

**Invazív-EEG monitorozási eljárások rezektív epilepsziasebészeti beavatkozások tervezésében történő alkalmazásának költség-hasznossági elemzése gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek körében**

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**



**Kovács Sándor**

**Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

Doktori iskola vezetője: **Prof. Dr. Pintér Erika** egyetemi tanár  
Program- és témavezető: **Prof. Dr. Botz Lajos** egyetemi tanár  
Társ-témavezető: **Dr. Zemplényi Antal Tamás** egyetemi docens

**Pécsi Tudományegyetem**

**Gyógyszerésztudományi Kar**

**Egészségügyi Technológiaértékelési és Farmakoökonómiai  
Kutatóközpont**

**Pécs, 2023**

# I BEVEZETÉS

Az egészségügyi ellátásban az elmúlt 5 évtized technológiai fejlődése valódi áttörést hozott számos különböző területen. Az olyan technológiai területek, mint például a célzott rákterápia, a személyre szabott gyógyászat, a fejlett képalkotó diagnosztika, a nagy ízületek művi pótlása és cseréje, valamint a modern fájdalomcsillapítás csak a jéghegy csúcsa. Az egészségüghöz kapcsolódó technológiák elterjedése és a hozzájuk kapcsolódó egyre növekvő egészségügyi költségek egy új tudományosan megalapozott módszer, az egészségügyi technológiaértékelés felemelkedését katalizálták.

Az egészségügyi technológiaértékelés az egészségügyi alkalmazási területtel bíró technológiák hatásosságának, eredményességének, költséghatékonyságának és egyéb tulajdonságainak szisztematikus értékelése, ami a technológia közvetlen és szándékolt következményeivel, valamint közvetett és nem szándékolt hatásaival foglalkozik (Goodman, 2014). Az értékelés fő célja, hogy tájékoztassa az egészségpolitikai döntéshozókat egy új technológia jellemzőiről a jelenlegi standard ellátással összehasonlítva.

Az elmúlt 30 év során az egészségügyi ellátás folyamatosan növekvő költsége, valamint a magas színvonalú egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés megőrzésére, illetve javítására irányuló társadalmi elvárás ösztönözte az egészségügyi technológiáknak megfelelő elemzési keretrendszer kidolgozását és döntéshozói szinten történő alkalmazását. Az új technológiák rendkívül sokféle módon és gyakran kritikus mértékben növelik az egészségügyi költségeket, és mivel még a leggazdagabb országok esetében is korlátozott az egészségügyi kiadásokra fordítható költségvetés, a HTA keretrendszer és annak alkalmazása jelentősen javította a forrásallokációs döntések általános minőségét az egészségügy területén (Angelis et al., 2018; Drummond et al., 2008)

Az egészségügyi technológiaértékelés az új gyógyszerek és költséges orvostechnikai eszközök esetében az árképzési és technológiabefogadási döntések, azaz az egészségügyi technológiák egészségbiztosítási finanszírozásba való befogadásának alapjává vált. Bár ugyanilyen fontos lenne a klinikai környezetben nyújtott orvosi beavatkozások költséghatékonyságának értékelése is, a HTA-módszertan alkalmazása ezen a területen még mindig ritkán fordul elő.

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség (Elger & Schmidt, 2008), amit a becslések szerint világszerte 50 millió embernél diagnosztizálnak (WHO, 2017). Az

epilepszia standardizált incidenciája Európában 24-82/100 000 lakos/év között mozog (Behr et al., 2016). Az epilepszia prevalenciája Európában országonként és a különböző életkorú populációkban eltérő, az általános populációban 3,3-7,8/1000 lakos és a gyermekgyógyászati vizsgálatokban 3,4-5,8/1000 lakos között változik (Behr et al., 2016).

Az epilepsziás roham első megjelenése után az azonnali epilepsziaellenes gyógyszeres (AED, antiepileptic drug,) kezelés nem szükséges, ezt általában két vagy több nem provokált roham után kezdik alkalmazni, és a betegek 63%-a megfelelő kezelés mellett rohammentes maradt (Kwan & Brodie, 2000). Annak ellenére, hogy az elmúlt 15-20 évben új AED-ek jelentek meg, az epilepsziás betegek körülbelül 30%-nál fordulnak elő ismétlődő rohamok, és sokan tapasztalnak nemkívánatos mellékhatásokat. Annak ellenére, hogy az epilepszia kizárólag AED-kel történő kezelésében még mindig vannak kielégítetlen egészségügyi szükségletek, és hogy az epilepszia műtét a rohamok jelentős csökkentését vagy teljes kontrollját biztosíthatja a refrakter epilepsziában szenvedő betegek számára (Kelly & Chung, 2011), az epilepszia sebészet továbbra is a leginkább kihasználatlan terápiás beavatkozási forma az epilepszia kezelésében (J. Engel, 2016).

Általánosságban, az érintett agyi régió sebészi reszekciója hosszú távú rohammentességet biztosít, azonban a beavatkozás előtt elengedhetetlen az átfogó műtét előtti kivizsgálás, amely gyakran funkcionális vagy metabolikus képalkotást és hosszú távú intrakraniális EEG-monitorozást is magában foglal (Jeha, Najm, Bingaman, Dinner, Widdess-Walsh, et al., 2007); Lüders et al., 2006; Spencer & Huh, 2008) 1.

Ha a noninvazív kivizsgálás nem vezetett eredményre, és a rutinszerű EEG monitorozás nem elegendő, akkor a rohamfókuszt közeléből származó EEG-jel rögzítésre van szükség, ami az agy felszínén vagy az agy állományában elhelyezett elektródák segítségével történhet.

Ez az eljárás jelentős erőforrást köt le az egészségügyi szolgáltató részéről és az alkalmazott elektródák költsége is magas, amit a hagyományos noninvazív kivizsgálás költségét megtérítő finanszírozásból nem lehet kigazdálkodni. Az invazív EEG monitorozás költségét abban az esetben érdemes közfinanszírozás terhére megtéríteni, ha a betegek számára nyújtott előnyök arányban állnak annak költségeivel. Ennek vizsgálatára szolgál az egészségügyi technológiaértékelés. Magyarországon a gyógyszereken kívül nem jellemző más egészségügyi technológiák értékelése, így az összetett orvosi eljárás

(előzetes diagnosztikai kivizsgálás és azt követő műtéti beavatkozás) értékelésének hiánya korlátozza, hogy hazánkban a megalapozott finanszírozási döntéshez tudományos bizonyíték erejű információ álljon rendelkezésre.

## II CÉLKITŰZÉS

Az értekezésemben arra a kérdésre kívánok választ adni, hogy érdemes-e ma Magyarországon az invazív EEG monitorozási technológiák alkalmazását finanszírozni epilepsziasebészeti beavatkozások tervezésében a gyógyszerrezisztens, MRI-negatív, refrakter fokális epilepszia betegek körében? A dolgozat, ennek a kérdésnek megfelelően, egy finanszírozói döntést kíván támogatni azzal, hogy meghatározza, lehet-e egészségnyereség-többletet elérni az invazív EEG monitorozási beavatkozások alkalmazása révén, és amennyiben igen, ez milyen többletköltséggel jár a jelenleg sztenderdnek tekinthető gyógyszeres kezelés költségéhez képest, és mindezek alapján melyik kezelési alternatívát célszerű finanszírozni a magasabb társadalmi haszon elérése érdekében.

A kérdésfeltevésből kiindulva az invazív EEG monitorozási eljárás egészség-gazdaságtani elemzésére irányuló kutatásunk során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

Az invazív EEG monitorozási eljárások eredményessége és a lehetséges komplikációk felmérése:

- Az invazív EEG monitorozási beavatkozások és a jelenleg sztenderdnek tekinthető gyógyszeres kezelés eredményességének összevetése a beavatkozás eredményeként kialakuló rohammentes állapot valószínűségének vizsgálatával MRI-negatív, gyógyszer rezisztens epilepszia betegek körében.
- Az invazív EEG monitorozási beavatkozások és a jelenleg sztenderdnek tekinthető gyógyszeres kezelés komplikációs profiljának összevetése.

Az invazív EEG monitorozási eljárások valós önköltségének felmérése:

- Az invazív EEG monitorozási eljárások valós önköltségének meghatározása egészségügyi szolgáltatói adatok alapján.

Az invazív EEG monitorozási eljárások költséghasznosságának értékelése finanszírozói nézőpontból:

- A vizsgált invazív EEG monitorozási alternatívák és a sztenderdek tekinthető gyógyszeres kezelés egészségnyereségének (QLAY) és költségének meghatározása.
- Az invazív EEG monitorozási eljárások inkrementális költséghatékonysági rátájának meghatározása a releváns komparátorral szemben.
- A bizonytalan paraméterek döntésre gyakorolt hatásának vizsgálata egyváltozós determinisztikus és többváltozós probabilisztikus érzékenységvizsgálat segítségével.
- Az invazív EEG monitorozási eljárások aggregált költségvetési hatásának meghatározása.

