékhatás Gr _{≥3}	1,00%		1,00%		1,00%	Nem kalkulálható	Becslés
Késői GU-mellékhatás Gr _{≥3}	3,00%		3,00%		3,80%	1,28 [0,31, 5,19]	(Dearnaley et al. 2012; Hoffman et al. 2014)

Forrás: saját szerkesztés a hivatkozott irodalmi adatok alapján

6.2.6. Hasznosság

Az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez kapcsolódó szakmai irányelv [108] alapján a költség-hasznossági elemzések alkalmazása esetén az egészségjavulást QALY mértékegységben ajánlott mérni. A QALY életéveket súlyoz egyéni preferencián alapuló életminőséggel vagy más néven hasznossággal. A prosztatarák kórállapotaihoz kapcsolódó életminőségértékek meghatározása érdekében irodalomkeresést folytattunk a Medline (Pubmed) és Scopus adatbázisokban. Összesen 141 közleményt azonosítottunk, melyek közül 44 került az absztrakt és cím alapján részletesebben is áttekintésre. Több közlemény is tartalmaz adatokat a prosztatarák egyes állapotaira vonatkozóan [109–116], ugyanakkor mindössze egy olyan közleményt találtunk, amelyik a modell szempontjából releváns volt. Stewart [116] a lokalizált prosztatarák kórlefolyásának több egészségi állapotához is rendelt hasznossági értékeket, amelyek figyelembe veszik a rák kiújulásának kockázatát is, illetve közleménye tartalmaz adatokat a sugárkezelés mellékhatásainak hasznossági értékére vonatkozóan is [116].

14. táblázat: A modellben figyelembe vett hasznossági értékek

Egészségi állapot	Érték	SD	Forrás
Sugárterápia	0,73	0,3	(Stewart et al. 2005)
Stabil állapot – kiújulás valószínűsége 20% – alacsony kockázat	0,84	0,19	
Stabil állapot – kiújulás valószínűsége 40% – közepes kockázat	0,81	0,18	
Stabil állapot – kiújulás valószínűsége 75% – magas kockázat	0,71	0,24	
Modell kohorsz stabil állapot (22% alacsony, 42% közepes, 36% magas kockázat)	0,78	0,08	
Kiújulás miatti hormonterápia	0,67	0,24	
Hormonrefrakter metasztatikus rák	0,25	0,11	
Halál	0	-	
GI hasznosságcsökkentő érteke	0,13	0,06	
GU hasznosságcsökkentő érteke	0,01	0,02	

Forrás: saját szerkesztés a hivatkozott irodalmi adatok alapján

A sugárterápiát követő tünetmentes állapotban az alacsony, a közepes és a magas kockázatú betegek vonatkozásában a rák kiújulásának (20%-os, 40%-os, 75%-os) kockázata alapján megadott eltérő hasznossági értéket (0,84, 0,81, 0,71) vettük figyelembe. A tünetmentes terjedés állapotát (0,67) feleltettük meg a biokémiai progressziót követő hormonszenzitív szakasszal. A metasztatikus rák vonatkozásában közölt érték (0,25) jelentősen kisebb, mint más

közleményekben megjelenő adat (Volk [113]: 0,55, Krahn [115]: 0,69), ezért érzékenységvizsgálatban elemeztünk egy olyan scenáriót, ahol a metasztatikus rák hasznossági értékét 0,62-nek állítottuk be, ami az egyéb irodalomban megadott hasznosság középértéke. A gasztrointesztinális és az urogenitális mellékhatások hasznosságcsökkentő értékét az alacsony kockázatú tünetmentes állapot (0,84) és a toxicitásos állapot (GU: 0,83, GI: 0,71) különbségével határoztuk meg. A modellben figyelembe vett hasznossági értékeket a 14. táblázat összegzi.

6.2.7. Erőforrás-felhasználás és költségek

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a sugárterápiás beavatkozást a HBCs finanszírozás keretében téríti a szolgáltatók számára. Magyarországon jelenleg nem különül el a 3DCRT és az IMRT finanszírozási kódja, így annak térítési díja sem. A költséghatékonysági elemzésben ezért a mikroköltség-számítás eredményét használtuk fel a sugárterápiás kezelés költségének meghatározására. Ezzel tulajdonképpen szimuláltuk azt a helyzetet, ha a finanszírozó a HBCs súlyszámértékét és alapdíját a különböző kezelési technikák valós költsége alapján határozná meg. Az érzékenységvizsgálat egyik scenáriójában a kórházi önköltség helyett a jelenleg hatályos térítési díjat vettük figyelembe.

A korábbi fejezetben (4. fejezet) bemutatottaknak megfelelően a különböző eljárásokra vonatkozóan a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában működő Onkoterápiás Intézet adatait vettük alapul az önköltség-számítás elvégzéséhez.

A költségeket egy frakcióra vetítve fejeztük ki, majd a frakciók számával szorozva határoztuk meg a terápiás technika költségét. A sugárterápia költségét a Markov-modell első ciklusában vettük figyelembe.

A tőkeköltségek megtérítése nem képezi a HBCs finanszírozás részét, így szűken értelmezve finanszírozói szempontból ez nem releváns. Az eszközök és a szükséges szoftverek beszerzését és pótlását ugyanakkor az állam biztosítja más finanszírozási csatornán keresztül. A teljes önköltség meghatározásához ezért ezeket a tételeket is figyelembe kell venni, még akkor is, ha a HBCs csak a működési költségeket finanszírozza. A modellben ezért a költséghasznosságot a tőkeköltség figyelembevételével és anélkül is vizsgáltuk.

A sugárterápiát követő egészségi állapotokban a 3DCRT és az IMRT vonatkozásában nem tettünk különbséget az adott időszakra (egy ciklusra) vonatkozó költségekben, így eltérés csak az adott egészségi állapotban töltött időtartam függvényében alakulhatott ki.

A sugárterápia utánkövetése során évente végzett vizsgálatokat a prosztatarák finanszírozási protokollja [22] és a szakmai irányelv [117] alapján határoztuk meg.

Biokémiai progressziót követően a betegek hormonterápiát kapnak. A modellben a hazai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott LHRH agonista (leuprorelin hatóanyagú Eligard 22,5 mg) 3 havi árával, illetve a szükséges diagnosztikai vizsgálatok igénybevételével számoltunk (PSA és rektális digitális vizsgálat). A hormonrefrakter metasztatikus prosztatarák kezelésénél a docetaxel kezeléséhez kapcsolódó releváns HBCs súlyszámértékét vettük figyelembe 10 cikluson keresztül, majd ezt követően 1 évig zoledronsav hatóanyaggal folytatott palliatív terápia költségével számoltunk. Modellünkben az új generációs gyógyszerek (enzalutamid, abirateron, cabazitaxel) hatásosságát [118] és költségét nem vettük figyelembe, mivel ezek alkalmazása még nem tekinthető rutinszerűnek a hazai gyakorlatban. A terminális állapotban becsült átlagos kezelési költséggel számoltunk (egy havi kórházi ápolás krónikus napidíjjal számított költsége).

A modellben nem vettük figyelembe a sugárkezelés előtti, a prosztataráksejtek érzékenyítését elősegítő hormonkezelés költségét [119], mivel azzal a feltételezéssel éltünk, hogy ennek költsége a választott terápiás módszertől függetlenül felmerül, így nem jelentkezik olyan költségkülönbség, ami a modell eredményét befolyásolná. A sejtérzékenyítő módszerekkel kapcsolatos kutatások [120, 121] ugyanakkor felvethetik annak igényét, hogy a besugárzás hatásosságának meghatározásakor és így az átmeneti valószínűség becslésekor későbbi elemzésekben ez a tényező is figyelembevételre kerüljön.

A sugárkezelés mellékhatásainak kezelésére nincs a szakmai irányelvekben vagy a finanszírozási protokollban kidolgozott klinikai ajánlás, így a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában kezelt betegek retrospektív adatainak elemzése, valamint urológus, illetve belgyógyász szakorvosokkal folytatott konzultációk alapján határoztuk meg a mellékhatások kezelésének gyakorlatát és költségét. A mérsékelt és súlyos ($\text{grade} \geq 2$) gasztrointesztinális és urogenitális mellékhatások kezelésénél a modellben járóbeteg-ellátási költségeket, illetve gyógyszerköltségeket vettünk figyelembe. A súlyos ($\text{grade} \geq 3$) mellékhatások kialakulásánál továbbá azzal a feltételezéssel éltünk, hogy a betegek aktív kórházi kezelésre is szorulnak (15. táblázat).

A vizsgálatok és beavatkozások egységárát a hatályos OEP finanszírozási tételek németpont értéke és finanszírozási alapidíjának szorzata alapján határoztuk meg. A modellben figyelembe vett gyógyszerek árát 100%-ban téríti a biztosító, így a gyógyszerköltség meghatározásához az OEP 2015. január 1-jével érvényes publikus gyógyszerértéktárában (www.oep.hu/pupha) meghatározott ártámogatás összegét vettük figyelembe.

15. táblázat: A sugárterápiát követő kezelések egység költsége és becsült éves átlagos felmerülése

Kezelések	Költség (forint)	Éves igénybevétel
Sugárterápiát követő monitoring	2 600	4
Mellékhatások kezelése		
Mérsékelt rektális tünetek kezelése (Gr=2)		
járóbeteg-kezelés	1 125	3
gyógyszeres kezelés (sulfasalazin)	2784	12
Súlyos rektális tünetek kezelése (Gr=3)		
fekvőbeteg-ellátás (rektális vérzés)	199 940	1
Mérsékelt húgyúti tünetek (Gr=2)		
járóbeteg-kezelés	1 125	3
gyógyszeres kezelés (gyulladáscsökkentő)	4 350	12
Súlyos húgyúti tünetek (Gr=3)		
fekvőbeteg-ellátás (transurethralis műtét)	136 137	1
Hormonterápia		
LHRH agonista	82 999	4
PSA teszt	1 475	4
tesztoszteron teszt	1 341	4
járóbeteg-kezelés	1 125	4
csontszcintigráfia	7 500	1
Kemoterápia		
kemoterápia költsége (docetaxel)	349 500	10
palliatív terápia (zoledronsav)	27 296	12
PSA teszt	1475	4
Életvégi költségek (utolsó hónap)	168 000	1

Forrás: saját szerkesztés

6.2.8. Érzékenységvizsgálat

Egyváltozós érzékenységvizsgálatot végeztünk a modellben alkalmazott bizonytalan paraméterekre vonatkozóan, valamint elemeztük a változtatás hatását a költségekre és a QALY-ra. A vizsgált paraméterek értékeit meghatározott, paluzibilis tartományon belül módosítottuk. Különböző scenáriókat vizsgáltunk az alacsony, közepes és magas kockázati csoportú betegek vonatkozásában annak érdekében, hogy a kockázati alcsoportonként is meg tudjuk vizsgálni az ICER értékének érzékenységét a PSA relapszus valószínűségének változására.

Probabilisztikus érzékenységvizsgálatot is végeztünk a modell minden lényeges paraméterének figyelembevételével. A modell valószínűségi értékeinél béta eloszlást vettünk figyelembe. A sugárterápiát követő progressziómentes túlélés valószínűségének alfa és béta értékét a hivatkozott szakirodalom [122] által megadott 95%-os konfidencia intervallum alapján számoltuk ki. A többi valószínűségi paraméternél nem állt rendelkezésre intervallumra vagy szórásra vonatkozó adat, ezért +/-20%-os sávot figyelembe véve határoztuk meg a béta eloszlás szórását (ami a kiinduló érték 10,2%-a). A hasznosság és a költségek probabilisztikus értékeinek meghatározásához gamma eloszlást alkalmaztunk, szintén +/- 20%-os intervallum alapján határozva meg a szórást és az alfa-béta értékeket.

A modellben alkalmazott eloszlási függvényeket Briggs könyve [122] alapján határoztuk meg. A modell paraméterei véletlen-szám generátort alkalmazva és az eloszlási függvényeket figyelembe véve vesznek fel különböző értékeket. A modellt 1 000 alkalommal futtattuk le a különböző értékekkel, feltételezve, hogy az így kapott adatokból már a modellben szereplő összes paraméter bizonytalanságával kapcsolatban megfelelő elemzést lehet végezni.

6.3. Eredmény

IMRT esetén a besugárzás költsége ugyan magasabb (948 ezer forint), a 3DCRT-vel összevetve (651 ezer forint), ugyanakkor a hosszabb tünetmentes állapot miatt kevesebb beteg szorul hormon- és kemoterápiára, ami jelentős megtakarítást jelenet. A mellékhatások kezelése és a halálozás egyszeri költségében nincs érdemi eltérés. Az IMRT diszkontált költsége 102 ezer forinttal alacsonyabb a 3DCRT-hez képest. Az IMRT ugyanakkor hatásosabb is, 0,203 évvel több életminőséggel korrigált életévet biztosít a 3DCRT-hez képest. Ezt figyelembe véve az IMRT – 3DCRT relációjában az inkrementális költséghatékonysági ráta negatív (-502 ezer forint), így az IMRT domináns kezelési alternatívának tekinthető.

A HF-IMRT esetében a besugárzás költsége alacsonyabb a kevesebb frakció miatt, illetve a hormon- és kemoterápia esetén itt is jelentős megtakarítás jelentkezik a 3DCRT-hez képest. A mellékhatások kezelése és a halálozás egyszeri költségében itt sincs érdemi eltérés. A HF-IMRT diszkontált összköltsége 353 ezer forinttal alacsonyabb a 3DCRT-hez képest. A HF-IMRT alkalmazása esetén az IMRT-vel közel azonos QALY elérhető el, ami 0,204 évvel több életminőséggel korrigált életévet biztosít a 3DCRT-hez képest. A HF-IMRT vs. 3DCRT vonatkozásában az inkrementális költséghatékonysági ráta még kedvezőbb értéket mutat (-1 millió.730 ezer forint), így a HF-IMRT is domináns stratégiának tekinthető. A kiinduló feltételezésekre épülő paraméterekkel lefuttatott modell eredményét a 16. táblázat foglalja össze.

16. táblázat: A modell kiinduló paramétereivel számított eredmény

	3DCRT	IMRT	HF-IMRT	Eltérés IMRT - 3DCRT	Eltérés HF-IMRT - 3DCRT
Sugárkezelés költsége	651 424	948 253	694 329	296 829	42 905
Sugarterápiát követő monitoring költsége	70 461	80 217	80 217	9 756	9 756
Mellékhatások kezelésének költsége	22 364	19 361	22 732	-3 003	367
Hormonterápia költsége	766 076	473 421	473 421	-292 655	-292 655
Kemoterápia költsége	552 777	335 585	335 585	-217 192	-217 192
Életvégi költségek	39 897	34 251	34 251	-5 646	-5 646
Összes költség	2 102 999	1 891 089	1 640 535	-211 910	-462 464
Diszkontált összköltség	2 212 488	2 110 737	1 859 923	-101 751	-352 565
Diszkontált QALY	5,753	5,956	5,957	0,203	0,204
ICER				-501 820	-1 730 266
				domináns	domináns

Forrás: saját szerkesztés a Markov-modell eredménye alapján

6.4. Érzékenységvizsgálat

Az érzékenységelemzéssel azt vizsgáltuk, hogy egyes lényeges paramétereinek módosítása mennyiben befolyásolja az eredményt. Az egyes változatok eredményeit a 17. táblázatban foglaltuk össze.

