

HATÁSOSÁG ÉS TÁMOGATÁSKIÁRAMLÁS VIZSGÁLATA A KALCIUMPÓTLÁSRA SZOLGÁLÓ KÉSZÍTMÉNYEK ESETÉBEN ALLERGIÁS ÉS GYULLADÁSOS INDIKÁCIÓKBAN

¹ORSZÁGOS GYÓGYSZERÉSZETI ÉS ÉLELMÉZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI INTÉZET • ²ÁLLAMI EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÓ KÖZPONT

SZERZŐK

DR. DUDÁS DOROTTYA¹

DR. LŐRINCZ ORSOLYA¹

SZEKÉR VERA¹

LIEB TÍMEA²

HÁTTÉR

A kalcium komplex szerepet tölt be a szervezet működésében. Részt vesz az izmok összehúzódásában, a neurotranszmitterek felszabadulásában, a szív- és enzimműködés, valamint a véralvadás folyamatában, ezért a kalciummal összefüggő hiányállapotok megelőzésére és kezelésére számos okból szükség lehet. A jelenleg támogatásban részesülő¹ kalciumpótlásra szolgáló készítmények terápiás javallata beviteli mód és hatóanyag (a kalcium különböző sói) szerint részben eltér. Allergiás és gyulladásos megbetegedésekben történő alkalmazásukat vitatták, ezért elemzésünk témájul ezen indikációkat választottuk.

CÉL

Vizsgálatunk célja az allergiás és gyulladásos megbetegedésekben alkalmazott kalcium hatóanyagú készítmények hatásosságára vonatkozó evidenciák felkutatása, valamint a támogatásukra fordított kiadások indikációk szerinti megoszlásának elemzése volt.

MÓDSZERTAN

A Cochrane review-k készítésének módszertanából² kiindulva szisztematikus irodalmi áttekintést végeztünk a PubMed és a Cochrane adatbázisok felhasználásával. Keresőszóként a „calcium”, az „allergy” („hypersensitivity”) és az „inflammation” MeSH (Medical Subject Headings) kifejezéseket adtuk meg. Elemzésünkbe azokat a teljes szövegeket elérhető klinikai vizsgálatokat, meta-analíziseket és irodalmi áttekintéseket vontuk be, melyek résztvevői emberek voltak. Keresésünket az adatbázisokban elérhető teljes időszakra vonatkozóan, 2016. április 28-án futtattuk le. Ezt követően feltérképeztük a jelenleg elérhető szakmai irányelveket és finanszírozási protokollokat. Ennek során a hazai irányelvek³ és finanszírozási protokollok⁴, az UpToDate szakértői portál⁵, a NICE⁶, valamint az európai^{7,8,9}, és amerikai^{10,11,12} szakmai társaságok (immunológia, allergológia, dermatológia, pulmonológia és infektológia) terápiás javallatait kerültük áttekintésre. A költségek elemzésekor az A12AA ATC-csoportba tartozó, kalciumpótlásra szolgáló, támogatott készítményeket vettük figyelembe, melyeket a 2010-2015 közötti időszak betegforgalmi adatai alapján vizsgáltunk. A kapott betegszámokat diagnózis szerinti bontásban kategorizáltuk. Elemzésünkben azon BNO kódokra fókuszáltunk, amelyek a vizsgált készítmények vonatkozásában évente legalább 1000 beteg esetében kerültek feltüntetésre. A BNO kódokat három csoportra osztottuk: allergiás indikációra, gyulladásos betegségek indikációjára, valamint az előbbi két kategórián kívül eső egyéb indikációk csoportjára.

EREDMÉNYEK

Irodalomkeresési stratégiánkat, és az így kapott találatok számát az 1. és 2. táblázat foglalja össze:

1. táblázat: Közlemények száma a PubMed adatbázisban

Adatbázis	Lekérdezés ideje	Keresőszó	Szűkítések	Találatok száma
PubMed	2016-04-28	"Allergy and Immunology" [Mesh] AND "Calcium" [Mesh]	Clinical Study; Clinical Trial; Meta-Analysis; Review; Full text; Humans	4
		"Hypersensitivity"[Mesh] AND "Calcium"[Mesh]		90
		"Inflammation"[Mesh] AND "Calcium"[Mesh]		168

Forrás: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016-04-28

2. táblázat: Közlemények száma a Cochrane adatbázisban

Adatbázis	Lekérdezés ideje	Keresőszó	Szűkítések	Találatok száma
Cochrane	2016-04-28	"allergy" AND "calcium"	Reviews; Trials	49
		"hypersensitivity" AND "calcium"		155
		"inflammation" AND "calcium"		548

Forrás: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/2016-04-28

A találatok átvizsgálásakor 3 releváns publikációt^{13,14,15}, azonosítottunk a megjelölt indikációkban, ezek azonban a kalcium hatásosságának igazolásában számos limitációval rendelkeztek. A vizsgálatokat többnyire kis létszámú (20-25 fő) egészséges vagy tünetmentes önkéntesek bevonásával végezték, továbbá az alkalmazott kalcium dózisok rendkívül magasak voltak. Egyedül Bachert et al. 1990-ben közzétett vizsgálata alapján feltételezhető az intravénásan adott kalcium pozitív hatása allergiás rhinitisben.