A technológiaértékelési keretrendszer változásainak összefoglalása és ennek hatása az invazív EEG monitorozási eljárások költséghatékonysági eredményére:

- A technológiaértékelési beadvány és jelen értekezés véglegesítése között a technológiaértékelési keretrendszer jelentős változáson ment át, elsősorban a költséghatékonysági küszöbértéket illetően, ezért ezen változások és azok költséghatékonysági eredményre gyakorolt hatásainak megjelenítése is célja az értekezésnek.

### **III AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉS KERETRENDSZERE**

A szűkös egészségügyi erőforrások optimális felhasználása érdekében az új technológiák elterjedését és finanszírozásba történő befogadását a klinikai hatásosságukra, eredményességükre és költséghatékonyságukra vonatkozó bizonyítékokhoz kell kötni (Rosen & Gabbay, 1999). Az egészségügyben különböző egészségügyi szolgáltatások iránti különböző kereslet keletkezik, és így a különböző egészségügyi technológiák preferenciája is különbözik. Mivel azonban az erőforrások korlátozottak és a kínálat nem mindig felel meg a keresletnek, a kereslet növekedésével mindig új technológiák és eljárások alakulnak ki. Newhouse már 1992-ben kimutatta, hogy a technológiai fejlődés járul hozzá a legnagyobb mértékben az egészségügyi kiadások növekedéséhez (Newhouse, 1992). Ez azonban elkerülhetlenné teszi a különböző egészségügyi technológiák közötti rangsorolást (Kristensen & Sigmund, 2007).

Az egészség-gazdaságtani elemzések segítenek meghatározni a legjobb erőforrás-elosztást az egészségügyi ágazatban. Az alternatívák közötti elengedhetlen választás és ennek hatása az erőforrások elosztására az egészségügyi technológiaértékelés (HTA,

health technology assessment) központi kérdése. A HTA legfontosabb kérdése tehát az, hogy az egészségügyben milyen technológiával, milyen egészségnyereséget állíthatunk elő, és ezt hogyan osszuk el a társadalomban? Ebben az értelemben az egészség-gazdaságtani elemzés szerepe a HTA-ban az, hogy előkészítse a különböző technológiák erőforrás-felhasználására vonatkozó szükséges információkat, és összehasonlítsa az általuk létrehozott egészségnyereségüket. A HTA elsődleges célja továbbá annak megállapítása, hogy a technológia társadalmi szempontból vonzó-e vagy sem (Kristensen & Sigmund, 2007).

Azt pedig, hogy egy adott technológia társadalmi szempontból mennyire vonzó, azt különböző országok különböző döntéstámogatási keretrendszerek kialakításával teszik láthatóvá. Az Európai országok nagy részénél, ezen döntéstámogatási keretrendszer alapját az egészség-gazdaságtani elemzésekhez kapcsolódó irányelvek határozzák meg. Adott országokban ezen irányelv részét képezi az úgynevezett költséghatékonysági küszöbérték (cost-effectiveness threshold, CET), ami az egységnyi egészségnyereségre jutó elfogadható többletköltséget számszerűsíti. A küszöbérték nominális értéke országról országra változhat, valamint országonként is időszakosan felülvizsgálatra kerül, viszont elméleti és gyakorlati megfontolások alapján az értékének tükrözni kell az ország gazdasági teljesítőképességét, valamint azt a tágabb gazdasági környezetet, amiben az adott ország a technológiák befogadásáról szóló döntéseit meghozza.

## **IV AZ KUTATÁS EGÉSZSÉGÜGYI HÁTTERÉNEK BEMUTATÁSA**

### **IV.1 EPILEPSZIA DEFINÍCIÓJA, EPIDEMIOLOGIÁJA ÉS TERÁPIÁS MODALITÁSAI**

Az epilepszia az egyik leggyakrabban előforduló neurológiai betegség (Behr et al., 2016; Elger & Schmidt, 2008), olyan krónikus központi idegrendszeri kórállapot, aminek fő klinikai jellemzője az ismétlődő, rövidebb-hosszabb rohamszerű események (epilepsziás rohamok), amelyek általában spontán lépnek fel és önmaguktól szűnnek meg. Az epilepszia kialakulása olyan kórfolyamatok következménye, amik az idegsejtek ingerlékenységének tartós és kórosan fokozott megváltozását okozzák. Epilepszia betegségnek tartjuk, ha az epilepsziás rohamok felismerhető provokáló körülmény nélkül, ismétlődve lépnek fel. Az epilepszia diagnózisa egyetlen nem-provokált roham alapján is

kimondható, ha nagy a valószínűsége a roham ismétlődésének (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelv, 2008).

Az epilepsziás roham megjelenési formáját az epileptogén zóna (EZ) anatómiai lokalizációja és patofiziológiai mechanizmusa határozza meg. Az epilepszia súlyosságát legfőképpen (de nem kizárólagosan) a rohamgyakoriság, és részben a rohamforma határozzák meg (Magyar Epilepszia Liga, 2008).

Az epilepszia incidenciája 0.4-1.0%, bimodális megjelenésű (Behr et al., 2016; Kotsopoulos et al., 2002). Csecsemő- és gyerekkorban a legnagyobb, ekkor eléri az 1 %-ot, majd a serdülőkorig csökkenő tendenciával jellemezhető, amit a késői (> 60 év) csúcs követ. Mivel az epilepszia gyakran évtizedekig tart, ezért a kumulatív incidenciája az életkor vége felé eléri a 3-5,0%-ot. Az epilepszia pont prevalenciája a magyar populációban átlagosan 0,5-1,0% (Magyar Epilepszia Liga, 2008).

Az epilepszia a népesség 0,3-0,6%-át érinti a fejlett ipari országokban, azaz feltételezhető, hogy Magyarországon 50-60 ezer epilepsziás beteg él (Péntek et al., 2013).

Epilepszia betegség esetén a beteget gyógyszeres kezelésben részesítik, melyet antiepileptikus kezelésnek neveznek. Azon betegek esetén, akiket a megfelelően beállított antiepileptikus kezelés ellenére sem (első, második, esetleg harmadik vonalbeli antiepileptikum maximális, a beteg által még tolerálható dózisu adása mellett sem) lehet rohammentessé tenni, gyógyszerrezisztens epilepszia betegség áll fönt (French, 2007; Kwan et al., 2010, 2011). Ezen betegek esetében, annak ellenére, hogy nem biztosít teljes rohammentességet, folytatni kell a gyógyszeres terápiát, mivel a gyógyszer elhagyása esetén a beteg akár életveszélyes állapotba, status epilepticusba is kerülhet. A harmadik és további beállított antiepileptikum kezelés a betegek 3-4% esetén biztosít rohammentességet (Choi et al., 2008, 2011). A gyógyszerrezisztens esetek aránya 23-30 % (Banerjee et al., 2009; Marson et al., 2005; Mula & Cock, 2015; Remy & Beck, 2006a), ami Magyarországon legalább 7-18 ezer beteget jelent.

A gyógyszerrezisztens eseteknek a 17-34 %-a MR-negatív (Alarcón et al., 2006; Chapman et al., 2005; Jeha, Najm, Bingaman, Dinner, Widdess-walsh, et al., 2007; Lee et al., 2005; Lerner et al., 2009; Remy & Beck, 2006b) vagyis ezekben az esetekben epilepszia protokoll szerint elvégzett koponya MRI vizsgálat alapján specifikus epileptogén lézió nem igazolható. Magyarországon a fentiek alapján legalább 1500-6000 MR-negatív gyógyszerrezisztens epilepsziás beteg él.

Az epilepszia betegség terápiája gyógyszeres, sebészi és egyéb elemekből áll. A kezelés alapvető célja a rohammentesség elérése és az életminőség javítása. Az epilepszia betegek 60-70%-a rohammentessé válik a megfelelő antiepileptikumok hatására (Kwan & Brodie, 2000). Azonban, körülhatárolhatóak olyan epilepszia szindrómák, amelyekben a műtéti terápia meghaladja a farmakoterápia eredményeit (Magyar Epilepszia Liga, 2008). A műtéti kezelés lehetőségére már az első két bázis szer kudarca után megfontolandó, ha műtétilag kezelhető epilepsziáról van szó (Magyar Epilepszia Liga, 2008).