Az elemzés alapján megállapítható, hogy a korra nem érzékeny a modell. A vizsgált populáció korának 70 évről 65 évre csökkentése minimálisan módosítja csak az eredményt, aminek hátterében az áll, hogy az 5 évvel fiatalabb korhoz tartozó magasabb életminőség és alacsonyabb halálozási valószínűség a terápiás alternatívák egymáshoz viszonyított hasznosságát és költségét elhanyagolható mértékben befolyásolja. A tőkeköltségek figyelmen kívül hagyása ugyanakkor tovább javítja az új technikák költséghatékonyságát, mivel így nincs figyelembe véve a magasabb bekerülési érték. A modell kiinduló értéke a magas sugárdózisú IMRT hatásossága vonatkozásában egy intézményben (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) folytatott klinikai vizsgálat eredményeire épült, ezért további scenáriókban más rákgyógyító központok (MD Anderson Cancer Center [103] és Mayo Clinic Scottsdale [78]) klinikai vizsgálatának adatai alapján is lefuttattuk a modellt. Az ICER ezekben az esetekben is negatív volt mindkét terápiás modalitás (IMRT és HF-IMRT) esetében.

A kockázati csoportonkénti vizsgálat eredményeként megállapítható, hogy minden alcsoportban költséghatékony a két új technika. A képet ugyanakkor árnyalja, ha az új technikák vonatkozásában 10%-kal csökkentjük a 10 éves progressziómentes túlélés valószínűségét (például az IMRT vagy HF-IMRT használatának korlátozott tapasztalata miatt), mérsékelve ezzel a tumor-kontrollban megjelenő hatás különbségét. Ebben az esetben az alacsony kockázati kategóriában lévő betegek vonatkozásában az IMRT már nem lenne költséghatékony a figyelembe vett küszöbérték (6,18 millió forint) mellett, a HF-IMRT azonban igen. A kemoterápiában részesülő betegek túlélési valószínűségére vonatkozó adat bizonytalansága miatt vizsgáltuk a modellparaméter mindkét irányú eltérítését (50% helyett 30% ill. 70%), ami ugyan változtatta az ICER értékét, de nem befolyásolta a levonható következtetést.

Vizsgáltuk továbbá, hogy mennyire befolyásolta az ICER-t a mellékhatások kialakulásának valószínűségére vonatkozó feltételezés, ezért azonos valószínűségi rátákkal is modelleztük az eredményt. Arra megállapításra jutottunk, hogy a valószínűségek változtatásának csekély hatása van a modell eredményére, ami arra vezethető vissza, hogy a költségesebb kórházi ellátást igénylő, súlyosabb mellékhatások kialakulásának valószínűsége az irodalmi adatok

alapján nagyon alacsony [78, 83–85], míg a nagyobb valószínűséggel kialakuló mérsékelt mellékhatások ambuláns módon viszonylag alacsony költséggel is elláthatók.

A modellben a hormonterápia és az urogenitális mellékhatások csekély hasznosságcsökkentő értékkel kerültek figyelembe vételre. Egyes irodalmak ennél kedvezőtlenebb értékeket adtak meg, így vizsgáltuk ezek hatását is az eredményre. A hormonteárpíának a QALY különbségre jelentősebb hatása volt, ugyanakkor az ICER-t nem változtatta érdemben, míg az urogenitális mellékhatás hasznossága minimális hatást mutat az eredményre vonatkozóan.

Az IMRT és HF-IMRT kezelési költsége egy intézmény adatára épül, ezért különösen indokolt vizsgálni, hogy milyen hatással jár, ha a kezelés költsége jelentősen meghaladja a modellben figyelembe vett értéket. Ennek oka lehet, ha például a kezelés időtartama hosszabb (pl. nincs Rapidarc), vagy az eszköz bekerülési értéke magasabb, vagy a személyzet költsége jóval magasabb. Az érzékenységelemzésben ezért 50%-kal megemeltük mindkét új terápiás eljárás költségét. A relatíve magas, de indokolható költségemelés mellett mindkét terápiás eljárás (IMRT és HF-IMRT) a költséghatékony sávban maradt. Egy további scenárióban a sugárkezelés valós költsége helyett az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által alkalmazott térítési díjakat vettük figyelembe, ami a normál frakcionálású 3DCRT és IMRT esetében azonos (1 millió 86 ezer forint), ugyanakkor hipofrakcionálási séma alkalmazása esetén alacsonyabb (814.ezer forint). Az új technikák alkalmazása ebben az esetben is költséghatékornak minősült.

17. táblázat: Érzékenységvizsgálat eredménye

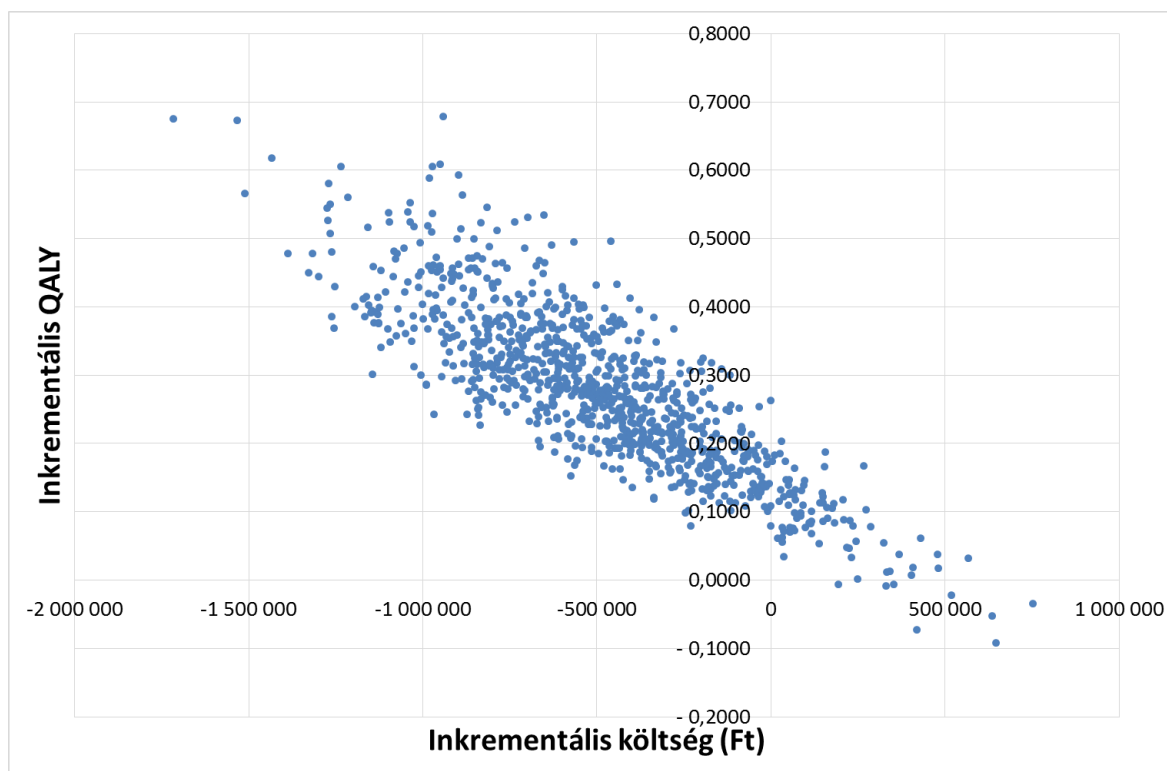
Szcenárió	Paraméter	Alapeset értéke	Módosított érték	Megjegyzés	3DCRT vs. IMRT				3DCRT vs. HF-IMRT			
					Δköltség	ΔQALY	ICER	Konklúzió	Δköltség	ΔQALY	ICER	Konklúzió
0	-	-	-	base case	-178 429	0,203	-879 985	dom.	-434 361	0,204	-2 131 695	dom.
1	Kor	70	65		-188 756	0,208	-908 355	dom.	-444 685	0,209	-2 129 646	dom.
2	Tőkeköltség figyelembevétel	Igen	Nem		-308 154	0,203	-1 519 766	dom.	-498 486	0,204	-2 446 399	dom.
3	Alacsony kockázatú betegek %	22%	100%	csak alacsony kockázatú	-18 524	0,155	-119 874	dom.	-274 456	0,156	-1 764 610	dom.
4	Közepes kockázatú betegek %	42%	100%	csak közepes kockázatú	-221 119	0,241	-919 319	dom.	-477 051	0,242	-1 975 163	dom.
5	Magas kockázatú betegek%	36%	100%	csak magas kockázatú	-205 265	0,180	-1 138 827	dom.	-461 197	0,181	-2 544 686	dom.
6	3DCRT 10 éves PFS	L	70%	MD Anderson Cancer Center Kuban, D. A., et al. (2011)	-185 040	0,257	-720 000	dom.	-428 400	0,258	-1 660 465	dom.
		I	57%									
		H	41%									
	IMRT 10 éves PFS	L	84%									
		I	76%									
		H	55%									
7	3DCRT 5 éves PFS	L	90%	Mayo Clinic Scottsdale Vora, S. A., et al. (2007)	-338 761	0,333	-1 017 300	dom.	-582 000	0,334	-1 742 515	dom.
		I	74%									
		H	58%									
	IMRT 5 éves PFS	L	98%									
		I	88%									
		H	69%									
8	Alacsony kockázatú betegek %		22%	100%								
	10 éves PFS alacsony kockázatú betegeknél	3D	70%	70%	211 869	0,033	6 439 194	nem költség-hatékony	-44 063	0,034	-1 299 661	cost-effective
		IM	84%	76%								
		HF	84%	76%								
	Közepes kockázatú betegek %		42%	100%								
9	10 éves PFS közepes kockázatú betegeknél	3D	57%	57%	39 690	0,114	348 828	költség-hatékony	-216 241	0,115	-1 883 941	dom.
		IM	76%	68%								
		HF	76%	68%								

Szcenário	Paraméter	Alapeset értéke	Módosított érték	Megjegyzés	3DCRT vs. IMRT				3DCRT vs. HF-IMRT			
10	Magas kockázatú betegek%	36%	100%	csak magas kockázatúak kisebb PFS 90% kisebb PFS 90%	11 703	0,099	118 013	költség- hatékony	-244 228	0,100	-2 438 294	dom.
	3D	41%	41%									
	IM	55%	50%									
	10 éves PFS magas kockázatú betegeknél	HF	55%	50%								
11	PCa-specifikus halálozás valószínűsége hormonrefrakter állapotban	50%	70%		-118 393	0,154	-768 831	dom.	-374 325	0,155	-2 415 161	dom.
	PCa-specifikus halálozás valószínűsége hormonrefrakter állapotban	50%	30%		-252 116	0,141	-1 790 394	dom.	-508 048	0,142	-3 582 449	dom.
13	<i>akut GU ≥Gr2</i>	3D	22%	22%	-178 990	0,203	-882,209	dom.	-434 659	0,204	-2 132 465	dom.
		IM	37%	22%								
		HF	30%	22%								
14	<i>késői GI ≥Gr2</i>	3D	13%	13%	-172 187	0,177	-971 460	dom.	-428 105	0,177	-2 416 979	dom.
		IM	5%	13%								
		HF	4.4%	13%								
15	<i>késői GU ≥Gr2</i>	3D	12%	12%	-181 261	0,203	-892 129	dom.	-440 479	0,205	-2 151 913	dom.
		IM	20%	12%								
		HF	28%	12%								
16	metasztatikus rák állapotának hasznossága	0.25	0.62		-178 429	0,175	-1 019 026	dom.	-434 361	0,176	-2 466 601	dom.
17	GU hasznosságcsökkentő értéke	0.01	0.13		-178 429	0,196	-909 013	dom.	-434 361	0,193	-2 251 160	dom.
18	IMRT kezelési költség (forint)	932,515	1,398,772	alapeset 150%-a	331 444	0,203	1 634 632	költség- hatékony	-54 009	0,204	-265 057	dom.
	HF-IMRT kezelési költség (forint)	691,649	1,037,474									
19	3DCRT kezelési költség (forint)	619,135	1,085,640	OEP- finanszírozás értékével számolva az önköltséget	-414 852	0,203	-2 045 985	dom.	-683 151	0,204	-3 352 672	dom.
	IMRT kezelési költség (forint)	932,515	1,085,640									
	HF-IMRT kezelési költség (forint)	691,649	814,230									

Forrás: saját szerkesztés

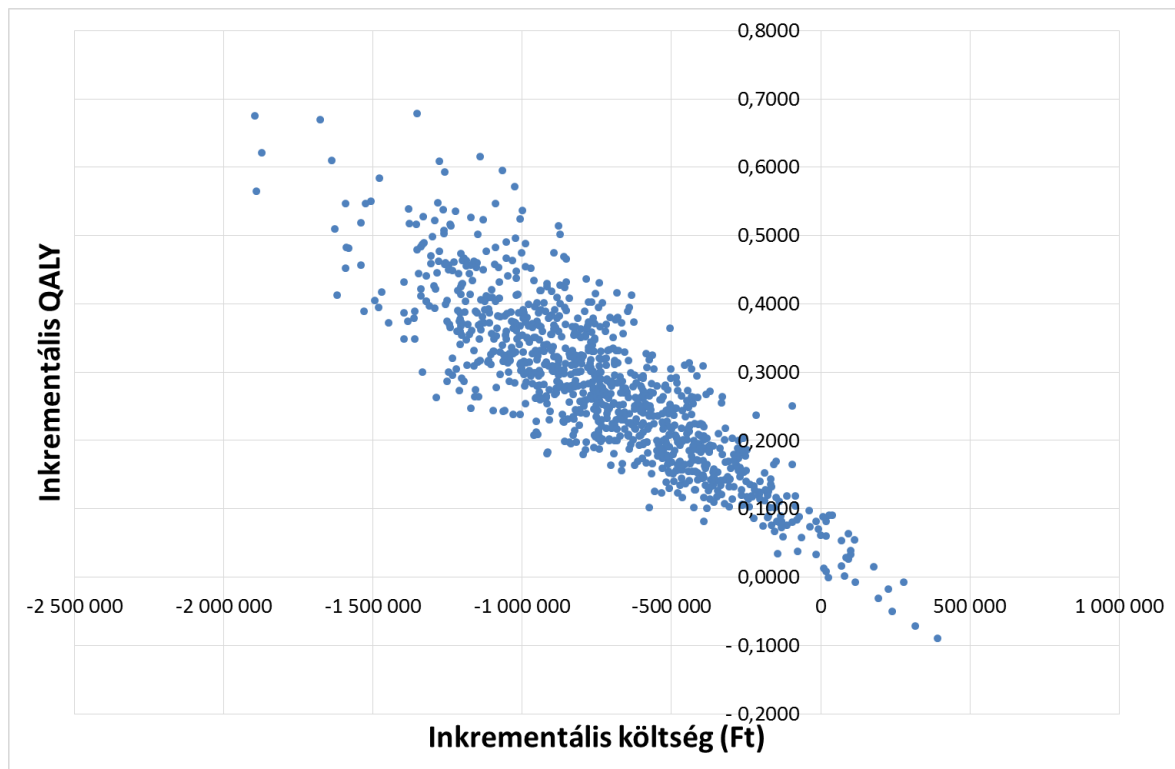
A probabilisztikus érzékenységvizsgálat eredményét a 19. ábra és a 20. ábra mutatja. A pontfelhő diagram minden pontja az 1000 lefuttatott szimuláció egy-egy eredményét ábrázolja. Az elemzés adatai alapján megállapítható, hogy az IMRT a modellszenáriók 92%-ában domináns, míg 99%-ában költséghatékony, míg a HF-IMRT 99% feletti valószínűséggel domináns és költséghatékony.