A szakmai ajánlások áttekintése során nem találtunk olyan irodalmat, melyben a kalcium készítmények alkalmazását javallották volna allergiás, illetve gyulladásos megbetegedésekben. Mindössze egy 2006-ban készült, lejárt érvényességi idejű magyar irányelvben szerepelt gyógyszeres kezelési lehetőségként a kalcium az akut laryngitis terápiájának részeként szalicilátok, A-, C- vitamin, antibiotikum, és szteroidok mellett.

Az elemzésbe vont készítmények alkalmazása a rendelkezésre álló adatok alapján¹⁶ a betegszámokat tekintve az esetek több mint felében allergiás és gyulladásos megbetegedésekben történik. A készítményeket allergiás indikációkban hozzávetőlegesen az esetek 22%-ában (3. táblázat; 1. ábra), gyulladásos betegségekben pedig az esetek 34%-ában (4. táblázat; 1. ábra) alkalmazták a 2010-2015 közötti időszakban.

3. táblázat: Az éves szinten legalább 1000 fő esetében regisztrált BNO kódok 6 évre vonatkozó arányai (allergiás megbetegedések, 2010-2015)

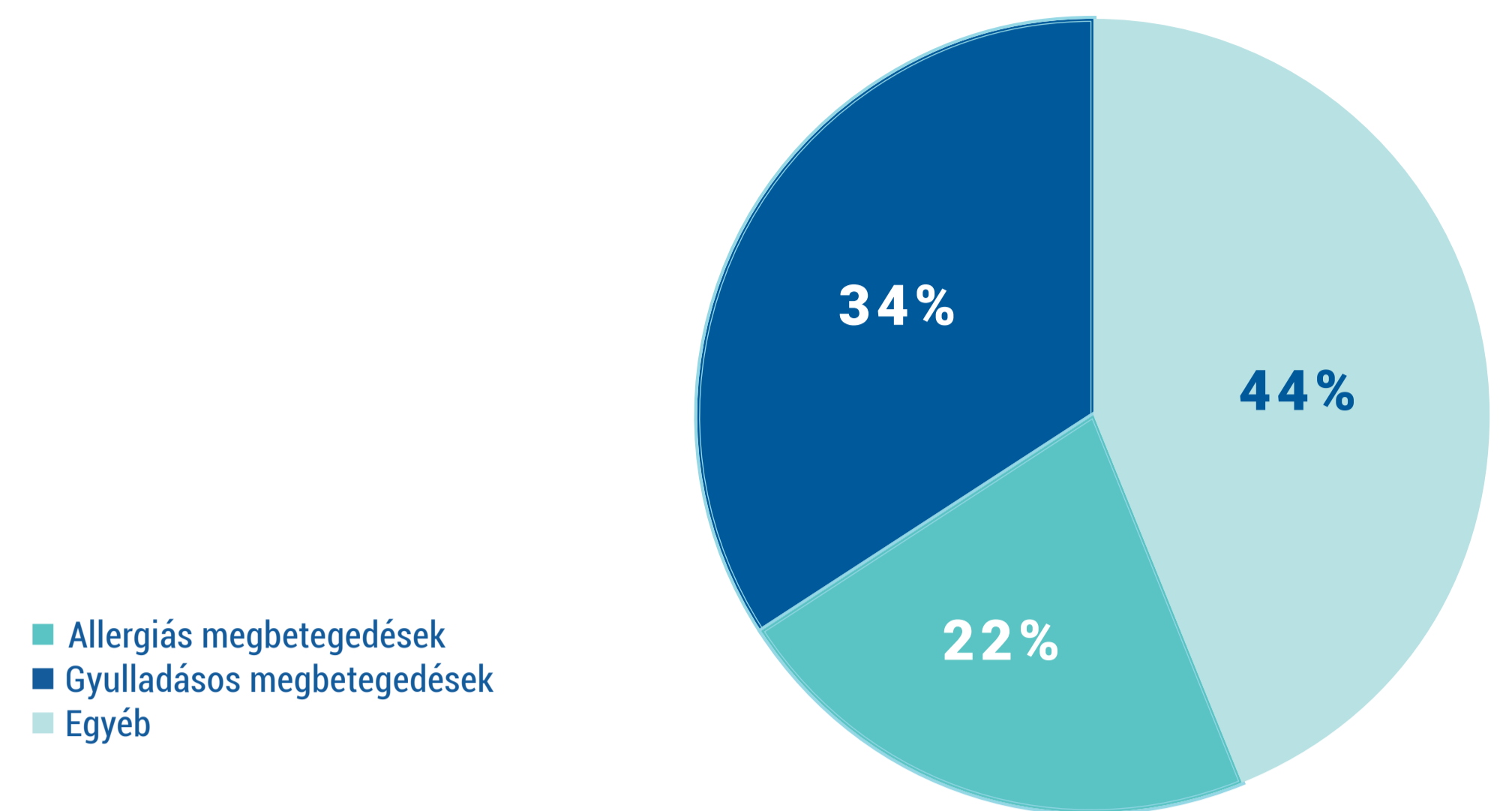
BNO	Allergiás indikációk	Betegszám	Arány
T7840	Allergia, k.m.n.	551 244	11,40%
J3040	Allergiás rhinitis, k.m.n.	128 950	2,67%
L5000	Allergiás urticaria	76 153	1,58%
L5090	Urticaria, k.m.n.	61 512	1,27%
W57H0	Nem mérges rovarok és egyéb arthropodák csípése vagy harapása	53 315	1,10%
L3090	Dermatitis, k.m.n.	45 380	0,94%
J3010	Allergiás rhinitis pollentől	27 148	0,56%
X23H0	Méhek, lódarazsak és darazsak csípése	23 196	0,48%
L2090	Atopiás dermatitis, k.m.n.	19 549	0,40%
X29H0	Mérges állat vagy növény csípése, k.m.n.	14 609	0,30%
L2390	Nem meghatározott okú allergiás kontaktdermatitis	12 557	0,26%
T6340	Egyéb mérges izeltlábúak csípése	12 498	0,26%
J3100	Idült rhinitis	9 410	0,19%
J3030	Egyéb allergiás rhinitis	9 249	0,19%
J4500	Főként allergiás asthma	7 835	0,16%
R21H0	Kiütések és egyéb nem specifikus bőrlégségek	7 704	0,16%
J3020	Egyéb szezonális allergiás rhinitis	5 924	0,12%
L2490	Nem megnevezett okú irritatív kontaktdermatitis	5 531	0,11%
	ÖSSZESEN	1 082 386	22,15%