Általánosságban elmondható, hogy a hosszútávú rohammentességet az epilepsziás góc által érintett agyi terület rezekciója biztosítja (Jeha, Najm, Bingaman, Dinner, Widdess-Walsh, et al., 2007; Lüders et al., 2006; Spencer & Huh, 2008). Abban az esetben, ha nem-invazív eljárásokkal a lokalizáció nem eredményes (MR-negatív), a góc közeléből származó EEG felvétel szükséges, amit invazív EEG monitorozás során az agy közvetlen felszínére (subduralis strip and grid elektródok használatával) vagy az agyállományba (mélyelektródák) helyezett elektródákkal lehetséges (Shah & Mittal, 2014).

#### IV.2 A KLINIKAI GYAKORLATBA BEVONHATÓ ÚJ ELJÁRÁS LEÍRÁSA

Az epilepsziás rohamok típusának, valamint az epilepszia diagnózis meghatározásának alapvető standard eszköze a hosszútávú videó-EEG monitorozás. Az elmúlt 30 évben a noninvazív skalp EEG vizsgálatok mellett hosszú távú invazív EEG monitorozási eljárások is megjelentek, amelyek extratemporális elhelyezkedésű és/vagy MR negatív epilepsziás gócok esetén is alkalmazhatók. Ennek legfőbb oka, hogy az epilepsziás góc sebészeti eljárás során történő eltávolítása hosszú távon jobb kimenetelt biztosít, mint a komparátorként alkalmazott gyógyszeres terápia (Téllez-Zenteno et al., 2010; Wiebe et al., 2001)

Az MR-negatív és MR-pozitív gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek 2 lépcsős műtéti eljárás során, sztereotaxiás EEG vizsgálattal (SEEG) és/vagy subduralis elektródokkal készült elektrokortikográfiával (ECoG) kiegészített invazív EEG monitorozás (SDG) segítségével operálhatóvá válhatnak (Serletis et al., 2014; Taussig et al., 2014; Yang et al., 2017). Az SEEG és az SDG invazív, exploratív diagnosztikus eljárás, ami az elektroklinikai adatok, valamint az epilepszia protokoll szerinti koponya MRI és FDG-PET vizsgálatok eredményei alapján indikálható.



## V MÓDSZEREK

### V.1 A MODELL KONCEPCIÓ KIALAKÍTÁSA

A cost-effectiveness analysis registry<sup>1</sup> (CEAR), a Scopus és az NHS Economic Evaluations Database<sup>2</sup> adatbázisait használva, arra a következtetésre jutottunk, hogy az általunk vizsgált kérdéssel kapcsolatban, ami az invazív EEG beavatkozás, mint önálló lokalizációs modalitás az epilepsziasebészeti tervezési folyamatban, költséghatékonysági elemzés még nem készült.

Azonban sikerült két publikációt azonosítani, amik az epileptogén fókus azonosításához használt lokalizációs stratégiák költséghatékonyságát elemzik. Modellünk koncepciója a Burch et al., 2012 által fejlesztett és publikált döntéstámogatási és költséghatékonysági elemzésre alapozva készítettük el. Modellünkben a sztereotaxiás EEG monitorozás költséghatékonyságának meghatározására fektettük a hangsúlyt, és a betegség összetettségének megfelelően a monitorozás eredményét részletesebben leíró modellt fejlesztettünk (Kovács et al., 2021).

### V.2 AZ INVAZÍV EEG BEAVATKOZÁS EREDMÉNYESSÉGE, BIZTONSÁGOSSÁGA ÉS AZ EGÉSZSÉGI ÁLLAPOTOKHOZ KAPCSOLÓDÓ HASZNOSSÁG ÉRTÉKE

Epilepszia betegség esetén a különböző terápiák hatásosságát a beavatkozás hatására kialakuló roham mentes állapottal (Engel Class I) és ezen állapot hosszát leíró progressziómentes túlélési mutatókkal adják meg. Az Engel féle osztályozás alapvetően az epilepsziasebészeti beavatkozás utáni rohamállapot leírására szolgált (J. J. Engel et al., 1993).

Az invazív EEG diagnosztikai eljárás preoperatív epilepsziasebészeti kivizsgálásban mutatott eredményességére és biztonságosságára vonatkozó irodalmi adatokat célzott és referencia alapú irodalomkeresés segítségével azonosítottuk PubMed adatbázis használatával. A keresésünkben az invazív EEG eljárás és az eredményességre vagy

---

<sup>1</sup> <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx>

<sup>2</sup> Információk az NHS Economic Evaluations Database tartalmával kapcsolatban <http://vortal.htai.org/index.php?q=node/238>

Az adatbázis a <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> honlapon érhető el.

biztonságosságra vonatkozó kifejezés szinonimait használtuk, és további megszorításokat nem alkalmaztunk, hogy a lehető legszélesebb találati kört láthassuk.

A célzott irodalomkeresésben, valamint a cikkek értékelésében és az adatok validitásának ellenőrzésében a Pécsi Tudományegyetem (PTE) és az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet (OKITI) neurológiai és idegsebészeti szakemberei vettek részt.

### V.3 A MODELLBEN HASZNÁLT ADATOK VALIDÁCIÓJA SAJÁT METAANALÍZIS SEGÍTSÉGÉVEL

Az új eljárás modellezése során tapasztalt hiányosságok és bizonytalanság az invazív EEG eredményességét illetően, saját metaanalízist készítettünk a beavatkozások eredményességének értékelésére (Toth et al., 2019), amit az általunk a modellben használt átmeneti valószínűségi változók független validációjára használtuk.

### V.4 ERŐFORRÁS FELHASZNÁLÁS ÉS EGYSÉGGKÖLTSÉGEK

A modellben használt erőforrás felhasználási adatokat a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Neurológiai, valamint Idegsebészeti Klinikáin elvégzett beavatkozás során tételes adatgyűjtés során mértük fel. A beavatkozás teljes folyamatát a felmerülő erőforrás felhasználás pontosabb azonosítása érdekében alfolyamatokra bontottuk, és minden egyes alfolyamat esetén monitoroztuk a ténylegesen felhasznált erőforrásokat. Az erőforrásfelhasználáshoz tartozó egységkötségeket a Pécsi Tudományegyetem kontrolling rendszeréből származtattuk a tényleges önköltségnek megfelelően.

A beavatkozás közvetlen költségeit az erőforrás felhasználás és egységkötség szorzataként számítottuk ki. A közvetett költségeket és általános költséget ápolási napra vetítve számoltuk ki, majd az egy esetre vonatkozó átlagos ápolási napok számának átlaga alapján határoztuk meg.

### V.5 SZENZITIVITÁS VIZSGÁLAT

A modell paramétereinek bizonytalanságából származó lehetséges eltéréseket egyrészt egyváltozós vagy determinisztikus másrészt probabilisztikus érzékenység-vizsgálatok sorozatában teszteltük. A determinisztikus érzékenységvizsgálat (DSA) során a modell változóinak egyenként történő megváltoztatásával teszteltük a változók inkrementális költséghatékonysági mutatóra gyakorolt hatását.

A probabilisztikus érzékenységvizsgálat (PSA) során 1000 szimulációt futtattunk a Monte Carlo elemzésben, hogy megkapjuk az egyes szimulációk megfelelő inkrementális költségét és QALY-értékét. Ezeket a szimulációkat használtuk fel a költséghatékonysági elfogadhatósági görbék (cost-effectiveness acceptability curve=CEAC) kiszámításához is a SEEG és a SDG beavatkozások esetében, amelyek a költséghatékonyság valószínűségét mutatják az egyes alternatívák esetében a költséghatékonysági küszöbérték különböző értékei mellett.

## **VI EREDMÉNYEK**

### **VI.1 EREDMÉNYESSÉG ÉS KOMPLIKÁCIÓK**

#### **VI.1.1 EREDMÉNYESSÉG (SEEG)**

Annak ellenére, hogy MR negatív gyógyszerrezisztens betegek esetén az epilepszia sebészeti beavatkozás előtti epileptogén zóna invazív EEG monitorozással történő meghatározása egyre gyakoribb, a klinikai vizsgálatok minősége, valamint a bizonyítékok szintje ezt a változást nem követte le. Keresésünkben sem megfelelő minőségű randomizált klinikai vizsgálatot se metaanalízist nem találtunk. Azonban a közleményben hivatkozott irodalmak részletes áttekintésével olyan nagy elemszámú monocentrikus vizsgálatokat azonosítottunk (Cohen-Gadol et al., 2006; Devaux et al., 2008; Elsharkawy et al., 2009; Gonzalez-Martinez et al., 2014), amelyek eredményességre vonatkozó adatait a SEEG eljárás modelljéhez fel tudtuk használni.

SEEG beavatkozás esetén Cohen-Gadol eredményeit alapul véve az 1 éves műtét utáni rohammentes kimenetel valószínűsége 0,800, ami az 2. év végére 0,760-ra csökken, majd az ötödik évtől 0,740. Extratemporális lokalizáció esetén az 1 éves műtét utáni rohammentes kimenetel valószínűsége 0,420, ami a későbbi időpontokban nem csökken.