19. ábra: Költséghatékonysági pontfelhő diagram, IMRT versus 3DCRT



Forrás: saját szerkesztés, Markov-modell eredményei alapján, MS Excel használatával

20. ábra: Költséghatékonysági pontfelhő diagram, HF-IMRT versus 3DCRT



Forrás: saját szerkesztés, Markov-modell eredményei alapján, MS Excel használatával

6.5. Megbeszélés

Az elemzés alapján megállapítottuk, hogy az IMRT kezelési költsége magasabb, mint a 3DCRT-é, ami elsődlegesen a sugárkezelés kivitelezésének hosszabb időtartamából, illetve a szoftverek, az eszköz és a kapcsolódó képalkotó diagnosztikai rendszer magasabb költségéből fakad. Ezt a többletköltséget ugyanakkor kompenzálja, hogy kevesebb beteg szorul hormon- és kemoterápiára, ami jelentős gyógyszerköltség-csökkenést eredményez. A hipofrakcionált sugárterápia egy frakcióra jutó költsége még az IMRT-nél is magasabb (27,7 ezer forint vs. 23,9 ezer forint), mivel a magas dózisleadás miatt az IGRT alkalmazása fokozottan szükséges, ami valamivel kinyújtja a kezelés időtartamát (14,5 perc helyett 16,2 perc). A hipofrakcionált terápia vonatkozásában mérsékelt hipofrakcionálással számoltunk (35-40 helyett 25 frakció). Az alacsonyabb kezelési szám következtében a magasabb egységköltség ellenére a besugárzás teljes költsége közel azonos a 3DCRT-vel. A hipofrakcionálás segítségével tehát a hagyományos sugárterápiával azonos költségek mellett biztosítható a hatásosabb terápia, ami az IMRT-hez hasonlóan a gyógyszerkiadásokban jelentős megtakarítást eredményez. A költség-haszon elemzésben kevéssé számszerűsíthető, de további hasznót jelent, hogy az

alacsonyabb kezelési szám kapacitást szabadít fel, ami mintegy 10%-kal növeli az ellátható betegek számát, javítva ezzel az ellátáshoz valós hozzáférés esélyeit.

A sugárterápiás technológia fejlődésének eredményeként a sztereotaxiás besugárzási technikával extrém hipofrakcionálás is megvalósítható (5 frakcióval) viszonylag alacsony sugártoxicitás mellett, kedvező tumorkontrollt biztosítva. A sztereotaxiás besugárzás a prosztatarák kezelésében azonban egyelőre csak klinikai vizsgálati keretek között érhető el Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban is. Nemrég jelent meg a szakirodalomban több olyan költséghatékonysági elemzés is, ami az SBRT-t veti össze az IMRT-vel. Az SBRT-t és IMRT összevető klinikai vizsgálat eredményét azonban még nem közölték, így mi az elemzésünkben ezt még nem tekintettük vizsgálendő alternatívának. A szakirodalomban kevés klinikai adat áll rendelkezésre az IMRT és a 3DCRT technika hatásosságának összevetéséről is. Egyetlen olyan randomizált kontrollált vizsgálatot sem folytattak le, ami a két technika hatásosságát hasonlította volna össze. Ennek az áll a hátterében, hogy a fejlett országokban (Egyesült Államok, Egyesült Királyság, Kanada) az IMRT technika már olyan mértékben elterjedt és alkalmazása napi gyakorlat részévé vált, hogy RCT lefolytatására utólag már aligha lenne esély.

A két technika költséghatékonyságának összevetésével kapcsolatban eddig megjelent elemzések különböző feltételezésekből indultak ki a hatásosságot és a mellékhatás kockázatát illetően. Konski [123] az IMRT vonatkozásában kedvezőbb DFS (disease-free survival) és mellékhatás adatokkal számolt magas sugárdózist figyelembe véve (IMRT: 81 Gy, 3DCRT: 78 Gy), így modelljében, a jelentős többletköltsége ellenére, az IMRT költséghatékonyságabbnak bizonyult a 3DCRT-hez képest. Az ICER értéke 40 101 USD/QALY.

Hummel [69] az IMRT költséghatékonyságát illetően bizonytalanabb eredményre jutott. Elemzésében megállapította, hogy azonos dóziserősség mellett az IMRT csak akkor költséghatékonyságabbnak a 3DCRT-nél, ha a mérsékelt és súlyos késői gasztrointesztinális mellékhatás 15%-kal csökken. Hummel [69] összesen négy scenáriót vizsgált, melyek közül az IMRT abban a 2 esetben bizonyult egyértelműen költséghatékonyságabbnak, amikor olyan vizsgálati eredményeket vett alapul – hasonlóan a jelen elemzésben alkalmazott megközelítéshez –, ahol az IMRT-ágon kezelt betegek magasabb sugárdózist kaptak (3. scenárió: 78 Gy vs. BED 81 Gy; 4. scenárió: 68.4 Gy vs. 75.6 Gy). Az ICER a 3. scenárió esetében 5 295 GBP/QALY volt, míg a 4. modellben az ICER negatív értéket mutatott.

Yong [72] elemzésében abból a feltételezésből indult ki, hogy azonos dóziserősség mellett az IMRT esetében kevesebbszer alakul ki gasztrointesztinális mellékhatás, amivel jelentős kezelési költség takarítható meg, így az IMRT költséghatékonyabbnak bizonyult. Az ICER értéke 26 786 CAD/QALY volt. Az eredmény azonban nagyon érzékeny volt a sugárterápiás technikák költségkülönbségére. Yong [72] szintén vizsgálta azt a scenáriót, ahol a 3DCRT-hez képest (68.4 Gy) az IMRT-vel magasabb dózis (75.6 Gy) kerül leadásra. Ennek eredménye azt mutatta, hogy az IMRT a domináns alternatíva.

Magyarországon az IMRT-technika még nem terjedt el. A prosztatadaganat kezelésében a 3DCRT-vel végzett besugárzás dóziserrősege a mellékhatások kockázata miatt nem éri el a nemzetközi ajánlásokban (pl. [56]) javasolt értékeket (≥ 74 Gy). A magasabb dózis leadására az IMRT és IGRT adhat lehetőséget, ezért elemzésünkben azt vizsgáltuk, hogy a mellékhatások kialakulási kockázatának elvárt alacsony szintje mellett megéri-e az IMRT-technikát alkalmazni a magasabb dózis leadása és ezzel a progressziómentes időszak kinyújtása érdekében. Jelen értekezésben az előzőekben vázolt megközelítéssel összhangban azt a scenáriót vizsgáltuk, ahol bármelyik terápiás technika (3DCRT, IMRT és HF-IMRT) alkalmazásával a mellékhatás kialakulásának valószínűsége alacsony. Ez a feltétel az IMRT és HF-IMRT technikával dóziseszkaláció mellett is biztosítható, amivel kedvezőbb tumorkontroll érhető el.

Elemzésünk eredménye a hazai költségviszonyokat alapul véve Hummel [69] és Yong [72] azon scenárióihhoz hasonló eredményt mutat, ahol az IMRT vonatkozásában magasabb dóziserősséggel számoltak. A korábbi költséghatékonysági elemzések és jelen értekezés eredményeinek összevetését a 18. táblázat tartalmazza.

A korábban megjelent tanulmányokhoz képest a jelen értekezés a következő területeken tartalmaz újdonságot, kiegészítést az IMRT költséghatékonysági elemzésében:

1. Kockázati csoportonkénti bontásban vizsgáltuk a költségek és a hatásosság viszonyát, amivel árnyaltabb következtetést tudunk levonni, és megállapítottuk, hogy az alacsony kockázati csoportba sorolt betegek esetében kevésbé költséghatékony a korszerű technika alkalmazása, mint közepes és magas kockázatú betegek esetén.
2. Elsőként vizsgáltuk a mérsékelt hipofrakcionált sugárterápia költséghatékonyságát, aminek alapjául a közelmúltban megjelent 5 éves PFS és mellékhatás adatokat vettük már alapul.

3. Az Egyesült Államokban, az Egyesült Királyságban vagy Kanadában megjelent közlemények a sugárterápia költségét tekintve nem jelenthettek megfelelő kiindulási alapot, mivel a magyar egészségügyi ellátórendszerben jelentősen eltérő költség szerkezet és költség szintje jellemző. A megalapozott számítás érdekében ezért a valós önköltségből indultunk ki, amit mikro-költség számítási módszerrel határoztunk meg.

A hipofrakcionálás hatásosságával kapcsolatban a közelmúltban publikált adatok ígéretesek, ugyanakkor még nem áll rendelkezésre elégséges komparatív klinikai vizsgálati adat a progressziómentes túlélésről és a sugárkezelés mellékhatásáról, ezért további vizsgálatok szükségesek az adatok alátámasztására. Az elemzés további korlátját képezi, hogy a kezelés költségét egy intézmény adata alapján határoztuk meg. A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központja ugyanakkor az ország egyik legnagyobb betegforgalmú onkológiai központja, így adatai reprezentatívnak tekinthetők. Meg kell tovább jegyezni, hogy az értekezésben bemutatott elemzés a következő koncepcióra épült: a magasabb sugárdózis kiszolgáltatása biztonságosan csak IMRT-vel lehetséges és 3DCRT-vel nem. Vagyis a kedvezőbb tumorkontroll ebben az elemzésben nem explicit módon a terápiás technikához (IMRT-hez) kapcsolódik, hanem a magasabb sugárdózis leadásához, ami azonban csak IMRT-vel biztosítható fejlett képalkotó diagnosztikai támogatás mellett (IGRT).

18. táblázat: Más költséghatékonysági elemzések eredményeivel való összehasonlítás

Elemzés	3DCRT költség	IMRT költség	3DCRT QALY	IMRT QALY	ICER	Pénznem	Év	Időhorizont, betegek kora	Diszkontráta	PFS-re vonatkozó feltételezés	Toxicity vonatkozó feltételezés
Konski et al. (2006), alapeset	21 865	47 931	5,620	6,270	40 101	USD	2004	NA, 70 év	3%	IMRT jobb PFS, jobb hasznosság	3D magasabb tx
Hummel et al. (2012), szcenárió 1.	5 184	6 173	6,792	6,802	104 066	GBP	2010	élethosszig, 70 év	3,50%	egyező PFS	3D magasabb tx
Hummel et al. (2012), szcenárió 2.	4 214	4 946	7,046	7,070	31 162	GBP	2010	élethosszig, 70 év	3,50%	egyező PFS	egyező tx
Hummel et al. (2012), szcenárió 3.	4 486	4 946	6,983	7,070	5 295	GBP	2010	élethosszig, 70 év	3,50%	IMRT jobb PFS	egyező tx
Hummel et al. (2012), szcenárió 4.	7 489	5 687	6,402	7,015	IMRT domináns	GBP	2010	élethosszig, 70 év	3,50%	IMRT jobb PFS	IM magasabb tx
Yong et al. (2012), alap eset	80 291	80 907	6,062	6,085	26 768	CAD	2009	élethosszig, 70 év	5,00%	egyező PFS	3D magasabb tx
jelen elemzés (2015), IMRT	7 160	6 831	5,753	5,956	IMRT domináns	EUR	2015	10 év, 70 év	3,70%	IMRT jobb PFS	IM magasabb tx
jelen elemzés (2015), HF-IMRT	7 160	6 019	5,753	5,957	HF-IMRT domináns	EUR	2015	10 év, 70 év	3,70%	IMRT jobb PFS	IM magasabb tx

Forrás: saját szerkesztés

*Jelen kimutatásban az elemzés adatai euróban kerültek bemutatásra a könnyebb összehasonlíthatóság érdekében (1 EUR = 309 HUF)

Jelen elemzés korábbi közleményekhez hasonlóan megmutatta, hogy az IMRT alkalmazása költséghatékony a 3DCRT-vel szemben a szervre lokalizált prosztatarák kezelésében. Az alacsony kockázati csoportba sorolt betegek esetében a költséghatékonyagra vonatkozó elemzés ugyanakkor bizonytalanabb eredményt mutat. A mérsékelt hipofrakcionálás az alacsonyabb kezelésszám miatt jelentős költségcsökkentő hatással bír, miközben biztonságos és legalább annyira hatásos, mint a normál frakcionálású IMRT. Ennek feltétele azonban a fejlett képképző és pozicionáló rendszer megléte. A hipofrakcionált sugárterápia ezért gazdasági szempontból vonzó alternatívát jelent akár a 3DCRT, akár a normál frakcionálású IMRT-vel szemben. Jelen tanulmányunkban a korábbiaktól eltérő költség szerkezetű és költség szintű környezetben vizsgáltuk meg a terápiás eszközök költséghatékonyaságát, és megállapítottuk, hogy az IMRT nemcsak költséghatékony, hanem annak hipofrakcionált alkalmazása jelentős költségmegtakarítást jelenthet az egészségügyi rendszerben, javíthatja az ellátáshoz való hozzáférést és a betegek életminőségét is.

7. ÉRTEKEZÉS MEGÁLLAPÍTÁSAINAK ÖSSZEGZÉSE

7.1. Összefoglalás

Értekezésünkben egy kórházi technológiát, a prosztatarákos betegek sugárterápiás kezelését, értékeltünk egészség-gazdaságtani módszerekkel. Dolgozatunkban azt kívántuk megválaszolni, hogy érdemes-e ma Magyarországon a korszerű sugárterápiás technikák alkalmazását finanszírozni a lokalizált prosztatarákos betegek kezelésére. Ehhez a normál és hipofrakcionált magas dózisú intenzitásmodulált sugárterápia költséghasznosságát hasonlítottuk össze a jelenlegi gyakorlatban elterjedt háromdimenziós konformális sugárterápiával költséghasznosságával.