Forrás: ÁEEK által TEA (Tételes Egészségügyi Adattár) adatbázisból szolgáltatott adatok

4. táblázat: Az éves szinten legalább 1000 fő esetében regisztrált BNO kódok 6 évre vonatkozó arányai (gyulladásos megbetegedések, 2010-2015)

BNO	Indikációk	Betegszám	Arány
J00H0	Heveny orr-garatgyulladás [meghűlés]	298 571	6,18%
B3490	Vírusos fertőzés k.m.n.	258 998	5,36%
J0290	Akut garatgyulladás, nem meghatározott	236 186	4,89%
J2090	Heveny bronchitis, k.m.n.	174 619	3,61%
J0690	Felső légúti fertőzés, k.m.n.	168 725	3,49%
J0390	Heveny mandulagyulladás, k.m.n.	94 697	1,96%
J0400	Heveny gégegyulladás	94 351	1,95%
J0410	Heveny légcsőgyulladás	86 733	1,79%
J0420	Heveny laryngotracheitis	36 098	0,75%
R05H0	Köhögés	34 437	0,71%
J0100	Sinusitis maxillaris acuta	31 312	0,65%
J0600	Heveny laryngopharyngitis	19 636	0,41%
J0500	Heveny obstructív laryngitis [croup]	17 317	0,36%
J0401	Heveny gégegyulladás (Laryngitis acuta)	16 404	0,34%
J0280	Heveny garatgyulladás egyéb meghatározott kórokozótól	12 394	0,26%
J0190	Heveny sinusitis, k.m.n.	11 277	0,23%
J3000	Vasomotor rhinitis	10 622	0,22%
J0680	Egyéb felső légúti fertőzések több helyen	9 524	0,20%
J0200	Heveny garathurut streptococcus miatt	9 225	0,19%
J0300	Streptococcus okozta mandulagyulladás	7 642	0,16%
J40H0	Bronchitis, nem heveny vagy idültnek meghatározva	7 408	0,15%
J3990	A felső légutak betegségei, k.m.n.	6 645	0,14%
J1110	Influenza egyéb légúti tünetekkel, vírus nem identifikált	6 480	0,13%
	ÖSSZESEN	1 638 679	34,13%