#### **VI.1.2 EREDMÉNYESSÉG (SDG)**

Subdurális strip és grid EEG monitorozásra vonatkozó metaanalízist az irodalomban nem tudtunk azonosítani, így egyedi tanulmányok eredményét vizsgáltuk, és végül MacDougall eredményeit alkalmaztuk (Bulacio et al., 2012; MacDougall et al., 2009; Mullin, Sexton, et al., 2016; Vadera et al., 2013). MacDougall eredményeit alapul véve temporális lokalizáció esetén az 1 éves műtét utáni rohammentes kimenetel valószínűsége 0,5254, ami az 2. év végére 0,4653-ra csökken. Extratemporális lokalizáció esetén az 1 éves műtét utáni rohammentes

kimenetel valószínűsége 0,4075, míg az 2 éves 0,3608. SDG modellünkben ezen hatásossági eredményeket extrapoláltuk azzal a feltételezéssel, hogy az 2. év után a rohammentes állapot valószínűsége nem csökken tovább.

### VI.1.3 AZ INVAZÍV-EEG BEAVATKOZÁSOK EREDMÉNYESSÉGÉNEK VALIDÁCIÓJA SAJÁT METAANALÍZIS ALAPJÁN

31 'single arm' obszervációs vizsgálat eredményeit felhasználva az iEEG monitorozást követően elvégzett összes rezektív műtét arányát, valamint az utánkövetett esetekből számított rohammentességi rátát saját metaanalízis segítségével is meghatároztuk (Toth et al., 2019).

Az SDG-csoportban 19 közleményben 1025 intervenciót azonosítottunk míg SEEG esetén 974 intervenció eredményét 16 cikkben tették közzé.

Az SDG-monitorot követően a rezektív műtétek aránya 88,8% (95% CI: 83,3%-92,6%); ( $I^2=76,99\%$ ;  $p<0,001$ ) volt, míg az SEEG-csoportban 79,0% (95% CI: 70,4%-85,7%); ( $I^2=72,47\%$ ;  $p<0,001$ ).

Az összes vizsgált esetet figyelembe véve az SDG-monitorizálást követően, az utánkövetett rezektív csoportban az az Engel I. kimenetel aránya 55,9% volt (95% CI:50,9%-60,8%), míg a SEEG monitorok használata után 64,7% (95% CI:59,2%-69,8%). A különbség a rohammentes kimenetel között a SEEG és az SDG csoportok között statisztikailag szignifikáns volt ( $p=0,02$ ).

Az EZ lokalizációját figyelembe véve temporális lokalizáció esetén az SDG csoportban az Engel I. kimenetel aránya 56,7% volt (95% CI:51,5%-61,9%) míg a SEEG csoportban 73,9% (95% CI: 64,4%-81,6%) volt. A különbség a roham-mentes kimenetek között statisztikailag szignifikáns volt ( $p=0,002$ ) temporális lokalizáció esetén. Extratemporális lokalizáció esetén az SDG csoportban az Engel I. kimenetel aránya 46,7% (95% CI: 36,5%-57,2%) míg a SEEG csoportban 61,0% volt (95% CI:51,0%-70,2%) volt. Bár a különbség a roham-mentes kimenetek között extratemporális EZ lokalizáció esetén a határon mozog, de statisztikailag szignifikáns eltérést még nem mutatható ki  $\alpha=0,05$  szint mellett ( $p=0,053$ ).

A fent bemutatott adatok, az invazív EEG eljárásoknak az ellátási rendszerbe történő befogadási eljárásának idején még nem voltak publikálva, így a modellünk eredményeiben csak egy külön szélsőérték szcenárióként jelentítettük meg, és az eljárásban csak az alkalmazott modell inputok validációjára használtuk.

#### VI.1.4 KOMPLIKÁCIÓK (SEEG)

A komplikációk előfordulási valószínűségét az SEEG beavatkozás esetén a korábban már említett Mullin et al. (2016) által publikált analízisből vettük át, ami szisztematikus irodalomkeresés segítségével 30 publikációt azonosított és metaanalízis módszerével az eredményeket szintetizálta.

Ezen publikáció alapján a SEEG beavatkozás során leggyakrabban előforduló komplikációk a vérzéses komplikációk (subdural hematoma [SDH], epidural hematoma [EDH], intracerebral haemorrhage [ICH]), amelyeknek összesített prevalenciája 1,0% (95% CI 0,6-1,4%), típusonkénti prevalenciája pedig ICH esetén 0,7% (95% CI 0,3–1,0%), SDH esetén 0,4%, (95% CI 0,1–0,7%) EDH esetén 0,3%, (95% CI 0,1–0,6%). Ezen komplikációk mellett különböző fertőzéses komplikációk léphetnek fel, amelyek összesített prevalenciája 0,8% (95% CI 0,3-1,2%).

#### VI.1.5 KOMPLIKÁCIÓK (SDG)

Az irodalmi adatok alapján egyértelműen megállapítható, hogy az SDG beavatkozás komplikációs rátája jóval magasabb, mint a SEEG beavatkozásé, azonban a komplikációk típusa azonos (Arya et al., 2013; Hedegård et al., 2014; MacDougall et al., 2009; Yang et al., 2017). Hedegard és Arya közleményét alapul véve az SDG beavatkozás során az összesített morbiditási ráta 13,6 %. A leggyakrabban előforduló komplikációk a vérzéses komplikációk (subdural hematoma [SDH], epidural hematoma [EDH], intracerebral haemorrhage [ICH]), amelyeknek összesített prevalenciája 4,4%. Típusonkénti prevalenciája pedig ICH esetén 0,7% (95% CI 0,3–1,0%), SDH esetén 0,4%, (95% CI 0,1–0,7%) EDH esetén 0,3%, (95% CI 0,1–0,6%). Ezen komplikációk mellett különböző fertőzéses komplikációk léptek fel, amelyeknek összesített prevalenciája 5,9%.

### VI.2 KÖLTSÉGEK

A beavatkozást költségek szempontjából 5 homogén alfolyamatra bonthatjuk. Ezen részfolyamatok költségeit az **1. ábrán** foglaltuk össze. A reszekciós műtét SEEG beavatkozás esetén, nagy valószínűséggel egy harmadik független műtét alatt történik meg, azonban a műtét nélkül a diagnosztikai beavatkozás klinikai hatása nem érvényesülhet, ezért az elemzésben ezen műtét költségeit is bevontuk. Továbbá az SDG beavatkozás során, legtöbbször a dezimplantációt és a cortectomiát egy műtét során végzik el, mivel a strip és grid elektródok behelyezése craniotomiát igényel. A reszekciós

műtét költségeit a „002A Nagy intracranialis műtétek 18 év felett, nem trauma miatt” HBCs súlyszáma és a forint ellenértékének szorzataként számoltuk ki



1. ábra: A SEEG diagnosztikai eljárás folyamata és a megfelelő részfolyamatok költségei.

A beavatkozás alatt és a beavatkozás utáni időszakban a komplikációk kezelésének költségén kívül egyedül a különböző egészségi állapotokra jellemző gyógyszerhasználat költségét tudtuk figyelembe venni, amihez adatokat anonim módon az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet (OKITI) neurológiai és idegsebészeti szakemberei biztosítottak. A rendelkezésünkre álló 53 fő adatai alapján a beavatkozás előtt a betegek átlagos havi gyógyszerköltsége 25671,3 HUF, míg a beavatkozás után az Engel class I roham mentes kimenetellel rendelkező betegek esetén ez a költség 8269,8 HUF-ra, míg az ennél rosszabb kimenetellel rendelkező betegek esetén 20993,4 HUF-ra csökken. A csökkentett gyógyszerköltségeket a beavatkozás utáni 13. hónaptól vettük figyelembe.

### VI.3 INKREMENTÁLIS KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI RÁTA (ALAPESET)

A modellünk kimeneti adatai azt mutatják, hogy az invazív EEG beavatkozás – tisztán mélyelektrodok alkalmazásával – és a beavatkozás következményeként elvégezhető epilepszia sebészeti beavatkozás, valamint a gyógyszer felhasználási költségek nettó jelenértéke a modellezett időtartamra vonatkoztatva 10 470 000 forint, míg a komparátor gyógyszeres kezelési ágon felmerülő összköltség azonos diszkontálási eljárást alkalmazva 4 689 000 forint. Ennek megfelelően a beavatkozás inkrementális költsége 5 781 000 forint. Az invazív EEG monitorozás a magasabb költségek mellett 3,978 QALY nyereséget eredményez a modellezett 30 éves időtávon a gyógyszeres kezeléssel szemben. Így a beavatkozás ICER értéke 1 453 000 forint per QALY nyereség. A Magyarországon 2017-2021 között érvényben lévő költséghatékonysági küszöbértéknek megfelelően, ami

~12.5 millió forint volt, az invazív EEG monitorozás költséghatékony (

<b>Az iEEG beavatkozások Inkrementális Költséghatékonysági Rátája</b>					
	<b>Költség</b>	<b>QALY</b>	<b>Inkrementális költség</b>	<b>Inkrementális QALY</b>	<b>ICER</b>
Gyógyszeres kezelés	4 688 718 HUF	8.304			
SEEG	10 469 954 HUF	12,282	5 781 237 HUF	3.931	1 453 000 HUF per QALY
SDG	8 064 197 HUF	11,558	3 375 480 HUF	3.444	1 038 000 HUF per QALY

2. ábra).