A korszerű besugárzási módszerek **hatásosságának és mellékhatásainak** elemzése alapján megállapítottuk, hogy lokalizált prosztata-daganat esetében a normál és hipofrakcionált emelt dózisú besugárzási protokoll egyaránt kedvező hatású a tumorkontroll tekintetében, miközben a súlyosabb, kórházi kezelést igénylő mellékhatások csak ritkán jelentkeznek. A súlyos mellékhatások aránya nem tér el a Magyarországon jelenleg standard módszerként alkalmazott háromdimenziós konformális besugárzás esetén jelentkező mellékhatások kialakulásának valószínűségétől. A mérsékelt urogenitális mellékhatások ugyanakkor nagyobb arányban alakulhatnak ki, ami különösen a hipofrakcionált protokoll alkalmazása esetén fokozottan szükségessé teszi a képvezérelt besugárzási módszerek igénybevételét. A korszerű sugárterápiás módszerek tehát biztonságosan alkalmazhatóak és kedvezőbb eredményt mutatnak a daganat kiújulásának kockázata szempontjából.

Az új, innovatív technológia alkalmazása általában magasabb költséggel jár, ezért egy hazai sugárterápiás centrum adatai alapján megvizsgáltuk, hogy mennyibe kerül hazai viszonyok között a korszerű technika (IMRT és HF-IMRT) alkalmazása a hagyományosnak tekinthető beavatkozási módszerhez képest (3DCRT). **Költségelemzésünkben** megállapítottuk, hogy az IMRT alkalmazása másfélszer annyiba kerül, mint a 3DCRT használata (933 ezer forint vs. 619 ezer forint). Az IMRT magasabb kezelési költsége elsődlegesen a sugárkezelés kivitelezésének hosszabb időtartamából, illetve a szoftverek, az eszköz és a kapcsolódó képalkotó diagnosztikai rendszer magasabb költségéből fakad. A még korszerűbb HF-IMRT alkalmazása kisebb mértékben, 12%-kal haladja meg a 3DCRT költségét (692 ezer forint vs. 619 ezer forint).

A korszerű technológia alkalmazása, tehát az előzetes várakozásunkkal összhangban drágább a jelenleg elterjedt módszer költségénél, ugyanakkor a hipofrakcionált technika esetében ez az eltérés kevésbé jelentős. A jelenleg hatályos finanszírozási díj összegét vizsgálva azt találtuk, hogy az IMRT és a 3DCRT finanszírozásában jelenleg nincs eltérés (mindkét esetben 1 millió 86 ezer forint), ezért az egészségügyi szolgáltatók pénzügyi szempontból kedvezőtlenebb helyzetbe kerülnek, ha a lényegesen költségesebb IMRT alkalmazását választják. A hipofrakcionált besugárzás költsége ugyan nem sokkal magasabb, ugyanakkor a hatályos szabályok alapján alacsonyabb finanszírozás jár érte (814 ezer forint), így gazdasági szempontból ennek alkalmazásában sem érdekeltek a sugárterápiás centrumok.

A korszerű technikák alkalmazása tehát hatásosabb, ugyanakkor magasabb költséggel jár. Annak megállapítására, hogy megérné-e az OEP-nek az új eljárások magasabb költségét elismerni és azok hazai alkalmazását finanszírozni, **költséghasznossági** elemzést végeztünk Markov-modell alkalmazásával. Az IMRT és a HF-IMRT is költséghatékonyak bizonyultak a 3DCRT-vel szemben, mind a valós kezelési költséggel számolva, mind a jelenleg hatályos finanszírozási díjat alapul véve.

A bizonytalan paraméterek döntésre gyakorolt hatását egyváltozós determinisztikus **érzékenységvizsgálat** segítségével megvizsgálva megállapítottuk, hogy az alacsony kockázati csoportba sorolt betegek esetében az IMRT költséghatékonyasága a figyelembe vett küszöbérték mellett (6,18 millió forint) bizonytalan, miközben a közepes és magas kockázatú betegek kezelésében meggyőzően kedvezőbb eredményt mutat a 3DCRT alkalmazásához képest. A többváltozós probabilsztikus érzékenységvizsgálat igazolta, hogy a kifejlesztett Markov-modell robusztus és alkalmas a célkitűzésben megjelölt, a korszerű technológiák költséghatékonyaságára vonatkozóan feltett kutatási kérdés nagy bizonyossággal történő megválaszolására.

Értekezésünkben elsőként vizsgáltuk és mutattuk ki a hipofrakcionált besugárzási módszer költséghatékonyaságát prosztatarákos betegeknél. Ennek keretében megállapítottuk, hogy a mérsékelt hipofrakcionálás az alacsonyabb kezelésszám miatt jelentős költségcsökkentő hatással is bír, miközben biztonságos és legalább annyira hatásos, mint a normál frakcionálású IMRT. Ennek feltétele azonban a fejlett képalkotó és pozicionáló rendszer alkalmazása. A hipofrakcionált sugárterápia ezért finanszírozói szempontból kedvező alternatívát jelent akár a 3DCRT, akár a normál frakcionálású IMRT-vel szemben.

Az IMRT és a HF-IMRT azért bizonyult költséghatékonyak, illetve bizonyos modellszenáriókban költségcsökkentőnek is, mert a kedvezőbb progressziómentes túlélés révén kevesebb beteg szorul magas költségű hormonterápiára és kemoterápiára, ami összességében csökkenti a finanszírozó egy betegre jutó kiadását. A költséghasznossági elemzésünk finanszírozói nézőpontból készült, ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényezőt, hogy a valós kórházi önköltség jelentősen befolyásolja egy terápiás alternatíva gyakorlatban való elterjedését, ezért célszerű a finanszírozási díjat a valós költségekhez igazítani. Így küszöbölhető ki, hogy egy intézményben megjelenő fiskális ellenérdekeltség akadályozza a finanszírozói (és társadalmi) szempontból költséghatékonyabb terápia elterjedését.

Az elvégzett költségelemzésből ugyanis az is megállapítható, hogy az OEP finanszírozás összege bőven fedezi a sugárterápia költségeit, így látszólag ellentmondásnak tűnhet az a megállapítás, hogy az egészségügyi szolgáltatók nem érdekeltek a korszerűbb technológia alkalmazásában. A sugárterápia területén képződő pozitív fedezetet a kórházak általában a hiányt termelő szakmai területekre csoportosítják át, kiegyenlítve ezzel a HBCs finanszírozási rendszer anomáliáit. Ezt figyelembe véve tehát az intézményi szintű eredményt rontaná, ha a szolgáltató az alacsonyabb fedezetű terápiás alternatívát választaná. Ezért szükséges a költséghatékonyabb terápia alkalmazásának finanszírozási úton történő ösztönzése is.

Az értekezés keretében egy rendkívül drága kórházi technológia egészség-gazdaságtani értékelését végeztük el. A bemutatott költségszámítási és modellezésre épülő költséghasznossági elemzésekkel egyúttal azt is igazoltuk, hogy az egészség-gazdaságtani elemzési módszerek alkalmasak arra, hogy kórházi technológiák értékelése is felhasználásra kerüljön. A kórházi technológiák vonatkozásában kiemelten fontosnak tartjuk, hogy a költségszámítás megalapozott módszertan alapján történjen, ami figyelembe veszi az intézmények valós erőforrás-felhasználását és reális egységköltségekre épül. Ezt figyelembe véve a bemutatott módszerrel megalapozottabb, bizonyítékokon alapuló döntés hozható az egészségügyi szolgáltatók körében végzett tevékenységek finanszírozásával kapcsolatban. Mindez javíthatja a források hatékony elosztását és a betegek hozzáférését a korszerű terápiás módszerekhez.

7.2. Új eredmények

Az értekezésben bemutatott kutatásunk során a célkitűzésben bemutatott kérdésekre kerestük a válaszokat. Az elvégzett vizsgálatainkból levont következtetések alapján az alábbi új tudományos eredményekre jutottunk:

1. A Magyarországon sztenderd terápiaként alkalmazott 3DCRT-hez képest a magas dózisú IMRT és HF-IMRT hatásosabb, és a kezelés biztonságosan kivitelezhető IGRT segítségével.
2. Meghatároztuk a 3DCRT, illetve a normál frakcionálású és egyelőre klinikai vizsgálat részeként a közeljövőben bevezetésre kerülő hipofrakcionált IMRT erőforrás-felhasználását és költségét lokalizált prosztatatarákos betegek kezelésében.
3. Magyarországon a magyar költség szerkezetet és terápiás gyakorlatot alapul véve az IMRT és HF-IMRT költséghatékony a 3DCRT-hez képest a prosztatatarák kezelésében. A magas dózisú IMRT költséghatékonyasága az alacsony kockázati csoportba tartozó betegek esetében bizonytalan.
4. Átlagos betegkohorszot figyelembe véve a korszerű technológia nemcsak költséghatékony, hanem jelentős megtakarítást is képez az egészségügyi rendszerben a későbbi gyógyszerkiadások csökkenése révén. A megtakarítás hatása a támogatáskiáramlás csökkenése révén a gyógyszerkasszában jelentkezik.
5. A kórházak számára drágább az új technológia alkalmazása. Mivel a finanszírozás nem tesz különbséget a hagyományos és korszerű eljárások között, ez veszteséget okozhat az intézmények számára, és gátolhatja a hatásosabb és költséghatékony technika alkalmazásának elterjedését.
6. Az egészségügyi technológiaelemzés módszere a kórházi technológiák vonatkozásában is alkalmas az egészségügyi fejlesztéspolitika és finanszírozás területén hozott döntések támogatására.

7.3. Az értekezés eredményének hasznosítása a gyakorlatban

A Magyarországon európai uniós forrásból nemrég megvalósított fejlesztések révén számos sugárterápiás centrumban vált elérhetővé a legkorszerűbb technológia. Jelen elemzéssel alátámasztottuk, hogy egy népegészségügyi szempontból fontos és a sugárterápia alkalmazási területe szempontjából releváns területen, a prosztatatarák sugárkezelésében óriási potenciált jelent a korszerű technológia alkalmazása. A betegek magasabb szintű, hatásosabb ellátáshoz juthatnak hozzá a magas dózisú IMRT és a hipofrakcionált IMRT révén.

A költséghatékonysági elemzés visszaigazolja, hogy az e célú fejlesztések társadalmi szempontból előnyösek voltak, hiszen a korszerű technika alkalmazásával a betegek túlélése és életminősége úgy javítható, hogy közben a finanszírozó összességében kevesebbet költ a prosztataadaganat kezelése szempontjából legnagyobb tételt jelentő hormonterápia ártámogatására. Az így képződő megtakarítást az OEP más betegségek finanszírozására használhatja fel. Tehát a forrásallokáció hatékonysága növelhető.

Az értekezés ugyanakkor arra is rávilágított, hogy az új technikák alkalmazása az intézmények számára gazdasági szempontból nem előnyös, sőt az az egészségügyi szolgáltató, amelyik a legkorszerűbb hipofrakcionált sugárterápiát kívánja alkalmazni, jelentős bevételtől eshet el, miközben a költségei nem csökkenek, vagy valamivel még magasabbak is lehetnek a választott technika függvényében. Ezt a negatív érdekeltséget a finanszírozó (OEP) tudja feloldani azzal, hogy a költséghatékony technikák alkalmazására új finanszírozási ösztönzőt társít. Jelen értekezésben elvégzett mikroköltség-számítás, melyet közlemény formájában hazai tudományos folyóiratban [124] meg is jelentettünk, megfelelő kiindulásként szolgálhat a finanszírozó számára a probléma detektálására, illetve a finanszírozási módszer és a térítési díj módosítására.

A bemutatott költségszámítás egyúttal arra is rávilágított, hogy kórházi technológiák értékelése során milyen nagy jelentősége van a kórházi önköltség figyelembevételének és nem elégséges pusztán a hatályos finanszírozás összegéből kiindulni. Az ilyen típusú egészség-gazdaságtani elemzésekben tehát érdemes a költségszámításokat mind a szolgáltató, mind a finanszírozó szemszögéből elvégezni. Jelentősen segítené a hazai technológiaértékelések elvégzését és azok koherenciáját, ha rendelkezésre állna olyan útmutató, ami szttenderdeket határozná meg a kórházi mikroköltség-számítás módszerére vonatkozóan (pl. milyen költségkategóriákat kell elkülöníteni, milyen erőforrás-felhasználásokat kell mérni, mely egységköltségeket kell meghatározni, milyen vetítési alapok mentén kell felosztani a közvetett költségeket stb.). A technológiaértékelések koherenciáját tovább növelné, ha az egységköltségekre vonatkozóan egy országos átlagérték kerülne meghatározásra (pl. egy ápolási nap költsége, egy intenzív ápolási nap költsége, egy percre vetített szakorvosi költség stb.)

A költséghasznossági elemzés eredményét nemzetközi tudományos folyóiratban [125] publikáltuk annak érdekében, hogy igazoljuk, a Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban bevált terápiás technikák adaptálása gazdasági szempontból is előnyös lehet a kelet-közép-európai környezetben, ahol a gazdaság teherbíró-képességét figyelembe véve a költségmegtakarítás kiemelt jelentőséggel bír.

Az értekezésben bemutatott elemzés mindössze egy indikációs körre (lokalizált prosztaták) és egy terápiás módszerre (sugárterápia) irányult, ugyanakkor érzékeltette, hogy egy ilyen típusú munka elvégzése jelentős interdiszciplináris (orvos, statisztikus, közgazdász, egészség-gazdaságtani szakember stb.) együttműködést igényel. A sugárterápia költséghatékonyságának átfogóbb elemzése céljából érdemes lenne a jövőben további indikációkban is (pl. emlő-, fej–nyak-, tüdődaganat) vizsgálni az IMRT (és esetleg a HF-IMRT) alkalmazását. A technológia rohamos fejlődése révén további új, ígéretes módszerek kezdenek teret nyerni (pl. brachyterápia, SBRT), melyek alkalmazásának költséghatékonyságát szintén célszerű lenne a magyarországi környezetben is elemezni.