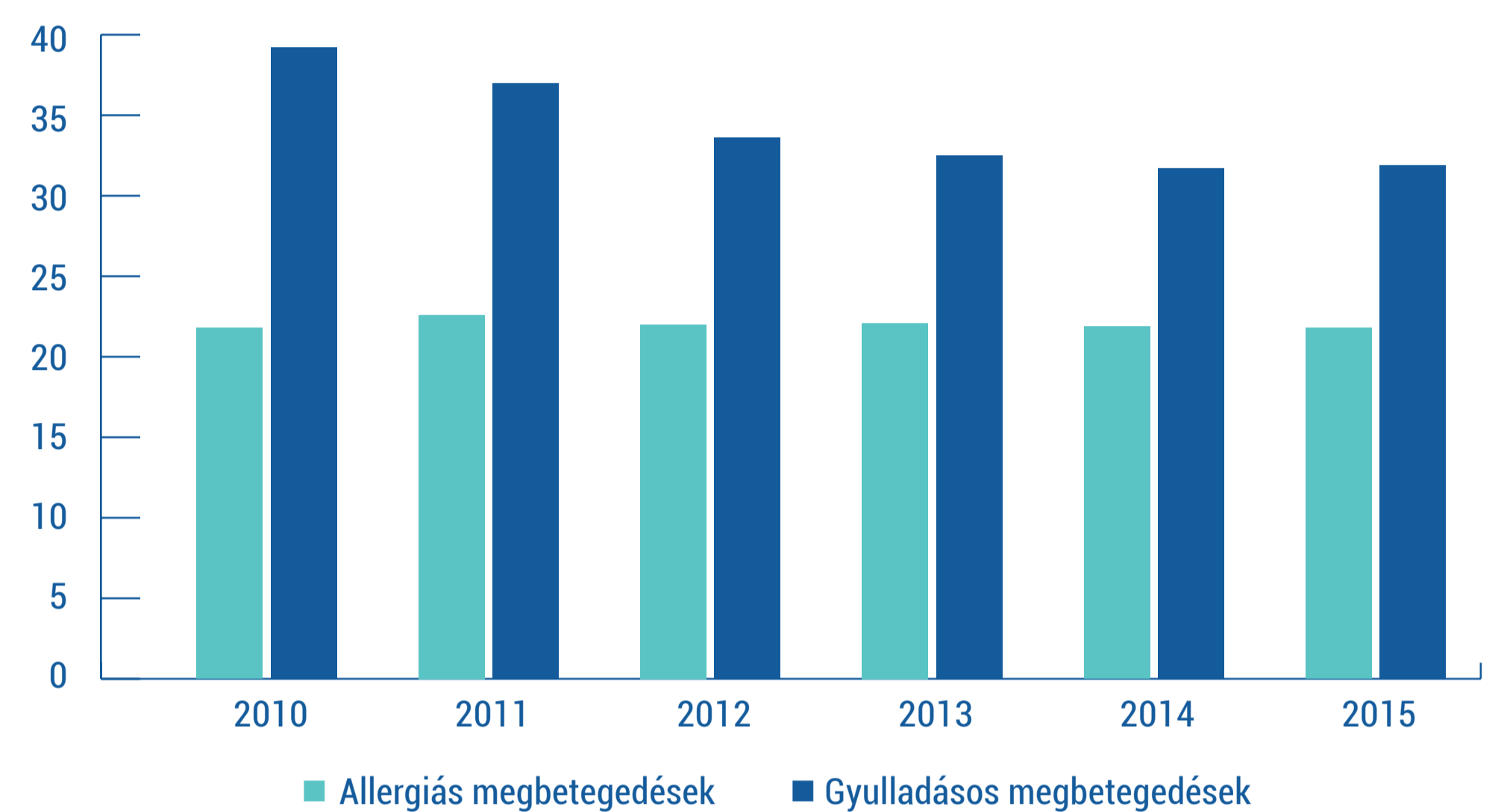
Forrás: ÁEEK által TEA (Tételes Egészségügyi Adattár) adatbázisból szolgáltatott adatok



1. ábra: A vizsgált készítmények indikációk szerinti megoszlása 2010-2015 közötti betegszámok alapján

Forrás: ÁEEK által TEA (Tételes Egészségügyi Adattár) adatbázisból szolgáltatott adatok

Évenkénti bontás szerint allergiás indikációban mindegyik vizsgált évben 22% körül alakult a fenti arány, míg a gyulladásos megbetegedésekben a készítményeket felírása 2010 és 2015 között 39%-ról 31%-ra csökkent (2. ábra).