<b>Az iEEG beavatkozások Inkrementális Költséghatékonysági Rátája</b>					
	<b>Költség</b>	<b>QALY</b>	<b>Inkrementális költség</b>	<b>Inkrementális QALY</b>	<b>ICER</b>
Gyógyszeres kezelés	4 688 718 HUF	8.304			
SEEG	10 469 954 HUF	12,282	5 781 237 HUF	3.931	1 453 000 HUF per QALY
SDG	8 064 197 HUF	11,558	3 375 480 HUF	3.444	1 038 000 HUF per QALY

*2. ábra: Az iEEG beavatkozás ICER értékeinek összefoglalása. A SEEG és SDG modell eredményei külön-külön összefoglalva.*

A párhuzamosan lefuttatott SDG modell, tisztán subdurális strip és grid elektródák alkalmazásával, a beavatkozás inkrementális költsége 3 375 000 forint, ami 3,253 QALY nyereséggel párosul. Így a beavatkozás ICER értéke 1 038 000forint, azaz a strip/grid típusú elektródák alkalmazásával, az elektródák alacsonyabb ára miatt, a kisebb QALY nyereség ellenére is költséghatékony.

A 2021 novemberében életbe lépett új egészség-gazdaságtani irányelv értelmében, a költséghatékonyság megállapítása érdekében először a többlet egészségnyereségi mutatót (TEM) kell kiszámítani, az inkrementális diszkontált QALY és a vizsgált egészségügyi technológia által elérhető diszkontált QALY aránya alapján. A TEM mutató értéke a SEEG és az SDG beavatkozás esetében is 0,25-0,60 közé esik, így mindkét beavatkozás költséghatékonyságát az egyfőre jutó GDP kétszereséhez, mint költséghatékonysági küszöbértékhez kell hasonlítani. A jelenleg elérhető 2020-as GDP/fő adatok alapján a küszöbérték ~8.3 millió forint. A beavatkozások ezen küszöbérték mellett is költséghatékonyak.

## VI.4 ÉRZÉKENYSÉGVIZSGÁLATOK

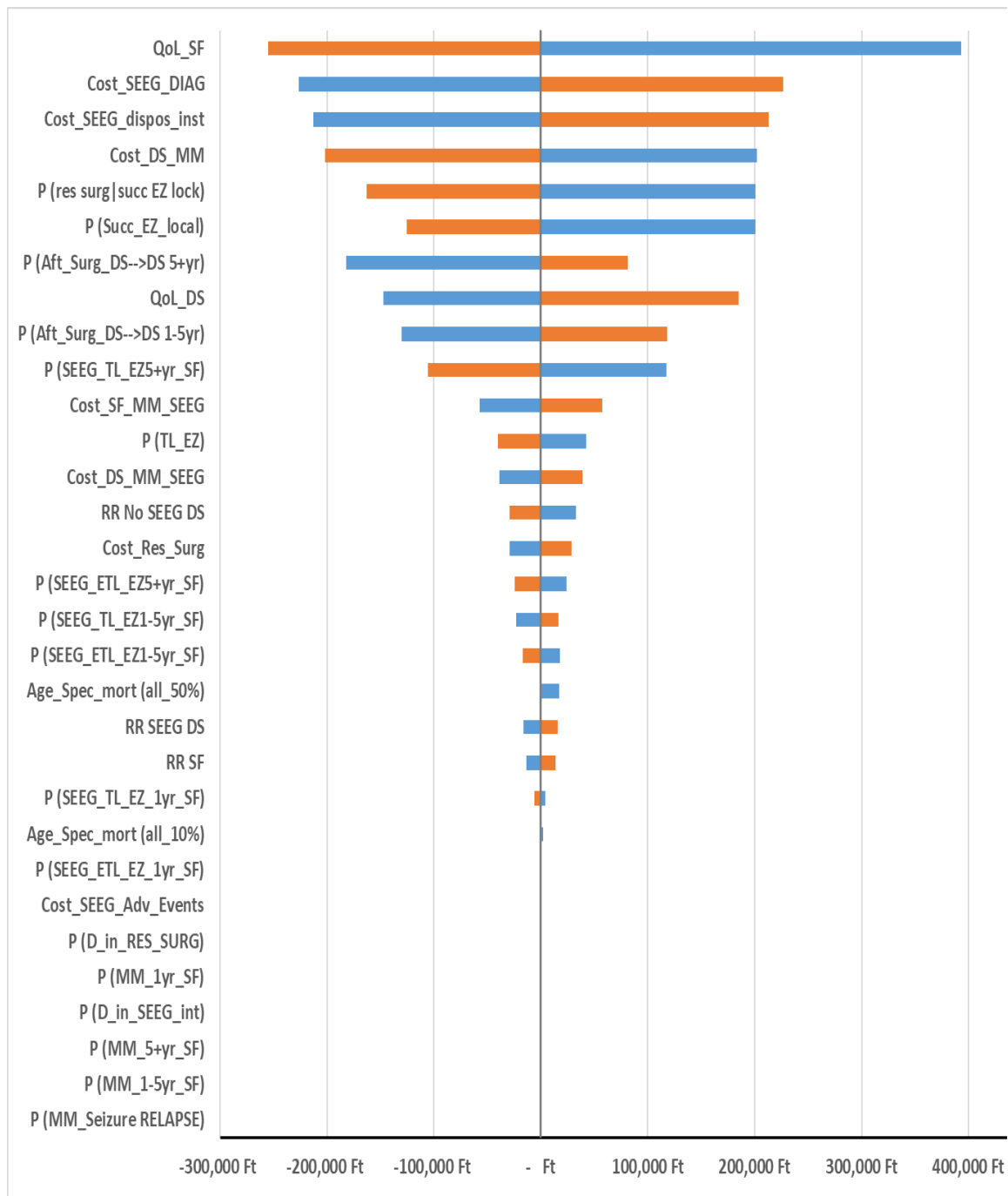
### VI.4.1 DETERMINISZTIKUS ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLAT

Az egyváltozós determinisztikus érzékenységi vizsgálatba bevontuk valamennyi input paramétert, azzal a kiegészítéssel, hogy komplementer paraméterek esetén csak az egyik változó értékét módosítottuk, míg a másik lekövette a változást. A modellben használt

átmeneti valószínűségi, mortalitási és hasznossági paraméterek értékét 10%-kal, míg a költség paramétereket 25%-kal csökkentettük és növeltük, ami az érzékenységvizsgálat alsó és felső határértékét adta. A vizsgálat során a paraméterek változásának ICER-re gyakorolt hatását elemeztük egyváltozós determinisztikus érzékenységi vizsgálat formájában, amit tornádó diagrammon ábráztunk (**3. ábra**).

A 31 paraméterből csak 11-nek volt említésre méltó hatása az ICER-re, ami az ICER legalább 50 ezer forintos csökkenését vagy növekedését jelentette. A SEEG esetében a legnagyobb befolyással bíró paraméterek a rohammentes állapothoz tartozó hasznosság, a monitorozási eljárás költsége, az elektródák költsége, a sikeres EZ-lokalizáció esetén a rezektív műtét aránya, az EZ sikeres lokalizációja és a rohammentes állapotban lévő betegek gyógyszerköltsége voltak. Az SDG esetében a monitorozási eljárás költsége és a műtét után rohamozó állapotban maradó betegek valószínűsége voltak a legjelentősebb paraméterek. Egyértelmű azonban, hogy ezek a paraméterek változásai nem vezettek az ICER lényeges változásához. A paraméterek bizonytalansága tehát nem volt jelentős hatással a költséghatékonyság értékelésére.