A hazai egészségügyi rendszer hatékonyságának növelése szempontjából kulcsszerepe van az orvos-, az egészségtudomány és a közgazdaságtan határterületeit érintő kutatások elvégzésének, ami elősegítheti a költséghatékony technikák gyorsabb adaptálását. Ennek támogatására ezért célszerű fejleszteni és bővíteni azt a humánerőforrás-kapacitást, amely a gyógyszerek mellett a kórházi technológiák értékelését is el tudja végezni. Az értekezés szerzőjének véleménye szerint ezt egy akadémiai és klinikai háttérrel rendelkező intézményben célszerű felfejleszteni és a hazai egészségügyi rendszer szolgálatba állítani.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] OECD: WHO Global Health Expenditure Database, http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics_health-data-en.
- [2] Bodrogi, J.: Az egészség-gazdaságtan kialakulása. In: Kaló, Z. et al. (eds.) Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése. pp. 10–12. Professional Publishing Hungary Kft., Medical Tribune Divízió, Budapest (2009).
- [3] Kaló, Z., Inotai, A., Nagyjánosi, L.: Egészségügyi technológiák értékelése. In: Kaló, Z. et al. (eds.) Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése. pp. 13–15 Professional Publishing Hungary Kft, Medical Tribune Divízió, Budapest (2009).
- [4] International Network of Agencies for Health Technology Assessment, International Health Technology Assessment: HTA glossary, <http://htaglossary.net/HomePage>.
- [5] Jonsson, E., Banta, D.: Management of health technologies: an international view. 1999, 319 (7220), 1293–1293.
- [6] Drummond, M.F., Schwartz, J.S., Jönsson, B., et al.: Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. Int. J. Technol. Assess. Health Care., 2008, 24 (03), 244–258.
- [7] Kaló, Z., Bodrogi, J., Boncz, I., et al.: Capacity building for HTA implementation in middle-income countries: The case of Hungary. Value Health Regional., 2013, 2 (2), 264–266.
- [8] Gagnon, M.-P.: Hospital-Based Health Technology Assessment: Developments to Date. Pharmacoeconomics., 2014, 32 (9), 819–824.
- [9] Cselik, Z., Hadjiev, J., Horváth, Á., et al.: Radiotherapy. [Sugárterápia]. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest (2014).
- [10] Czigner, K., Agoston, P., Forgacs, G., et al.: [The effect of different patient positions on overlapping volumes in radiotherapy of patients with high-risk prostate cancer]. Magy. Onkol., 2011, 55 (4), 281–285.
- [11] Szabo, Z., Agoston, P., Major, T., et al.: [Comparison of CT- and MRI-based clinical target volumes for 3-dimensional conformal external-beam radiotherapy of prostate cancer]. Magy. Onkol., 2012, 56 (4), 267–273.
- [12] Kliton, J., Agoston, P., Major, T., et al.: [Patient positioning using in-room kV CT for image-guided radiotherapy (IGRT) of prostate cancer]. Magy. Onkol., 2012, 56 (3), 193–198.
- [13] Major, T., Agoston, P., Jorgo, K., et al.: [Application of image-guided radiotherapy in external beam radiation of cancer patients]. Magy. Onkol., 2012, 56 (4), 258–265.
- [14] Simpson, D.R., Lawson, J.D., Nath, S.K., et al.: A survey of image-guided radiation therapy use in the United States. Cancer., 2010, 116 (16), 3953–3960.
- [15] Szappanos, S., Farkas, R., Lócsei, Z., et al.: New methods in the treatment of localized prostate cancer: usage of dynamic arc therapy and kV cone-beam CT positioning. [Új

- módszerek a prosztatadaganatok sugárkezelésében: dinamikus ívbesugárzás és kilovoltos „cone-beam” komputertomográfiás ellenőrzés]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155 (32), 1265–72.
- [16] National Comprehensive Cancer Network: Prostate Cancer Version 2.2014. NCCN Guidel., 2014,.
 - [17] Romics, I.: Treatment of benign prostate hyperplasia. *Orv. Hetil.*, 2010, 151 (12), 506–8.
 - [18] World Health Organization International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012. (2015).
 - [19] American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2012. Am. Cancer Soc., 2012,.
 - [20] International Agency for Research on Cancer: Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012. 2012,.
 - [21] Országos Onkológiai Intézet: Rákregiszter Statisztika, <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>.
 - [22] Országos Egészségbiztosítási Pénztár: A prosztaták diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja. *Finans. Protok. - háttéranyag.*, 2011, 9.
 - [23] Heidenreich, A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - Update 2013. *Eur. Urol.*, 2014, 65 (1), 124–137.
 - [24] Rencz, F., Brodszky, V.: A prosztaták gazdasági terhe nagy betegregiszterek alapján. Irodalmi áttekintés. *Orv. Hetil.*, 2014, 155 (13), 509–520.
 - [25] Molinier, L., Bauvin, E., Combescure, C., et al.: Methodological considerations in cost of prostate cancer studies: a systematic review. *Value Health.*, 2008, 11 (5), 878–85.
 - [26] Roehrborn, C.G., Black, L.K.: The economic burden of prostate cancer. *BJU Int.*, 2011, 108 (6), 806–13.
 - [27] Rencz, F., Kovács, Á., Brodszky, V., et al.: Cost of illness of medically treated benign prostatic hyperplasia in Hungary. *Int. Urol. Nephrol.*, 2015, 47 (8), 1241–1249.
 - [28] Országos Egészségbiztosítási Pénztár: Onkológiai ellátások finanszírozása - diagnosztikától a célzott terápiáig. (2014).
 - [29] Gergely, B., Ferenc, K., Anna, K., et al.: A prosztataszpecifikus antigén-szint meghatározásának első öt éve során szerzett tapasztalataink összefoglalása. 2003, 165–168.
 - [30] Urológiai Szakmai Kollégium: EüM szakmai irányelv a prosztaták diagnosztikájáról, sebészi és hormonkezeléséről. EüM szakmai irányelv., 2011,.
 - [31] Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a prostata daganatok ellátásáról. 2010,.
 - [32] Mottet, N., Bellmunt, J., Briers, E., et al.: Guidelines on Prostate Cancer. *Eur. Assoc. Urol. Guidel.*, 2015, 1–156.
 - [33] Drummond, M.F., Schulper, M., Torrance, G., et al.: Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford Univ. Press., 2005, 295–299.

- [34] Endrei, D., Molics, B., Ágoston, I.: Multicriteria Decision Analysis in the Reimbursement of New Medical Technologies: Real-World Experiences from Hungary. *Value Health.*, 2014, 17 (4), 487–489.
- [35] McGhan, W.F., Eldessouki, R.: Basic Principles of Economic Evaluation. In: Ackerman, S.J. et al. (eds.) *Therapeutic and Diagnostic Device Outcome Research*. pp. 167–189 ISPOR (2011).
- [36] Kaló, Z., Nagyjánosi, L., Inotai, A.: Költséghatékonysági elemzés. In: Kaló, Z. et al. (eds.) *Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése*. pp. 25–27 Professional Publishing Hungary Kft, Medical Tribune Divízió, Budapest (2009).
- [37] Kaló, Z., Nagyjánosi, L., Inotai, A.: Költséghasznossági elemzés. In: Kaló, Z. et al. (eds.) *Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése*. pp. 28–31 Professional Publishing Hungary Kft, Medical Tribune Divízió (2009).
- [38] Kaló, Z., Nagyjánosi, L.: Költség-haszon elemzés. In: Kaló, Z. et al. (eds.) *Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése*. pp. 31–33 Professional Publishing Hungary Kft, Medical Tribune Divízió, Budapest (2009).
- [39] Johnston, K., Buxton, M.J., Jones, D.R., et al.: Assessing the costs of healthcare technologies in clinical trials. *Health Technol. Assess.*, 1999, 3 (6), 1–76.
- [40] Jackson, T.: Cost estimates for hospital inpatient care in Australia: evaluation of alternative sources. *Aust. N. Z. J. Public Health.*, 2000, 24 (3), 234–241.
- [41] Tan, S.S., Rutten, F.F.H., van Ineveld, B.M., et al.: Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. *Eur. J. Health Econ.*, 2009, 10 (1), 39–45.
- [42] Clement Nee Shrive, F.M., Ghali, W.A., Donaldson, C., et al.: The impact of using different costing methods on the results of an economic evaluation of cardiac care: microcosting vs gross-costing approaches. *Health Econ.*, 2009, 18 (4), 377–388.
- [43] Kosenko, R., Hill, D.J., Baer, R.: Reference price: a tool for pricing new healthcare services. *J. Ambul. Care Mark.*, 1991, 4 (2), 111–120.
- [44] Oostenbrink, J.B., Buijs-Van der Woude, T., van Agthoven, M., et al.: Unit costs of inpatient hospital days. *Pharmacoeconomics.*, 2003, 21 (4), 263–271.
- [45] Tan, S.S., Van Gils, C.W.M., Franken, M.G., et al.: The unit costs of inpatient hospital days, outpatient visits, and daycare treatments in the fields of oncology and hematology. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.*, 2010, 13 (6), 712–719.
- [46] Zemplényi, A.T., Imre, L., Babarczy, B., et al.: International approaches to patient-level cost accounting. [Esetszintű kórháziköltség-számítás alkalmazása a nemzetközi gyakorlatban]. *Egészségügyi Gazdasági Szle.*, 2014, 1 20–25.
- [47] Schreyogg, J., Stargardt, T., Tiemann, O., et al.: Methods to determine reimbursement rates for diagnosis related groups (DRG): a comparison of nine European countries. *Health Care Manag. Sci.*, 2006, 9 (3), 215–223.
- [48] Siebert, U.: When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *Eur. J. Heal. Econ.*, 2003, 4 (3), 143–150.
- [49] Goeree, R., He, J., O'Reilly, D., et al.: Transferability of health technology assessments and economic evaluations: a systematic review of approaches for assessment and

- application. Clin. Outcomes Res., 2011, 89.
- [50] Kaló, Z., Nagyjánosi, L.: Egészség-gazdaságtani modellezés. In: Kaló, Z. et al. (eds.) Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése2. pp. 41–45 Professional Publishing Hungary Kft, Medical Tribune Divízió, Budapest (2009).
 - [51] Weinstein, M.C., O'Brien, B., Hornberger, J., et al.: Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res., 2003, 6 (1), 9–17.
 - [52] Inotai, A., Kaló, Z., Mészáros, Á.: Egészség-gazdaságtani modellek szerepe a döntéshozatal előkészítésében. Acta Pharm. Hung., 2009, 79 (2), 63–69.
 - [53] Briggs, A., Sculpher, M.: An introduction to Markov modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics., 1998, 13 (4), 397–409.
 - [54] Hummel, S., Simpson, E.L., Hemingway, P., et al.: Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol. Assess., 2010, 14 (47), 1–108, iii–iv.
 - [55] Viani, G.A., Stefano, E.J., Afonso, S.L.: Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2009, 74 (5), 1405–1418.
 - [56] Horwich, A., Hugosson, J., De Reijke, T., et al.: Prostate cancer: ESMO consensus conference guidelines 2012. Ann. Oncol., 2013, 24 (5), 1141–1162.
 - [57] Irani, J., Brown, C.T., van der Meulen, J., et al.: A review of guidelines on benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: are all guidelines the same? BJU Int., 2003, 92 (9), 937–942.
 - [58] Lennernäs, B., Nilsson, S., Levitt, S.: Hypofractionation for radiotherapy of prostate cancer using a low alfa/beta ratio – possible reasons for concerns? An example of five dimensional radiotherapy. Acta Oncol. (Madr.), 2011, 50:sup1 111–115.
 - [59] Moraes, F.Y. de, Siqueira, G.M.S. de, Abreu, C.E.C.V., et al.: Hypofractionated radiotherapy in prostate cancer: is it the next step? Expert Rev. Anticancer Ther., 2014, 14 (11), 1271–1276.
 - [60] Ritter, M.: Rationale, conduct, and outcome using hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. Semin. Radiat. Oncol., 2008, 18 (4), 249–56.
 - [61] Spyropoulou, D., Kardamakis, D.: Review of hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. ISRN Oncol., 2012, 2012 410892.
 - [62] Yamazaki, H., Nakamura, S., Suzuki, G., et al.: Hypofractionated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Challenging Accelerated Hypofractionated Radiotherapy. Anticancer Res., 2015, 35 (10), 5167–5177.
 - [63] Inotai, A., Kaló, Z., Nagyjánosi, L.: Tudományos bizonyítékok hierarchiája. In: Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése. pp. 59–61. Professional Publishing Hungary Kft., Budapest (2009).
 - [64] The Nordic Cochrane Centre: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3., <http://tech.cochrane.org/revman>, (2014).

- [65] Parmar, M.K.B., Torri, V., Stewart, L.: Meta-Analyses of the Published Literature for. *Stat. Med.*, 1998, 2834 (24), 2815–34.
- [66] Higgins, J.P., Thompson, S.G., Deeks, J.J., et al.: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.*, 2003, 327 (7414), 557–60.
- [67] Crombie, I.K., Davies, H.T.: What is meta-analysis? *Evid. Based. Med.*, 2013, 16 (1), 3–4.
- [68] Bauman, G., Rumble, R.B., Chen, J., et al.: Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin. Oncol. (Royal Coll. Radiol. Gt. Britain).*, 2012, 24 (7), 461–73.
- [69] Hummel, S.R., Stevenson, M.D., Simpson, E.L., et al.: A model of the cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in comparison with three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Clin. Oncol.*, 2012, 24 (10), e159–e167.
- [70] Ohri, N., Dicker, A.P., Showalter, T.N.: Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can. J. Urol.*, 2012, 19 (4), 6373–6380.
- [71] Wilt, T.J., MacDonald, R., Rutks, I., et al.: Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann. Intern. Med.*, 2008, 148 (6), 435–448.
- [72] Yong, J.H.E., Beca, J., McGowan, T., et al.: Cost-effectiveness of Intensity-modulated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Clin. Oncol.*, 2012, 24 (7), 521–531.
- [73] Botrel, T.E.A., Clark, O., Pompeo, A.C.L., et al.: Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid.*, 2013, 8 1–13.
- [74] Koontz, B.F., Bossi, A., Cozzarini, C., et al.: A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2015, 68 (4), 683–91.
- [75] Zaorsky, N.G., Ohri, N., Showalter, T.N., et al.: Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 2013, 39 (7), 726–736.
- [76] Tree, a. C., Khoo, V.S., van As, N.J., et al.: Is biochemical relapse-free survival after profoundly hypofractionated radiotherapy consistent with current radiobiological models? *Clin. Oncol.*, 2014, 26 (4), 216–229.
- [77] Zelefsky, M.J., Pei, X., Chou, J.F., et al.: Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur. Urol.*, 2011, 60 (6), 1133–9.
- [78] Vora, S. a., Wong, W.W., Schild, S.E., et al.: Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, 68 (4), 1053–1058.
- [79] Roach, M., Hanks, G., Thames, H., et al.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, 65 (4), 965–974.