2. ábra: A vizsgált indikációk évenkénti megoszlásának alakulása (2010-2015)

Forrás: ÁEEK által TEA (Tételes Egészségügyi Adattár) adatbázisból szolgáltatott adatok

A vizsgált időszakban a releváns indikációkat tekintve az ÁEEK által a TEA (Tételes Egészségügyi Adattár) adatbázisból szolgáltatott adatok alapján, minden jogcím figyelembevételével hozzávetőlegesen 203 millió és 267 millió Ft közé esett az elemzésbe vont készítmények támogatáskiadása évente a vizsgált 6 év során (5. táblázat).

5. táblázat: Évenkénti támogatáskiadás a vizsgált allergiás és gyulladásos indikációkat tekintve

Év	Támogatás allergiás indikációban (Ft)	Támogatás gyulladásos indikációban (Ft)	Támogatás allergiás és gyulladásos indikációban (Ft)
2010	88 265 928	115 049 835	203 315 763
2011	103 829 386	124 166 897	227 996 283
2012	112 438 978	123 868 886	236 307 864
2013	128 237 775	134 814 405	263 052 181
2014	126 043 806	126 288 688	252 332 494
2015	133 454 765	133 246 823	266 701 588

Forrás: ÁEEK által TEA (Tételes Egészségügyi Adattár) adatbázisból szolgáltatott adatok

KONKLÚZIÓ

Az elemzésünkben szereplő hatóanyagok évtizedek óta a hazai terápiás paletta részét képezik. Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet¹⁷ alapján a klinikai gyakorlatban legalább tíz éve alkalmazott hatóanyagokra különleges szabályok vonatkoznak: hatásosságuk és biztonságosságuk nem csak klinikai vizsgálatokból, hanem egyéb tényforrásból származó adatokkal is alátámasztható.

Kutatásunk során nem találtunk a kalcium készítmények hatásosságát igazoló megfelelő tudományos szakirodalmi forrást allergiás és gyulladásos megbetegedésekben. Eredményeink szerint a betegszámokat tekintve az esetek közel 56%-ban írták fel kalciumot allergiás és gyulladásos megbetegedések kezelésére. Ez alapján a támogatáskiadás jelentős része olyan indikációkban történt, amelyekben az adott készítmények alkalmazása nem megalapozott.

IRODALOM

- OEP. Publikus Gyógyszertervezés (PUPHA) 2016. április
- The Cochrane Collaboration: Julian PT Higgins and Sally Green: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0, updated March 2011 <http://handbook.cochrane.org/>
- Egészségügyi Szakmai Kollégium: Egészségügyi szakmai irányelvek téma <https://kollegium.aEEK.hu/site/index.html>
30. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez: http://njt.hu/cgi_bin/njt_doc.cgi?docid=131312.317640
- UpToDate szakértői portál: <https://www.uptodate.com/contents/search>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- European Dermatology Forum: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>
- European Respiratory Society: <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>
- American Academy of Dermatology: <https://www.aad.org/practice-tools/quality-care/clinical-guidelines>
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: <https://www.aaaai.org/practice-resources/statements-and-practice-parameters/practice-parameters-and-other-guidelines-page>
- American Thoracic Society: <https://www.thoracic.org/statements/>
- Bachert C, Drechsler S, Keilmann A, Seifert E, Schmidt R and Welzel D: Decreased reactivity in allergic rhinitis after intravenous application of calcium. A study on the alteration of local airway resistance after nasal allergen provocation. Original: Verminderung der Reaktivität bei Rhinitis Allergica durch intravenöse Applikation von Kalzium. Klinisch-Experimentelle Studie über die Beeinflussung des Atemwegwiderstandes nach nasaler Allergen-Provokation. Arzneimittel-Forschung 1990, 40(9), 984
- Debelic M: Antiallergic effect of a calcium preparation administered orally, a controlled double-blind study. Original: Zur Antiallergischen Wirksamkeit eines oralen Kalzium-Preparates. Kontrollierte Doppelblind-Studie Fortschritte der Medizin, 1979, 97(35), 1537
- Haas PJ: Drug effects against mechanically stimulated itch with concomitant erythemas and wheals of the skin. Clinical-experimental investigations. Fortschr.-Med. 1983, 101(42), 1939
- ÁEEK által TEA (Tételes Egészségügyi Adattár) adatbázisból szolgáltatott adatok
- 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0500052.EUM