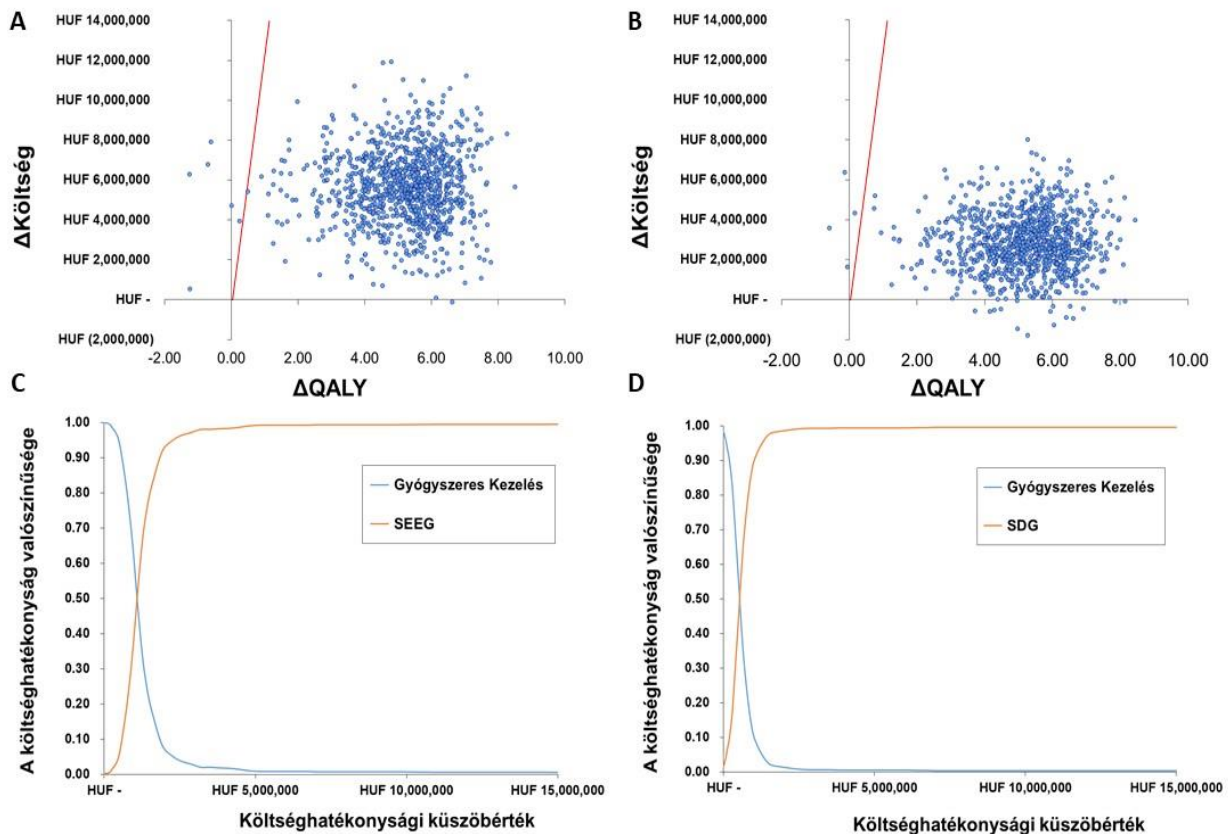


3. ábra: A SEEG beavatkozás Tornádó diagrammja.

#### VI.4.2 PROBABILISZTIKUS ÉRZÉKENYSÉGI VIZSGÁLAT

A PSA szimulációk 99,5%-a és 99,7%-a a SEEG és az SDG beavatkozás tekintetében költséghatékony eredményt hozott. A Monte-Carlo-szimulációk túlnyomó többsége 12,5 millió HUF/QALY küszöbérték alatt van, amint azt a szórásdiagram is mutatja (**4. ábra, A, B**). A költséghatékonsági elfogadhatósági görbéken jól látszik (cost-effectiveness acceptability curve, CEAC), hogy 1,2 millió, illetve 0,6 millió forintos elméleti

küszöbérték felett a SEEG és az SDG beavatkozás már több mint 50%-os valószínűséggel lesz költséghatékony a szimulációk alapján (4. ábra, C, D). Továbbá, rendre 1,9 millió és 1 millió forint feletti küszöbérték esetén, pedig a szimulációk 90%-ban bizonyult a két új beavatkozás költséghatékonyaknak.



4. ábra: A SEEG (A) és az SDG (B) beavatkozások probabilisztikus érzékenységi vizsgálatának eredményei. Az origón áthaladó vonal a 2017-2021 közötti költséghatékonyasági küszöbérték/QALY-et mutatja. A SEEG (C) és az SDG (D) beavatkozás költséghatékonyasági elfogadhatósági görbéje (cost-effectiveness acceptability curve=CEAC). Y-tengely: Az adott beavatkozás költséghatékony technológiaként való elfogadásának valószínűsége adott fizetési hajlandóság mellett küszöbérték; X-tengely: A döntéshozók költséghatékonyasági küszöb értéke QALY-nként. Magyarországon a küszöbérték az egy főre jutó GDP háromszorosa volt 2017-2021 között (12,5 millió HUF 2020-ban).

A 2021 novemberében életbe lépett új irányelvben bevezetett 8,3 millió HUF/QALY küszöbérték esetén, 99,3% és 99,6% a SEEG és SDG szimulációknak költséghatékony. Azaz a küszöbérték 1/3 résszel történő csökkentése sem befolyásolta érdemlegesen a beavatkozások költséghatékonyaságát, mivel az alap modell ICER értéke még az új küszöbértéknél is jóval alacsonyabb.

## VII DISZKUSSZIÓ

Összegezve elmondhatjuk, hogy az iEEG beavatkozás ICER értéke mind az érzékenységi vizsgálatok mind az extrém scenáriók esetében jóval a költséghatékonysági küszöbérték alatt maradt, függetlenül attól, hogy a beavatkozás során milyen elektródát használunk, és a 2021 novemberében bekövetkezett szabályozási változás sem változtatta meg a beavatkozás költséghatékonysági státuszát. Mély agyi elektródok esetén az ICER érték 370 000 forinttal magasabb, mint subdurális elektródok használata esetén, de még így is 1,5 millió forint alatt marad. Ez az ICER érték a befogadási költséghatékonysági határszám egy hatoda, ami azt mutatja, hogy a beavatkozás magas bekerülési költségei mellett jelentős egészségnyereséget biztosíthat a megjelölt betegpopulációban. A beavatkozás által biztosított jelentős egészségnyereséget, 880 000 000 forint 4 évre vonatkoztatott aggregált költségvetési hatás ellenértékeként realizálhatjuk.

Ezek alapján, a beavatkozás alkalmas az egészségügyi ellátórendszer hatékonyságának növelésére, mivel nagyobb erőforrás felhasználás mellett lényegesen nagyobb egészségnyereséget biztosít. Továbbá a beavatkozás tüneti kezelést kiváltó oki terápia, ami a betegség vagy a panaszok kiváltó okának megszüntetésére irányulnak, amit EZ lokalizációja biztosít, és nem csupán a panaszok, tünetek mérséklését célozza, mint ahogy a komparátorként alkalmazott gyógyszeres kezelés.

A modellünk és elemzésünk alapján a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő már elismerte és megerősítette az iEEG beavatkozás gyógyszeres kezeléssel, mint komparátorral szembeni költséghatékonyságát a gyógyszerrezisztens, MRI-negatív, refrakter fokális epilepszia betegek körében.

### VII.1 A MODELL ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK LIMITÁCIÓI

Ismét kiemeljük, hogy a rendelkezésre álló adatok a bizonyítékok besorolása alapján 2b vagy alacsonyabb kategóriába tartoznak (Burns et al., 2011), azaz legjobb esetben is jól kivitelezett eset-kontroll vizsgálat vagy obszervációs vizsgálatok eredményeit használtuk. Azonban figyelembe véve azt a tényt, hogy a sebészeti és invazív eljárások esetén a randomizált klinikai vizsgálatok száma a beavatkozás tulajdonságaiból adódóan ritka, akkor láthatjuk, hogy a lehetőségekhez mérten jó bizonyítékokat tudunk alkalmazni

A modellünk előzményének tekinthető Burch et al. (2012) által leírt modellt, további új adatokkal és kezelési lehetőségekkel egészítettük ki, ami a mi modellünket alkalmassá

teszi, hogy az iEEG módszerek széles spektrumát elemezhetjük, valamint lehetőséget biztosít további tesztek és vizsgálati modalitások beépítésére.

Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy ezen bővítés-megszorító feltételek bevezetését is jelentette, ami a modell eredményeinek limitáló tényezője is egyben. Az általunk alkalmazott megkötések a következők:

- Valamennyi beteg teljesen együttműködő, és aláveti magát az invazív eljárásoknak, további bizonytalanságok nélkül. Ennek megfelelően a iEEG ágon a betegek 100% alkalmas a vizsgálatra, és az invazív beavatkozás előtt nincs lemorzsolódás.
- A modell alapjaiban Choi et al., 2008, és Burch et al., 2012 munkáira épül, amit az adaptáció miatt új adatokkal egészítettünk ki, így valamennyi általuk megadott limitációt érvényesnek tekintünk saját munkák esetén is. Ezek a limitációk többségében a rendelkezésre álló adatok illeszthetőségét szolgálják, kiegészítve a betegpopuláció szigorú megkötésével.
- Az azonosított metaanalízisek (Hotan et al., 2016; Mullin et al., 2016) a feltárt ellentmondások miatt főleg a modell szerkezetének kialakításában használtuk, míg az adatokat egyedi tanulmányokból emeltük ki, ahol a betegpopuláció, a klinikai kimenet, az elemszám és az utánkövetés is megfelelő volt.
- A iEEG beavatkozás és a rezektív műtét mortalitási arányszáma temporális és extra-temporális EZ lokalizáció esetén azonos.
- Az egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelően az iEEG beavatkozás elemzése szempontjából, a kezdeti befektetéseket nem vizsgáltuk, feltételezve, hogy valamennyi szükséges feltétel a beavatkozás elvégzéséhez adott. Valamennyi felmerülő költség ennek megfelelően határköltségnek tekintendő.
- A beavatkozás elvégzéséhez szükséges szakemberek és tudás, többletkapacitás keretében rendelkezésre áll, így tanulási görbét az alap modell esetén nem építettünk be.
- A hosszú távú Markov modell esetén azon iEEG páciensek, akik rohammentes állapotba kerülnek 1 év elteltével a klinikai protokolloknak megfelelően elhagyhatják az antiepileptikumait (AED).
- Az AED-k elhagyása nem változtatja meg standardizált mortalitási rátát, és az AED-t szedő roham mentes betegekkel megegyező átmeneti valószínűségek jellemzik ezt az egészségi állapotot is.

- A különböző tanulmányokban alkalmazott mintaszám reprezentatívnak tekinthető a populációt illetően, és alkalmazható a hazai betegpopuláció esetében is.

## VIII ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

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

1. Magyarországon a gyógyszerrezisztens, MRI-negatív, refrakter fokális epilepszia betegek körében a sztenderdként alkalmazott gyógyszeres terápiánál az invazív EEG monitorozási technológiák a rohammentes kimenetelt vizsgálva eredményesebbnek tekinthető, és a komplikációk aránya is alacsonyabb.
2. Meghatároztuk az iEEG, beavatkozás erőforrás-felhasználását és önköltségét a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Neurológiai, valamint Idegsebészeti Klinikáin elvégzett tételes adatgyűjtés során.
3. Bizonyítottuk, hogy Magyarországon a magyar költségstruktúrát és terápiás gyakorlatot alapul véve az az iEEG, beavatkozás, MRI-negatív, refrakter fokális epilepszia betegek körében a sztenderdként alkalmazott gyógyszeres kezeléssel, mint komparátorral összevetve költséghatékony.
4. Ez az ICER érték a befogadási költséghatékonysági határszám egy hatoda, ami azt mutatja, hogy a beavatkozás magas bekerülési költségei mellett jelentős egészségnyereséget biztosíthat a megjelölt betegpopulációban
5. Továbbá bemutattuk, hogy az iEEG beavatkozás ICER értéke mind az érzékenységi vizsgálatok mind az extrém scenáriók esetében jóval a költséghatékonysági küszöbérték alatt marad.
6. A szakmai irányelv 2021-es megújítása során a kutatócsoportunk ajánlásával összhangban, a költséghatékonysági küszöbértékre vonatkozóan új szabályozási keretrendszer került kialakításra. Ebben a rendszerben az új egészségügyi technológia költséghatékonyságának megítéléséhez az elérhető relatív egészségnyereséget kifejező többlet egészségnyereségi mutatót (TEM) kell kiszámítani, az inkrementális diszkontált QALY és a vizsgált egészségügyi technológia által elérhető diszkontált QALY aránya alapján.
7. Végül bemutattuk, hogy az iEEG, beavatkozás az új egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelő keretrendszerben is költséghatékony.

## IX IRODALOMJEGYZÉK

- Alarcón, G., Valentín, a, Watt, C., Selway, R. P., Lacruz, M. E., Elwes, R. D. C., Jarosz, J. M., Honavar, M., Brunhuber, F., Mullatti, N., Bodi, I., Salinas, M., Binnie, C. D., & Polkey, C. E. (2006). Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(4), 474–480. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.077289>
- Angelis, A., Lange, A., & Kanavos, P. (2018). Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *European Journal of Health Economics*, 19(1), 123–152. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>
- Arya, R., Mangano, F. T., Horn, P. S., Holland, K. D., Rose, D. F., & Glauser, T. A. (2013). Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 54(5), 828–839. <https://doi.org/10.1111/epi.12073>
- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelv. (2008). *Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról (1. módosított változat)*.
- Banerjee, P. N., Filippi, D., & Hauser, W. A. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy - a review. *Epilepsy Research*, 85(1), 31–45. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003>.The
- Behr, C., Goltzene, M. A., Kosmalski, G., Hirsch, E., & Ryvlin, P. (2016). Epidemiology of epilepsy. *Revue Neurologique*, 172(1), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.003>
- Bulacio, J. C., Jehi, L., Wong, C., Gonzalez-Martinez, J., Kotagal, P., Nair, D., Najm, I., & Bingaman, W. (2012). Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes. *Epilepsia*, 53(10), 1722–1730. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03633.x>
- Burch, J., Hinde, S., Palmer, S., Beyer, F., Minton, J., Marson, A., Wiesmann, U., Woolacott, N., & Soares, M. (2012). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for

- surgery: A systematic review and decision-analytical model. *Health Technology Assessment*, 16(34), 1–163. <https://doi.org/10.3310/hta16340>
- Burns, P. B., Rohrich, R. J., & Chung, K. C. (2011). The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(1), 305–310. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>
- Chapman, K., Wyllie, E., Najm, I., Ruggieri, P., Bingaman, W., Lu, J., Kotagal, P., Lachhwani, D., Dinner, D., & Lu, H. O. (2005). *Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI*. 710–713. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.026757>
- Choi, H., Heiman, G. A., Munger Clary, H., Etienne, M., Resor, S. R., & Hauser, W. A. (2011). Seizure remission in adults with long-standing intractable epilepsy: An extended follow-up. *Epilepsy Research*, 93(2–3), 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.11.005>
- Choi, H., Heiman, G., Pandis, D., Cantero, J., Resor, S. R., Gilliam, F. G., & Hauser, W. A. (2008). Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: A cohort study. *Epilepsia*, 49(8), 1440–1445. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01601.x>
- Cohen-Gadol, A. A., Wilhelmi, B. G., Collignon, F., White, J. B., Britton, J. W., Cambier, D. M., Christianson, T. J., Marsh, W. R., Meyer, F. B., & Cascino, G. D. (2006). Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *Journal of Neurosurgery*, 104(4), 513–524. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.4.513>
- Devaux, B., Chassoux, F., Guenot, M., Haegelen, C., Bartolomei, F., Rougier, A., Bourgeois, M., Colnat-Coulbois, S., Bulteau, C., Sol, J. C., Kherli, P., Geffredo, S., Reyens, N., Vinchon, M., Proust, F., Masnou, P., Dupont, S., Chabardes, S., & Coubes, P. (2008). La chirurgie de l'épilepsie en France. Évaluation de l'activité. *Neurochirurgie*, 54(3), 453–465. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.041>
- Drummond, M. F., Schwartz, J. S., Jönsson, B., Luce, B. R., Neumann, P. J., Siebert, U., & Sullivan, S. D. (2008). Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. In *International Journal of Technology Assessment in Health Care* (Vol. 24, Issue 3, pp. 244–258). <https://doi.org/10.1017/S0266462308080343>