- [80] Arcangeli, S., Strigari, L., Gomellini, S., et al.: Updated Results and Patterns of Failure in a Randomized Hypofractionation Trial for High-risk Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 2012, 84 (5), 1172–1178.
- [81] Kuban, D.A., Nogueras-Gonzalez, G.M., Hamblin, L., et al.: Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, 78 (3), S58–S59.
- [82] Pollack, A., Walker, G., Horwitz, E.M., et al.: Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31 (31), 3860–3868.
- [83] Dolezel, M., Odrazka, K., Vaculikova, M., et al.: Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost. *Strahlentherapie und Onkol.*, 2010, 186 (4), 197–202.
- [84] Kirichenko, A.V., Ruth, K., Horwitz, E.M., et al.: Intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: preliminary results on treatment morbidity compared to 3-D conformal radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, 66 (3), 326.
- [85] Zelefsky, M.J., Levin, E.J., Hunt, M., et al.: Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, 70 (4), 1124–1129.
- [86] Dearnaley, D., Syndikus, I., Sumo, G., et al.: Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: Preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 2012, 13 43–54.
- [87] Pollack, A., Hanlon, A.L., Horwitz, E.M., et al.: Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, 64 (2), 518–526.
- [88] Arcangeli, G., Saracino, B., Gomellini, S., et al.: A Prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, 78 (1), 11–18.
- [89] Hoffman, K.E., Voong, K.R., Pugh, T.J., et al.: Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: Results from a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, 88 (5), 1074–1084.
- [90] Major, T., Ágoston, P., Jorgo, K., et al.: Application of image-guided radiotherapy in external beam radiation of cancer patients. [Képvezérelt sugárterápia klinikai alkalmazása daganatos betegek külső besugárzásánál.]. *Magy. Onkológia.*, 2012, 56 258–265.
- [91] Kwok, Y., Yovino, S.: Update on radiation-based therapies for prostate cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, 2010, 22 (3), 257–62.
- [92] Macías, V., Biete, A.: Hypofractionated radiotherapy for localised prostate cancer. Review of clinical trials. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Spanish Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.*, 2009, 11 (7), 437–445.
- [93] Aneja, S., Yu, J.B.: Comparative Effectiveness Research in Radiation Oncology: Stereotactic Radiosurgery, Hypofractionation, and Brachytherapy. *Semin. Radiat. Oncol.*, 2014, 24 (1), 35–42.

- [94] Van De Werf, E., Verstraete, J., Lievens, Y.: The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution. *Radiother. Oncol.*, 2012, 102 (1), 148–153.
- [95] Ploquin, N., Dunscombe, P.: A cost-outcome analysis of Image-Guided Patient Repositioning in the radiation treatment of cancer of the prostate. *Radiother. Oncol.*, 2009, 93 (1), 25–31.
- [96] Mangel, L., László, Z., Varga, Z., et al.: Stereotactic radiosurgery of abdominal cancer metastases. [Hasüregi daganatáttétek stereotaxiás sugárkezelése egy ülésben]. *Orv. Hetil.*, 2015, 1593–1599.
- [97] Tan, S.S., Van Ineveld, B.M., Redekop, W.K., et al.: Comparing methodologies for the allocation of overhead and capital costs to hospital services. *Value Health.*, 2009, 12 (4), 530–535.
- [98] Lievens, Y., van den Bogaert, W., Kesteloot, K.: Activity-based costing: a practical model for cost calculation in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 2003, 57 (2), 522–535.
- [99] Zhang, H.: Victorian medical radiations: Workforce supply and demand projections (2010- 2030). 2010,.
- [100] Koontz, B.F., Bossi, A., Cozzarini, C., et al.: A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer. *Eur. Urol.*, 2015, 68 (4), 683–91.
- [101] Zelefsky, M.J., Kollmeier, M., Cox, B., et al.: Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, 84 (1), 125–129.
- [102] Alicikus, Z.A., Yamada, Y., Zhang, Z., et al.: Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer.*, 2011, 117 (7), 1429–1437.
- [103] Kuban, D. a., Levy, L.B., Cheung, M.R., et al.: Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, 79 (5), 1310–1317.
- [104] Collins, R., Fenwick, E., Trowman, R., et al.: Docetaxel with prednisone or prednisolone for the treatment of prostate cancer. 2007, 11 (2),.
- [105] Howden, L., Meyer, J.: Age and sex composition: 2010. *US Census Bur.*, 2011, 1 (May), 1–15.
- [106] Hungarian Central Statistical Office: Demographics - Census 2011. , Budapest (2013).
- [107] Bruner, D.W., Movsas, B., Konski, A., et al.: Outcomes Research in Cancer Clinical Trial Cooperative Groups: The RTOG Model. *Qual. Life Res.*, 2004, 13 (6), 1025–1041.
- [108] Minisztériuma, E.E.: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. 2013, 11 1314–1334.
- [109] Sandblom, G., Carlsson, P., Sennfält, K., et al.: A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br. J. Cancer.*, 2004, 90 1163–1168.
- [110] Bremner, K.E., Chong, C.A.K.Y., Tomlinson, G., et al.: A review and meta-analysis of prostate cancer utilities. *Med. Decis. Making.*, 2007, 27 (3), 288–98.

- [111] Shimizu, F., Fujino, K., Ito, Y.M., et al.: Factors associated with variation in utility scores among patients with prostate cancer. *Value Health.*, 2008, 11 (7), 1190–1193.
- [112] Korfage, I.J., Essink-Bot, M.-L., Borsboom, G.J.J.M., et al.: Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int. J. Cancer.*, 2005, 116 291–296.
- [113] Volk, R.J., Cantor, S.B., Cass, A.R., et al.: Preferences of husbands and wives for outcomes of prostate cancer screening and treatment. *J. Gen. Intern. Med.*, 2004, 19 (4), 339–348.
- [114] Sullivan, P.W., Mulani, P.M., Fishman, M., et al.: Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual. Life Res.*, 2007, 16 571–575.
- [115] Krahn, M., Bremner, K.E., Tomlinson, G., et al.: Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. *Qual. Life Res.*, 2007, 16 (3), 509–22.
- [116] Stewart, S.T., Lenert, L., Bhatnagar, V., et al.: Utilities For Prostate Cancer Health States in Men Aged 60 and Older. *Med. Care.*, 2005, 43 (4), 347–355.
- [117] Hungarian Ministry of Health: Prostate Cancer Treatment Protocol. 2007, 1–32.
- [118] Brodsky, V., Péntek, M., Baji, P., et al.: Az enzalutamid klinikai hatásossága és biztonságossága metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákban: szisztematikus irodalomkeresés és metaanalízis. *Magy. Onkol.*, 2014, 58 (3), 189–197.
- [119] Bolla, M., Collette, L., Blank, L., et al.: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet.*, 2002, 360 (9327), 103–106.
- [120] Lövey, J., Nie, D., Tóvári, J., et al.: Radiosensitivity of human prostate cancer cells can be modulated by inhibition of 12-lipoxygenase. *Cancer Lett.*, 2013, 335 (2), 495–501.
- [121] Lövey, J., Nie, D., Tóvári, J., et al.: Humán prosztatarák sugárérzékenységének fokozása szelektív 12-lipoxigenáz- gátlással preklinikai modellben. *Magy. Onkológia.*, 2014, 58 211–218.
- [122] Briggs, A., Sculpher, M., Claxton, K.: *Decision Modelling for Health Economic Evaluation.* (2006).
- [123] Konski, A., Watkins-Bruner, D., Feigenberg, S., et al.: Using decision analysis to determine the cost-effectiveness of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, 66 (2), 408–415.
- [124] Zemplényi, A.T., Mangel, L., Kaló, Z., et al.: A microcosting study of radiation therapy of localized prostate cancer. [A prosztata-daganatos betegek sugárterápiájának mikro-költségszámítása]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(12):461-8.
- [125] Zemplényi, A.T., Kaló, Z., Kovács, G., et al.: Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. *Eur. J. Cancer Care.*, 2016 Jan 19. doi: 10.1111/ecc.12430.

MELLÉKLETEK

1. számú melléklet: Keresési stratégia

1. Klinikai vizsgálatok azonosítása szisztematikus irodalmi áttekintések hivatkozásainak szűrésével

Adatbázis: Medline (Pubmed)

Keresési kulcsszavak: intensity modulated, hypofractionated, hypofractionation, prostate, systematic review,

Keresési időintervallum: 2005/01/01 – 2014/12/31

Keresési részletek:

(intensity[Title/Abstract] AND modulated[Title/Abstract] AND prostate[Title/Abstract] AND systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]),

OR

(hypofractionated[Title/Abstract] AND prostate[Title/Abstract] AND systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]),

OR

(Hypofractionation[Title/Abstract] AND prostate[Title/Abstract] AND systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) AND ("2005/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]).

2. 2009 és 2014 között kiadott közlemények azonosítása adatbázis keresés útján

A szisztematikus irodalmi áttekintések keresési időintervallumán kívül eső közlemények azonosítása érdekében részletes keresést folytattunk az elmúlt 5 évre vonatkozóan.

Adatbázisok: Medline (Pubmed) és Scopus

Keresési kulcsszavak: intensity modulated, hypofractionated, hypofractionation, prostate, systematic review,

Keresési időintervallum: 2009/01/01 – 2014/12/31

Keresési részletek (Pubmed):

((intensity modulated[Title/Abstract] OR hypofractionation[Title/Abstract]) OR hypofractionated[Title/Abstract]) AND prostate cancer[Title/Abstract] AND radiotherapy[Title/Abstract] AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

Keresési részletek (Scopus):

(TITLE-ABS-KEY (prostate cancer conformal intensity modulated radiotherapy) OR TITLE-ABS-KEY (prostate cancer conformal intensity modulated radiation) OR TITLE-ABS-KEY (prostate cancer hypofractionated) OR TITLE-ABS-KEY (prostate cancer hypofractionation)) AND PUBYEAR > 2008 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

2. számú melléklet: Irodalomkeresés eredménye

19. Táblázat: Részletesen vizsgált szisztematikus vagy egyéb irodalmi áttekintések

Ssz.	Modalitás	Szerző (év)	Cím	Áttekintett/kizárt
1	IMRT	Amin, N. P., et al. (2014)	Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013.	kizárt: költséghatékonysági elemzések áttekintése
2	IMRT	Bauman, G., et al. (2012)	Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer	referencia áttekintés
3	IMRT/HF	Boda-Heggemann, J., et al. (2011)	kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review	kizárt: nem vizsgált kezelési módszer
4	HF	Botrel, T. E., et al. (2013)	Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis	referencia áttekintés
5	IMRT	Den, R. B., et al. (2012)	Implanted dosimeters identify radiation overdoses during IMRT for prostate cancer	kizárt: dozimetriai cikkek
6	IMRT	Hummel, S. R., et al. (2012).	A model of the cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in comparison with three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer	referencia áttekintés
7	IMRT	Hummel, S., et al. (2010)	Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation	referencia áttekintés
8	HF	Koontz, B. F., et al. (2014)	A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer	referencia áttekintés
9	IMRT	Ohri, N., et al. (2012)	Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer	referencia áttekintés
10	IMRT	Thompson, I. M., et al. (2013)	Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline.	kizárt: nem vizsgált kezelési módszer
11	IMRT	Tipton, K. N., et al. (2011)	Stereotactic Body Radiation Therapy	kizárt: nem vizsgált kezelési módszer
12	HF	Toledano, A., et al. (2012)	Role of hypofractionated radiotherapy in the treatment of prostate cancer: a review	kizárt: francia nyelvű közlemény
13	HF	Tree, A. C., et al. (2014)	Is biochemical relapse-free survival after profoundly hypofractionated radiotherapy consistent with current radiobiological models?	referencia áttekintés
14	IMRT	Wilt, T. J., et al. (2008).	Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer	referencia áttekintés
15	IMRT	Yong, J. H., et al. (2012).	Cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in prostate cancer	referencia áttekintés
16	Hypo	Zaorsky, N. G., et al. (2013)	Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer	referencia áttekintés

20. Táblázat: Szisztematikus irodalmi áttekintések hivatkozásai alapján azonosított közlemények szűrése

Ssz.	Modalitás	Szerző (év)	Bevont / kizárt
1	3DCRT, IMRT	Al-Mamgani, A., et al. (2009)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
2	3DCRT, IMRT	Alongi, F., et al.(2008)	kizárt: összevetés nem releváns (csak hagyományos dózis)
3	3DCRT	Arcangeli, G., et al. (2010)	bevont
4	3DCRT	Arcangeli, S., et al. (2012)	bevont
5	3DCRT	Beckendorf, V., et al. (2011)	kizárt: komparátor hiánya
6	3DCRT, IMRT	Boehmer, D., et al. (2006)	kizárt: adatok hiánya
7	3DCRT	Bolla, M., et al. (2009)	kizárt: komparátor hiánya
8	IMRT	De Meerleer, GO., et al. (2007)	kizárt: komparátor hiánya
9	3DCRT	Dearnaley, D., et al. (2007)	kizárt: komparátor hiánya
10	IMRT	Dearnaley, D., et al. (2012)	bevont
11	IMRT	Hoffman, K. E., et al. (2014)	bevont
12	3DCRT, IMRT	Kirichenko, A. V., et al. (2006)	bevont
13	IMRT	Kuban, D. A., et al. (2010)	bevont
14	3DCRT, IMRT	Kuban, D. A., et al. (2011)	bevont
15	IMRT	Kupelian, P. A., et al. (2007)	kizárt: komparátor hiánya
16	IMRT	Kupelian, P. A., et al (2005)	kizárt: komparátor hiánya
17	3DCRT, IMRT	Kupelian, P. A., et al. (2002)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
18	3DCRT, IMRT	Kupelian, P. A., et al. (2002b)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
19	3DCRT	Lukka, H., et al. (2005)	kizárt: összevetés nem releváns (alacsony dózis)
20	3DCRT, IMRT	Martinez, A., et al. (2007)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
21	3DCRT	Michalski, J.M., et al. (2010)	kizárt: komparátor hiánya
22	3DCRT, IMRT	Morgan, P. B., et al. (2007)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
23	3DCRT	Peeters, S.T., et al. (2006)	kizárt: komparátor hiánya
24	IMRT	Pollack, A., et al. (2006)	bevont
25	IMRT	Pollack, A., et al. (2013)	bevont
26	IMRT	Quon, H., et al. (2012)	kizárt: komparátor hiánya
27	3DCRT, IMRT	Sanguineti, G., et al. (2006)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
28	3DCRT, IMRT	Sharma, N. K., et al. (2007)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
29	3DCRT, IMRT	Shu, H. K. G., et al. (2001)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
30	IMRT	Vesprini, D., et al. (2011)	kizárt: komparátor hiánya
31	3DCRT, IMRT	Vora, S. A., et al. (2007)	bevont
32	3DCRT	Yeoh, E. E., et al. (2011)	kizárt: összevetés nem releváns (alacsony dózis)
33	3DCRT	Zapatero, A., et al. (2011)	kizárt: komparátor hiánya
34	3DCRT	Zelevsky, M. J., et al. (1999)	kizárt: komparátor hiánya
35	IMRT	Zelevsky, M.J., et al (2006)	kizárt: komparátor hiánya
36	3DCRT, IMRT	Zelevsky, M. J., et al. (2000)	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
37	3DCRT, IMRT	Zelevsky, M. J., et al. (2008)	bevont
38	3DCRT	Zietman, A.L., et al. (2005)	kizárt: komparátor hiánya
39	IMRT	Zilli, T., et al. (2010)	kizárt: komparátor hiánya