- Elger, C. E., & Schmidt, D. (2008). Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy and Behavior*, *12*(4), 501–539. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.003>
- Elsharkawy, A. E., Alabbasi, A. H., Pannek, H., Oppel, F., Schulz, R., Hoppe, M., Hamad, A. P., Nayel, M., Issa, A., & Ebner, A. (2009). Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *Journal of Neurosurgery*, *110*(6), 1135–1146. <https://doi.org/10.3171/2008.6.JNS17613>
- Engel, J. (2016). What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*, *87*, 2483–2489. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003407>
- Engel, J. J., van Ness, P., Rasmussen, T., & Ojemann, L. (1993). Outcome with respect to epileptic seizures. In E. J. Jr. (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies*. (2nd ed., pp. 609–621). Raven Press.
- French, J. A. (2007). Refractory epilepsy: Clinical overview. *Epilepsia*, *48*(SUPPL. 1), 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x>
- Gonzalez-Martinez, J., Mullin, J., Vadera, S., Bulacio, J., Hughes, G., Jones, S., Enatsu, R., & Najm, I. (2014). Stereotactic placement of depth electrodes in medically intractable epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, *120*(3), 639–644. <https://doi.org/10.3171/2013.11.JNS13635>
- Goodman, C. S. (2014). HTA101 Introduction to Health technology assessment. *The Lewin Group*. [https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA\\_101\\_FINAL\\_7-23-14.pdf](https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf)
- Hedegård, E., Bjellvi, J., Edelvik, A., Rydenhag, B., Flink, R., & Malmgren, K. (2014). Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: A prospective population-based observational study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *85*(7), 716–720. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306465>
- Jeha, L. E., Najm, I., Bingaman, W., Dinner, D., Widdess-walsh, P., & Lu, H. (2007). *Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery*. 574–584. <https://doi.org/10.1093/brain/awl364>
- Jeha, L. E., Najm, I., Bingaman, W., Dinner, D., Widdess-Walsh, P., & Lüders, H. (2007). Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*, *130*(2), 574–584. <https://doi.org/10.1093/brain/awl364>



- Kelly, K. M., & Chung, S. S. (2011). Surgical Treatment for Refractory Epilepsy: Review of Patient Evaluation and Surgical Options. *Epilepsy Research and Treatment*, 2011, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2011/303624>
- Kotsopoulos, I. A. W., van Merode, T., Kessels, F. G. H., de Krom, M. C. T. F. M., & Knottnerus, J. A. (2002). Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 43(11), 1402–1409. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.t01-1-26901.x>
- Kovács, S., Tóth, M., Janszky, J., Dóczy, T., Fabó, D., Boncz, I., Botz, L., & Zemplényi, A. (2021). Cost-effectiveness analysis of invasive EEG monitoring in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 114. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107488>
- Kristensen, F. B., & Sigmund, H. (2007). Health technology assessment handbook. In *Health Technology Assessment*. [http://www.sst.dk/publ/Publ2008/MTV/Metode/HTA\\_Handbook\\_net\\_final.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2008/MTV/Metode/HTA_Handbook_net_final.pdf)
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 342(5), 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-Resistant Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 919–926. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>
- Lee, S. K., Lee, S. Y., Kim, K. K., Hong, K. S., Lee, D. S., & Chung, C. K. (2005). Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Annals of Neurology*, 58(4), 525–532. <https://doi.org/10.1002/ana.20569>
- Lerner, J. T., Salamon, N., Hauptman, J. S., Velasco, T. R., Hemb, M., Wu, J. Y., Sankar, R., Donald Shields, W., Engel, J., Fried, I., Cepeda, C., Andre, V. M., Levine, M. S., Miyata, H., Yong, W. H., Vinters, H. V., & Mathern, G. W. (2009). Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, 50(6), 1310–1335. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x>

- Lüders, H. O., Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., & Bingman, W. (2006). The epileptogenic zone: General principles. *Epileptic Disorders*, 8(SUPPL. 2), 1–9.
- MacDougall, K. W., Burneo, J. G., McLachlan, R. S., & Steven, D. A. (2009). Outcome of epilepsy surgery in patients investigated with subdural electrodes. *Epilepsy Research*, 85(2–3), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.014>
- Magyar Epilepszia Liga. (2008). *Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról.*
- Marson, A., Jacoby, A., Johnson, A., Kim, L., Gamble, C., & Chadwick, D. (2005). Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial. *Lancet*, 365(9476), 2007–2013. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66694-9)
- Mula, M., & Cock, H. R. (2015). More than seizures: Improving the lives of people with refractory epilepsy. *European Journal of Neurology*, 22(1), 24–30. <https://doi.org/10.1111/ene.12603>
- Mullin, J. P., Sexton, D., Al-Omar, S., Bingaman, W., & Gonzalez-Martinez, J. (2016). Outcomes of Subdural Grid Electrode Monitoring in the Stereoelectroencephalography Era. *World Neurosurgery*, 89, 255–258. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.034>
- Newhouse, J. P. (1992). Medical care costs: how much welfare loss? In *The Journal of Economic Perspectives* (Vol. 6, Issue 3, pp. 3–21). <https://doi.org/10.1257/jep.6.3.3>
- Péntek, M., Bereczki, D., Gulácsi, L., Mikudina, B., Arányi, Z., Juhos, V., Baji, P., & Brodszky, V. (2013). [Survey of adults living with epilepsy in Hungary: health-related quality of life and costs]. *Ideggyógyászati Szemle*, 66(7–8), 251–261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23971356>
- Remy, S., & Beck, H. (2006a). *Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy*. 18–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awh682>
- Remy, S., & Beck, H. (2006b). *Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy*. *Brain*, 129(1), 18–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awh682>
- Rosen, R., & Gabbay, J. (1999). Linking health technology assessment to practice. *BMJ: British Medical Journal*, 319(7220), 1292. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7220.1292>

- Serletis, D., Bulacio, J. C., Bingaman, W. E., Najm, I. M., & Gonzalez-Martinez, J. A. (2014). The stereotactic approach for mapping epileptic networks: a prospective study of 200 patients. *Journal of Neurosurgery*, *121*(November), 1239–1246. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS132306>
- Shah, A., & Mittal, S. (2014). Invasive electroencephalography monitoring: Indications and presurgical planning. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *17*(5), 89. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.128668>
- Spencer, S., & Huh, L. (2008). Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology*, *7*(6), 525–537. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70109-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70109-1)
- Taussig, D., Chipaux, M., Lebas, A., Fohlen, M., Bulteau, C., Ternier, J., Ferrand-Sorbets, S., Delalande, O., & Dorfmueller, G. (2014). Stereo-electroencephalography (SEEG) in 65 children: An effective and safe diagnostic method for pre-surgical diagnosis, independent of age. *Epileptic Disorders*, *16*(3), 280–295. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0679>
- Téllez-Zenteno, J. F., Ronquillo, L. H., Moien-Afshari, F., & Wiebe, S. (2010). Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*, *89*(2–3), 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.02.007>
- Toth, M., Papp, K. S., Gede, N., Farkas, K., Kovacs, S., Isnard, J., Hagiwara, K., Gyimesi, C., Kuperczko, D., Doczi, T., & Janszky, J. (2019). Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, *70*(December 2018), 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.022>
- Vadera, S., Mullin, J., Bulacio, J., Najm, I., Bingaman, W., & Gonzalez-Martinez, J. (2013). Stereoelectroencephalography following subdural grid placement for difficult to localize epilepsy. *Neurosurgery*, *72*(5), 723–729. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318285b4ae>
- WHO. (2017). *Epilepsy Fact sheet*. Media Center. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/#>
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (2001). A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, *345*(5), 311–318. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450501>

Yang, M., Ma, Y., Li, W., Shi, X., Hou, Z., An, N., Zhang, C., Liu, L., Yang, H., Zhang, D., & Liu, S. (2017). A Retrospective Analysis of Stereoelectroencephalography and Subdural Electroencephalography for Preoperative Evaluation of Intractable Epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 95(1), 13–20. <https://doi.org/10.1159/000453275>

## **X PUBLIKÁCIÓS LISTA**

### **X.1 AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNY:**

TOTH, M., PAPP, K. S., GEDE, N., FARKAS, K., KOVACS, S., ISNARD, J., HAGIWARA, K., GYIMESI, C., KUPERCZKO, D., DOCZI, T. & JANSZKY, J. 2019. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 70, 12-19.

KOVACS, S., TOTH, M., JANSZKY, J., DOCZI, T., FABO, D., BONCZ, I., BOTZ, L. & ZEMPLÉNYI, A. 2021. Cost-effectiveness analysis of invasive EEG monitoring in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 114, 107488.

KOVÁCS, S., NÉMETH, B., ERDŐSI, D., BRODSZKY, V., BONCZ, I., KALÓ, Z. & ZEMPLÉNYI, A. 2022. Should Hungary Pay More for a QALY Gain than Higher-Income Western European Countries? *Applied Health Economics and Health Policy*.

### **X.2 AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPZŐ KONFERENCIA PREZENTÁCIÓK:**

KOVÁCS, S., ERDŐSI, D., NÉMETH, B. & ZEMPLÉNYI, A. 2020. PNS25 MULTI-LEVEL Cost-Effectiveness Thresholds in Europe - Results of a Systematic Literature Review and Supplementary Research. *Value in Health*, 23.

KOVÁCS, S., FABÓ, D., TÓTH, M., BONCZ, I. & ZEMPLÉNYI, A. 2018. Pmd63 - Potential Long-Term Savings Resulted from the Introduction of Invasive EEG Monitoring as a Preoperative Diagnostic Procedure in Epilepsy Surgery in Hungary. *Value in Health*, 21.