21. Táblázat: Adatbázis-keresés eredményeként azonosított közlemények szűrése

Ssz.	Modalitás	Szerző (év)	Cím	Bevont / kizárt
1	IMRT	Pahlajani, N., et al. (2012)	Radiotherapy doses of 80 Gy and higher are associated with lower mortality in men with Gleason score 8 to 10 prostate cancer.	kizárt: komparátor hiánya
2	IMRT	Patel, N., et al. (2013).	Hypofractionated radiation therapy (66 gy in 22 fractions at 3 gy per fraction) for favorable-risk prostate cancer: Long-term outcomes	kizárt: komparátor hiánya
3	IMRT	Zelevsky, M. J., et al. (2011)	Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: Predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes	bevont
4	IMRT	Zelevsky, M. J., et al. (2009)	Postradiotherapy 2-Year Prostate-Specific Antigen Nadir as a Predictor of Long-Term Prostate Cancer Mortality	kizárt: komparátor hiánya
5	IMRT	Bekelman, J. E., et al. (2011)	Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer.	kizárt: nem klinikai vizsgálat
6	IMRT	Dolezel, M., et al. (2010)	Direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy	bevont
7	IMRT	Guckenberger, M., et al. (2014)	Moderately hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: Long-term outcome using IMRT and volumetric IGRT	kizárt: komparátor hiánya
8	IMRT	Kim, S., et al. (2011)	Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer	kizárt: nem releváns komparátor
9	IMRT	Michalski, J. M., et al. (2013)	Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
10	IMRT	Sharma, N. K., et al. (2011)	Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in patients treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer.	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)
11	IMRT	Sheets, N. C., et al. (2012)	Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer	kizárt: nem klinikai vizsgálat
12	IMRT	Sveistrup, J., et al. (2014)	Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance	kizárt: összevetés nem releváns (csak magas dózis)

22. Táblázat: A klinikai vizsgálatok kategorizálásának alapját képező fontosabb paraméterek

Kat.	Technika	Dózis	Frakció	eljárás/ komparátor	Első szerző (évszám)	RCT vagy nem RCT	Összes dózis (Gy)	Dózis (Gy)/frakc.	Frakc.	BED
I.	IMRT	hagyományos	normál	eljárás	Alongi, F., et al.(2008)	Kohorsz	70,3 Gy	1,8-2,55	-	-
I.	3DCRT	hagyományos	normál	komparátor	Alongi, F., et al.(2008)	Kohorsz	72,8 Gy	1.8	-	72.3
II.	3DCRT	magas	normál	eljárás	Kuban, D. A., et al. (2011)	Kohorsz	78 Gy	-	-	78
II.	3DCRT	hagyományos	normál	komparátor	Kuban, D. A., et al. (2011)	Kohorsz	70 Gy	-	-	70
III.	IMRT	magas	normál	eljárás	Zelevsky, M. J., et al. (2011)	Kohorsz	>75,6 (L), >81 (I,H)	-	-	-
III.	3DCRT	hagyományos	normál	komparátor	Zelevsky, M. J., et al. (2011)	Kohorsz	<75,6 (L), <81 (I,H)	-	-	-
III.	IMRT	magas	normál	eljárás	Dolezel, M., et al. (2010)	Kohorsz	78 Gy	2	-	78
III.	IMRT	magas	normál	eljárás	Dolezel, M., et al. (2010)	Kohorsz	82 Gy	2	42	82
III.	3DCRT	hagyományos	normál	komparátor	Dolezel, M., et al. (2010)	Kohorsz	74 Gy	2	-	74
III.	IMRT	magas	normál	eljárás	Kirichenko, A. V., et al. (2006)	-	78 Gy	-	-	78
III.	3DCRT	hagyományos	normál	komparátor	Kirichenko, A. V., et al. (2006)	-	72 Gy	-	-	72
III.	IMRT	magas	normál	eljárás	Vora, S. A., et al. (2007)	Kohorsz	75,6 Gy	-	-	75.6
III.	3DCRT	hagyományos	normál	komparátor	Vora, S. A., et al. (2007)	Kohorsz	68,4 Gy	-	-	68.4
III.	IMRT	magas	normál	eljárás	Zelevsky, M. J., et al. (2008)	Kohorsz	81 Gy	1.8	-	81
III.	3DCRT	hagyományos	normál	komparátor	Zelevsky, M. J., et al. (2008)	Kohorsz	66-75,6 Gy	1.8	-	-
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Al-Mamgani, A., et al. (2009)	RCT	78 Gy	2	-	78
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Al-Mamgani, A., et al. (2009)	RCT	78 Gy	2	-	78
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Kupelian, P. A., et al. (2002)	-	70 Gy	2.5	-	-
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Kupelian, P. A., et al. (2002)	-	78 Gy	2	-	78
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Kupelian, P. A., et al. (2002b)	Kohorsz	70 Gy	2.5	-	-
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Kupelian, P. A., et al. (2002b)	Kohorsz	78 Gy	2	-	78
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Martinez, A., et al. (2007)	-	79,7 Gy	1.8	-	79.7
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Martinez, A., et al. (2007)	-	79,7 Gy	1.8	-	79.7
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Michalski, J. M., et al. (2013)	RCT	79,2 Gy	-	-	79.2
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Michalski, J. M., et al. (2013)	RCT	79,2 Gy	-	-	79.2
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Morgan, P. B., et al. (2007)	Kohorsz	81 Gy	-	-	81
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Morgan, P. B., et al. (2007)	Kohorsz	80 Gy	-	-	80
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Sanguineti, G., et al. (2006)	Kohorsz	76 Gy	-	-	76
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Sanguineti, G., et al. (2006)	Kohorsz	76 Gy	-	-	76
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Sharma, N. K., et al. (2007), (2011)	-	76 Gy	-	-	76
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Sharma, N. K., et al. (2007), (2011)	-	76 Gy	-	-	76
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Shu, H. K. G., et al. (2001)	Kohorsz	86Gy	-	41	86

Kat.	Technika	Dózis	Frakció	eljárás/ komparátor	Első szerző (évszám)	RCT vagy nem RCT	Összes dózis (Gy)	Dózis (Gy)/frakc.	Frakc.	BED
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Shu, H. K. G., et al. (2001)	Kohorsz	84Gy	-	44	84
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Sveistrup, J., et al. (2014)	Kohorsz	78 Gy	2	39	78
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Sveistrup, J., et al. (2014)	Kohorsz	76 Gy	2	38	76
IV.	IMRT	magas	normál	eljárás	Zelefsky, M. J., et al. (2000)	Kohorsz	81 Gy	1.8	-	81
IV.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Zelefsky, M. J., et al. (2000)	Kohorsz	81 Gy	1.8	-	81
V.	3DCRT	alacsony	hipofr.	eljárás	Lukka, H., et al. (2005)	RCT	52,5 Gy	-	20	62
V.	3DCRT	alacsony	normál	komparátor	Lukka, H., et al. (2005)	RCT	66 Gy	-	33	66
V.	3DCRT	alacsony	hipofr.	eljárás	Yeoh, E. E., et al. (2011)	RCT	55 Gy	-	20	66.8
V.	3DCRT	alacsony	normál	komparátor	Yeoh, E. E., et al. (2011)	RCT	64 Gy	-	32	64
VI.	3DCRT	magas	hipofr.	eljárás	Arcangeli, G., et al. (2010), Arcangeli, S., et al. (2012)	RCT	62 Gy	-	20	81.4
VI.	3DCRT	magas	normál	komparátor	Arcangeli, G., et al. (2010), Arcangeli, S., et al. (2012)	RCT	80 Gy	-	40	80
VII.	IMRT	magas	hipofr.	eljárás	Dearnaley, D., et al. (2012)	RCT	57 Gy	3	19	73.4
VII.	IMRT	magas	hipofr.	eljárás	Dearnaley, D., et al. (2012)	RCT	60 Gy	3	20	77
VII.	IMRT	magas	normál	komparátor	Dearnaley, D., et al. (2012)	RCT	74 Gy	2	37	74
VII.	IMRT	magas	hipofr.	eljárás	Kuban, D. A., et al. (2010), Hoffman, K. E., et al. (2014)	RCT	72 Gy	2.4	30	80.2
VII.	IMRT	magas	normál	komparátor	Kuban, D. A., et al. (2010), Hoffman, K. E., et al. (2014)	RCT	75,6 Gy	1.8	42	71.4
VII.	IMRT	magas	hipofr.	eljárás	Pollack, A., et al. (2006)	RCT	70,2 Gy	2.7	26	84
VII.	IMRT	magas	normál	komparátor	Pollack, A., et al. (2006)	RCT	76 Gy	2	38	76
VII.	IMRT	magas	hipofr.	eljárás	Pollack, A., et al. (2013)	RCT	70,2 Gy	2.7	26	84
VII.	IMRT	magas	normál	komparátor	Pollack, A., et al. (2013)	RCT	78 Gy	2	36	78

3. számú melléklet: Az elemzésben figyelembe vett közlemények adatai

23. Táblázat: Progressziómentes túlélés dóziseszkaláció esetén

Közlemény	Teljes dózis (Gy)	Dózis kategória	Sugárterápiás technika	Frakcionálás	n	Medián kor	alacsony kockázat	közepes kockázat	magas kockázat	időtáv (hónap)
Zelevsky et al. (2011)	<75,6 (A), <81 (K,M)	hagy.	3DCRT, IMRT	normál	787	NA	70%	57%	41%	120
	>75,6 (A), >81 (K,M)	magas	3DCRT, IMRT	normál	1764	NA	84%	76%	55%	120
szignifikancia							p=0,04	p<0,0001	p<0,0001	
Vora, S. A., et al. (2007)	68,4 Gy	hagy.	3DCRT	normál	271	NA	89%	68%	49%	60
	75,6 Gy	magas	IMRT	normál	145	NA	92%	79%	91%	60
szignifikancia							NSz	p=0,0092	p=0,0078	

3DCRT, háromdimenziós konformális sugárterápia; IMRT, intenzitásmodulált sugárterápia; NA, nincs adat; NSz, nem szignifikáns; hagy., hagyományos; Gy, Gray; A, alacsony kockázatú; K, közepes kockázatú; M, magas kockázatú

24. Táblázat: Progressziómentes túlélés normál- és hipofrakcionált intenzitásmodulált sugárterápia esetén

Közlemény	Teljes dózis (Gy)	Dózis kategória	Sugárterápiás technika	Frakcionálás	n	Medián kor	alacsony kockázat	közepes kockázat	magas kockázat	időtáv (hónap)
Arcangeli et al. (2012)	80 Gy	magas	IMRT	normál (40 fx)	85	75	-	-	66%	60
	62 Gy (BED: 81,4 Gy)	magas	IMRT	hypo (20 fx)	83	75	-	-	83%	60
szignifikancia									p=0,01	
Kuban et al. (2010)	75,6 Gy	magas	IMRT	normál (42 fx)	102	68	-	94%	-	60
	72 Gy (BED: 80,2 Gy)	magas	IMRT	hypo (30 fx)	102	68	-	97%	-	60
szignifikancia								NSz		
Pollack et al. (2013)	78 Gy	magas	IMRT	normál (36 fx)	152	66,9	-	81%	-	60
	70,2 Gy (BED: 84 Gy)	magas	IMRT	hypo (26 fx)	151	66,7	-	85%	-	60
szignifikancia								NSz		

IMRT, intenzitásmodulált sugárterápia; NA, nincs adat; NSz, nem szignifikáns; BED, biológiai ekvivalens dózis; Gy, Gray; hypo, hipofrakcionált

25. Táblázat: A hagyományos dózisu 3DCRT és magas dózisu IMRT alkalmazása esetén kialakuló mellékhatásokat vizsgáló közlemények adatai

Közlemény	Teljes dózis (Gy)	Dózis kategória	Sugárterápiás technika	n	Mellékhatás mérési rendszere	akut GI Gr≥2	akut GI Gr≥3	akut GU Gr≥2	akut GU Gr≥3	késői GI Gr≥2	késői GI Gr≥3	késői GU Gr≥2	késői GU Gr≥3	Után-követés év
Kirichenko et al. (2006)	72 Gy	hagy.	3DCRT	928		-	-	-	-	10%	-	6%	-	3
	78 Gy	magas	IMRT	489	NA	-	-	-	-	6%	-	8%	-	3
szignifikancia										p=0,009		NSz		
Vora et al. (2007)	68,4 Gy	hagy.	3DCRT	271		54%	0%	40%	1%	16%	2%	21%	5%	5
	75,6 Gy	magas	IMRT	145	RTOG	50%	1%	49%	3%	24%	1%	28%	6%	5
szignifikancia										NSz	NSz	NSz	NSz	
Zelevsky et al. (2008)	66-75,6 Gy	hagy.	3DCRT	830		1%	-	22%	-	13%	1%	12%	3%	10
	81 Gy	magas	IMRT	741	NCI CTC 3.0	3%	-	37%	-	5%	1%	20%	3%	10
szignifikancia										p=0,04		p=0,001		p=0,01
Dolezel et al. (2010)	74 Gy	hagy.	3DCRT	94		35%	0%	27%	17%	32%	14%	14%	9%	3
	78 Gy	magas	IMRT	138	RTOG	16%	0%	33%	13%	19%	5%	13%	7%	3
	82 Gy	magas	IMRT	52		8%	0%	31%	8%	26%	2%	17%	6%	3
szignifikancia										NA	NA	NA	NA	

3DCRT, háromdimenziós konformális sugárterápia; IMRT, intenzitásmodulált sugárterápia; GI, gasztrointesztinális mellékhatás; GU, urogenitális mellékhatás; Gr, grade; NA, nincs adat; NSz, nem szignifikáns; hagy., hagyományos; Gy, Gray; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; NCI CTC 3.0, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0

26. Táblázat: A normál- és hipofrakcionált IMRT alkalmazása esetén kialakuló mellékhatásokat vizsgáló közlemények adatai

Közlemény	Teljes dózis (Gy)	Dózis/frakció	Frakciók száma	n	Mellékhatás mérési rendszere	akut GI Gr≥2	akut GI Gr≥3	akut GU Gr≥2	akut GU Gr≥3	késői GI Gr≥2	késői GI Gr≥3	késői GU Gr≥2	késői GU Gr≥3	Után-követés év
Arcangeli et al. (2010)	62 Gy	3.1	20	83	RTOG	-	-	-	-	17,0 %	-	14%	-	3
	80 Gy	2	40	85		-	-	-	-	16,0 %	-	11%	-	3
szignifikancia										NSz	NSz			
Pollack et al. (2006)	70,2 Gy	2.7	26	50	RTOG	0,0%	0,0%	6,0%	0,0%	-	-	-	-	-
	76 Gy	2	38	50		2,0%	0,0%	8,0%	0,0%	-	-	-	-	-
szignifikancia										NSz	NSz	NSz	NSz	
Dearnaley et al. (2012)	57 Gy	3	19	151	RTOG	0,8%	0,0%	7,0%	1,3%	4,8%	0,7%	4,8%	0,7%	2
	60 Gy	3	20	153		2,3%	0,0%	7,6%	0,0%	6,9%	0,7%	9,0%	4,2%	2
	74 Gy	2	37	153		2,3%	0,0%	9,0%	0,7%	7,6%	0,0%	3,5%	1,4%	2
szignifikancia										NSz	NSz	NSz	NSz	
Pollack et al. (2013)	70,2 Gy	2.7	26	151	RTOG	-	-	-	-	16,1 %	-	21,5 %	-	5
	78 Gy	2	36	152		-	-	-	-	22,5 %	-	13,4 %	-	5
szignifikancia										NSz	NSz			
Hoffman et al. (2014)	72 Gy	2.4	30	102	RTOG	-	-	-	-	10,0 %	2,0%	15,8 %	0,0%	5
	75,6 Gy	1.8	42	102		-	-	-	-	5,1%	1,0%	16,5 %	1,0%	5
szignifikancia										NSz	NSz	NSz	NSz	

GI, gasztrointesztinális mellékhatás; GU, urogenitális mellékhatás; Gr, grade; NA, nincs adat; NSz, nem szignifikáns; hagy., hagyományos; Gy, Gray; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Publikációk az értekezés témájában

Zemplényi AT, Kalo Z, Kovacs G, Farkas R, Beothe T, Banyai D, Sebestyen Z, Endrei D, Boncz I, Mangel L. Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2016 Jan 19. doi: 10.1111/ecc.12430. (**Impact factor-2014: 1,564**)

Zemplényi A, Mangel L, Kaló Z, Endrei D, Boncz I. A microcosting study of radiation therapy of localized prostate cancer. [A prosztata daganatos betegek sugárterápiájának mikro-költségszámítása]. Orv. Hetil., 2016, 157(12):461–468.

Zemplényi A, Mangel L, Szappanos Sz, Kaló Z, Kovács G, Endrei D, Lohner Sz, Boncz I. Meta-analysis of the side-effect profiles of modern radiation therapies for patients with prostate cancer. [A korszerű sugárterápiás kezelés mellékhatásainak meta-analízise prosztatarákos betegeknél]. Orv. Hetil., 2016, 157(20):776–788

Zemplényi A, Imre L, Babarczy B, Boncz I. Esetszintű kórházköltség-számítás alkalmazása a nemzetközi gyakorlatban. Egészségügyi Gazdasági Szemle, 2014; 52(1):20-26.

Az értekezés témájában megjelent idézhető konferencia absztraktok

Zemplényi A, Kaló Z, Mangel L, Endrei D, Boncz I. Comparative Cost-Effectiveness Study of Modern Radiation Therapies in Hungary for Localized Prostate Cancer. Value Health, 2014;17(7):A636.

Zemplényi A, Kaló Z, Boncz I, Endrei D, Mangel L. A Microcosting Study Of Radiation Therapy In Localized Prostate Cancer Patients In A Hungarian Tertiary Oncology Center. Value Health, 2015;18(7):A354.

Az értekezés témájában tartott konferencia prezentációk

Zemplényi A, Mangel L, Kaló Z, Endrei D, Boncz I. A korszerű sugárterápia ára: költséghatékonysági elemzés prosztatarákos betegeknél. in IME-META VIII. Országos Egészség-gazdaságtani Továbbképzés és Konferencia, Budapest, 2014. június 18-19.

Zemplényi A, Kaló Z, Boncz I, Endrei D, Mangel L. A lokalizált prosztatarákos betegek sugárterápiájának mikro-költségszámítása egy hazai regionális onkológiai centrumban. in IME-META VIII. Országos Egészség-gazdaságtani Továbbképzés és Konferencia, Budapest, 2015. június 24-25.

Egyéb témában megjelent publikációk

Mangel L, Laszlo Z, Varga Z, Sebestyen Z, Szappanos S, Locsei Z, Mezosi E, Horvath OP, Battyani I, **Zemplényi A**, Foldi I, Kollar L. Hasüregi daganatáttétek stereotaxiás sugárkezelése

egy ülésben: Beszámoló az első hazai, koponyán kívüli sugársebészeti beavatkozásról. *Orvosi Hetilap*, 2015; 156:(39) pp. 1593-1599.

Répásy B, Endrei D, Zemplényi A, Ágoston I, Hornyák L, Nagy Zs, Csákvári T, Vajda R, Boncz I. Generikus árverseny hatása a gyógyszerforgalomra és a társadalombiztosítási támogatás kiáramlásra Magyarországon. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 2015; 85:(5) pp. 83-88.

Endrei D, Zemplényi A, Molics B, Ágoston I, Boncz I. The effect of performance-volume limit on the DRG based acute care hospital financing in Hungary. *Health Policy*, 2014; 115:(2-3) pp. 152-156. (**Impact factor: 1,907**)

Ágoston I, Vas G, Endrei D, Zemplényi A, Molics B, Szarka E, Cs Horváth Z, Boncz I. A magyarországi isptályok kialakulásának és fejlődésének történelmi áttekintése a 11-18. század kezdete közötti időszakban. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2012; 50:(4) pp. 2-13.

Ágoston I, Vas G, Endrei D, Zemplényi A, Molics B, Szarka E, Boncz I. Egészségügyi kapacitások szabályozásának szakirodalmi áttekintése a nemzetközi gyakorlatban. *Egészség-Akadémia*, 2012; 3:(2) pp. 115-128.

Endrei D, Decsi T, Bódis J, Zemplényi A, Ágoston I, Molics B, Boncz I. Az aktív fekvőbeteg szakellátás finanszírozásának visszavezetése a degresszív TVK irányába 2010–2012 között. *Egészség-Akadémia*, 2012; 3:(2) pp. 129-135.

Ágoston I, Vas G, Endrei D, Zemplényi A, Molics B, Szarka E, Cs. Horváth Z, Boncz I. A magyar kórházi ellátórendszer fejlődéstörténete a felvilágosult abszolutizmustól a II. világháború végéig. *Egészség-Akadémia*, 2011; 2:(4) pp. 272-285.

Endrei D, Kollár L, Bódis J, Zemplényi A, Vas G, Ágoston I, Boncz I. Az előre meghatározott alapidjával finanszírozott teljesítmény (EMAFT) hatása a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ finanszírozására. *IME: Informatika és Menedzsment az Egészségügyben*, 2011; 10:(1) pp. 30-34.

Endrei D, Kollár L, Zemplényi A, Ágoston I, Betlehem J, Lampek K, Molics B, Boncz I. A TVK hatása az aktív fekvőbeteg-szakellátás teljesítménymutatóira 2004–2008 között. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2011; 49:(1) pp. 2-9.

Endrei D, Kollár L, Bódis J, Imhof G, Zemplényi A, Vas G, Boncz I. A teljesítményvolumenkorlát hatása a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ intézményi finanszírozására. *Orvosi Hetilap*, 2010; 151:(31) pp. 1270-1274.

Vas G, Imhof G, Ágoston I, Vas B, Betlehem J, Kresák G, Endrei D, Zemplényi A, Boncz I. A 2007. április 1-jei egészségügyi reformintézkedések hatása az összes kórházi ágyszámra. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2009; 47:(4) pp. 5-11.

Egyéb témában megjelent könyvfejezetek

Zemplényi A. Adatbázisok szerepe az egészségügyi intézmények költségvetésében In: Endrei D, Ágoston I, Boncz I. Egészségügyben használatos adatbázisok és kódrendszerek (P. 101-105.). Pécs: Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar, 2015. 117 p.

Zemplényi A. The role of databases in the budgets of health care facilities. In: Endrei D, Ágoston I, Boncz I. Databases and coding system used in healthcare. (P. 101-105.). Pécs: University of Pécs Faculty of Health Sciences, 2015. 117.p.

Egyéb témában megjelent idézhető konferencia absztraktok

Endrei D, **Zemplényi A**, Ágoston I, Molics B, Csákvári T, Danku N, Vajda R, Boncz I
The effect of degressive financing method on the Hungarian DRG based Hospital reimbursement between 2011-2013. *Value in Health*, 2014; 17:(7) p. A405.

Járomi M, Hanzel A, Endrei D, **Zemplényi A**, Csákvári T, Danku N, Boncz I, Molics B
Determination of the annual health insurance cost of outpatient care physiotherapy services for low back pain. *Value in Health*, 2014; 17:(7) p. A378.

Molics B, Járomi M, Endrei D, **Zemplényi A**, Boncz I
Age and gender distribution of outpatient care physiotherapy services for cerebral palsy and other paralytic syndromes in Hungary. *Value in Health*, 2014; 17:(7) p. A810.

Ágoston I, Szarka E, Endrei D, **Zemplényi A**, Molics B, Vas G, Boncz I
Long Term Analysis of the Hungarian Hospital Bed Capacities. *Value in Health*, 2013; 16:(7) p. A479.

Endrei D, Decsi T, Bodis J, **Zemplényi A**, Ágoston I, Molics B, Boncz I
Switching the performance volume limit (PVL) to degressive financing method in the Hungarian DRG-based hospital reimbursement between 2009-2012. *Value in Health*, 2013; 16:(3) p. A245. 1 p.

Molics B, Kranicz J, Schmidt B, Vamhidy L, Endrei D, **Zemplényi A**, Boncz I
Age and gender distribution of outpatient care physiotherapy services for traumatic injuries in Hungary. *Value in Health*, 2013; 16:(3) p. A230. 1 p.

Molics B, Hanzel A, Kránicz J, Schmidt B, Nőt L, **Zemplényi A**, Boncz I
Age and Gender Distribution of Outpatient Care Physiotherapy Services for Dorsopathia Diseases in Hungary. *Value in Health*, 2013; 16:(7) Paper A574.

Molics B, Sebestyén A, Kránicz J, Schmidt B, Nőt L, **Zemplényi A**, Boncz I
Age and Gender Distribution of Outpatient Care Physiotherapy Services for Hip and Thigh Injuries in Hungary in 2009. *Value in Health*, 2013; 16:(7) p. A574.

Zemplényi A, Endrei D, Boncz I, Kalo Z

Evidence based structural reform in the provision of hospital care: the case study of merging two institutions in Hungary. *Value in Health*, 2012; 15:(7) p. A305.

Egyéb témában tartott konferencia prezentációk:

Ágoston I, Vas G, Endrei D, **Zemplényi A**, Molics B, Szarka E, Boncz I. A magyar kórházi ellátórendszer fejlődéstörténete 1876-tól 2010-ig, a jogszabályi környezet változásainak tükrében. *Magyar Epidemiológia*, 2013; 9-10:(4-1) pp. S4-S5.

Endrei D, Decsi T, Bódis J, **Zemplényi A**, Ágoston I, Molics B, Boncz I. Az aktív fekvőbeteg szakellátás finanszírozásának visszavezetése a degresszív TVK irányába 2010-2012 között. *Magyar Epidemiológia*, 2013; 9-10:(4-1) p. S10.

Ágoston I, Vas G, Endrei D, **Zemplényi A**, Molics B, Szarka E, CS Horváth Z, Boncz I. A Magyar kórházi ellátórendszer fejlődéstörténete a felvilágosult abszolutizmustól a II. világháborúig. IME-META VI. Országos Egészséggazdasági Továbbképzés és Konferencia – Az egészség-gazdaságtan felértékelődése forrásszűke idején, 2012. június 20-21. Budapest

Ágoston I, Vas G, Endrei D, **Zemplényi A**, Molics B, Szarka E, CS Horváth Z, Boncz I. A magyarországi ispotályok kialakulásának és fejlődésének történelmi áttekintése a 11.-18. sz. kezdete közötti időszakban. IME-META VI. Országos Egészséggazdasági Továbbképzés és Konferencia – Az egészség-gazdaságtan felértékelődése forrásszűke idején, 2012. június 20.-21. Budapest

Zemplényi A, Endrei D, Boncz I. A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központja és a Baranya Megyei Kórház 2010-ben megvalósított integrációja. IME-META VI. Országos Egészséggazdasági Továbbképzés és Konferencia – Az egészség-gazdaságtan felértékelődése forrásszűke idején, 2012. június 20-21. Budapest

Endrei D, Kollár L, **Zemplényi A**, Gázsó T, Boncz I. A TVK hatása a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ intézményi szintű teljesítménymutatóira 2008-2010 között. *Magyar Epidemiológia*, 2011; 8:(4) pp. S41-S42.

Endrei D, Kollár L, Bódis J, **Zemplényi A**, Vas G, Ágoston I, Lampek K, Boncz I. The effect of reimbursement via preannounced performance base-fee on the health insurance reimbursement of the Clinical Centre of the University of Pécs. *Magyar Epidemiológia*, 2010; 7:(4) pp. S25-26.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki Boncz Imre professzor úrnak, témavezetőmnek, mindazért a segítségért, amit doktori munkám során kaptam tőle. Hasznos tanácsaival, olykor kritikus, de mindenkor építő, a munkámat segítő észrevételeivel meghatározó szerepe volt a kutatásomban, illetve a disszertációm elkészítésében.

Köszönöm Kaló Zoltán professzor úrnak, hogy olyan lenyűgözően és lelkesítően vezetett be az egészség-gazdaságtan és azon belül az egészségügyi technológiaértékelés világába, és ezzel felkeltette a szakmai érdeklődésemet a téma iránt.

Köszönöm Bódis József professzor úrnak (PTE ETK Doktori Iskola), aki a doktori iskola vezetőjeként az egyetemen megkezdett munkám kezdete óta ösztönzött az egészség-gazdaságtani témájú kutatómunkára és a doktori programban való részvételre.

Köszönöm kutatótársaimnak, Endrei Dórának, Mangel Lászlónak, Kovács Gábornak és másoknak a kutatómunka során adott hasznos szakmai tanácsaikat és észrevételeiket.

Köszönöm Decsi Tamás professzor úrnak, Kollár Lajos professzor úrnak, Jenei Zoltán kancellár úrnak és Krutki Józsefné gazdasági főigazgató asszonynak, amiért az egyetemi munkavégzésem mellett mindvégig megértően támogatták kutatói tevékenységemet, szakmai fejlődésemet, a hazai és nemzetközi konferenciákon való részvételemet.

Köszönöm édesanyámnak és néhai édesapámnak, akik szeretetükkel, folyamatos szülői támogatásukkal, valamint emberi példamutatásukkal segítettek abban, hogy megfelelő célokat tűzzek ki magam elé, és akik az orvosi műszerek területén szerzett szakmai jártasságuk révén hozzájárultak az egészségügyi technológiák iránti érdeklődésem felkeltéséhez.

Hálás vagyok feleségemnek, **Júliának** és gyermekeimnek, **Eszternek** és **Antikának**, amiért biztosították számomra azt az érzelmi háttérrel, ami lehetővé tette, hogy a kutatómunkára koncentrálhassak.