



عنوان و نام پدیدآور : مجموعه گزارشات ارزیابی فناوری سلامت در ایران (۶) / گردآوری و تنظیم شیلا دعایی... [و دیگران]؛ سفارش دهنده اداره ارزیابی فناوری سلامت دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت معاونت درمان.
مشخصات نشر : تهران: راه تریا، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری : ۲۰۷ ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک : ۹۷۸-۶۰۰-۶۹۱۰-۱۰-۹
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : مولفین شیلا دعایی، علیرضا اولیایی منش، محمدرضا مبینی زاده، پریسا ابویی، غلامحسین صالحی زلانی.
موضوع : تکنولوژی پزشکی -- ایران -- ارزیابی
شناسه افزوده : دعایی، شیلا، ۱۳۵۳-
شناسه افزوده : ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت
رده بندی کنگره : ۱۳۹۲/R۸۵۵ ۳م۹الف/۵
رده بندی دیویی : ۶۱۰/۲۸۰۹۵۵
شماره کتابشناسی ملی : ۳۳۷۲۰۹۵

انتشارات راه تریا 

نام کتاب: مجموعه گزارشات ارزیابی فناوری سلامت در ایران (۶)
گرد آوری و تنظیم: شیلا دعایی - دکتر علیرضا اولیایی منش - محمدرضا مبینی زاده - پریسا ابویی - دکتر غلامحسین صالحی زلانی
ویراستار : راحله مراغه
طراحی و صفحه آرای: حمید معتمدی
ناظر چاپ: عبدالله فتوحی
قیمت: ۱۴۰۰۰۰
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۶۹۱۰-۱۰-۹
تیراژ: ۱۰۰۰ نسخه
نوبت چاپ: اول - ۱۳۹۲
مرکز پخش: مشاهیر ۳-۶۶۵۹۴۵۹۲-۰۲۱

مجموعه گزارشات ارزیابی فناوری سلامت در ایران (۶)

گردآوری و تنظیم:

شیلا دعایی - دکتر علیرضا اولیایی منش - محمد رضا مبینی زاده - پریسا ابویی
دکتر غلامحسین صالحی زلانی

بهار ۱۳۹۲

سفارش دهنده:
اداره ارزیابی فناوری سلامت
دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت معاونت درمان

کمیته علمی ارزیابی فناوری سلامت در وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی:

دکتر سید رضا مجدزاده، دکتر آرش رشیدیان، دکتر شهرام یزدانی، دکتر علی اکبری ساری، دکتر مجید داوری، دکتر علیرضا اولیایی منش، دکتر غلامحسین صالحی زلانی، دکتر حمید رواقی، دکتر سیما مرزبان، دکتر سحرناز نجات، دکتر محمد پالش، دکتر مازیار مرادی لاکه، دکتر فاطمه رجبی، دکتر سید علیرضا حسینی، دکتر ناصرهداوند، دکتر محمد حسن لاری زاده، دکتر حسین ابراهیم پور، دکتر جبرئیل شعربافی، شیلا دعایی، دکتر زهرا شریفیان، دکتر محسن صابری، دکتر علی خمسه، دکتر هادی بیهقی.

تقدیر از سایر همکاران:

افسانه خان آبادی، لیلا حسینی قوام آباد، کیومرث خمیس آبادی، طاهره دیده بان، دکتر تهمینه قائمیان،

دکتر فرشته ترابی، مجید حسن قمی

دکتر حسین کیوان، دکتر سید سجاد رضوی، مهندس سید حسن صفوی، مهندس سعید رضا شاهمرادی، مهندس محسن حیدری، مهندس محبوبه شاهعلی، دکتر رضا مسایلی، پونه مازیار، دکتر آرمان زندی، دکتر علی محرابی ساری، دکتر سیدموسی طباطبایی، دکتر شیرین بنکدار، دکتر محمد رضا ذاکری، سعید معنوی، دکتر ساره خاتون شاکریان، دکتر آرمین شیروانی، مرضیه زنگنه، مهدی نادری، سیده فاطمه سقا ابوالفضل، حوریه اصلانی، اکرم ایمانی، عسل صفایی، راضیه روناسیان، مینا نجاتی، گیتی نیکو عقل، نرگس هاشمی، مانی یوسفوند، سکینه شهبازی، فاطمه مالکی، ناهید ملکوتی، افسانه مددی

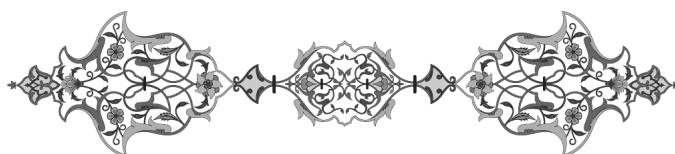
فهرست

گزارش ارزیابی فناوری سلامت اگزمستان (Exemestane) در درمان سرطان سینه اولیه و پیشرفته در مقایسه با داروهای رایج ۱۰

گزارش ارزیابی فناوری سلامت دستگاه اولترا سوند با شدت تمرکز بالا (Hifu Whole Body) برای تمام بدن ۳۲

گزارش ارزیابی فناوری سلامت پرگابالین (PREGABALIN) در درمان نوروپاتی و فیبرومیالژیا در مقایسه با داروهای رایج ۶۳

گزارش ارزیابی فناوری سلامت روش القای تحمل ایمنی (Immune Tolerance Induction) در کودکان مبتلا به بیماری هموفیلی A ۱۵۲



گزارش ارزیابی فناوری سلامت اگزمستان (Exemestane) در درمان سرطان سینه اولیه و پیشرفته در مقایسه با داروهای رایج
دکتر شکوفه نیکفر، خسرو کشاورز، امیر هاشمی مشکینی، زهرا غریب ناصری

خلاصه اجرایی گزارش

اختصارات

گزارش کامل شامل:

- ❖ مقدمه و توصیف فناوری
- ❖ روش‌های جستجو
- ❖ یافته‌ها
- ❖ بحث
- ❖ نتیجه‌گیری نهایی
- ❖ منابع

گزارش ارزیابی فناوری سلامت پریگابالین (PREGABALIN) در درمان نوروپاتی و فیبرومیالژیا
در مقایسه با داروهای رایج
دکتر شکوفه نیکفر، امیر هاشمی مشکینی، خسرو کشاورز، زهرا غریب ناصری

خلاصه اجرایی گزارش

اختصارات

گزارش کامل شامل:

- ❖ مقدمه و توصیف فناوری
- ❖ روش‌های جستجو
- ❖ یافته‌ها
- ❖ بحث
- ❖ نتیجه‌گیری نهایی
- ❖ منابع

گزارش ارزیابی فناوری سلامت دستگاه اولترا سوند با شدت تمرکز بالا (Hifu Whole Body)
برای تمام بدن

دکتر جبرئیل شعربافی، دکتر فیروز فلاح و همکاران

خلاصه اجرایی گزارش

اختصارات

گزارش کامل شامل:

- ❖ مقدمه و توصیف فناوری
- ❖ روش‌های جستجو
- ❖ شواهد ایمنی
- ❖ شواهد اثربخشی بالینی
- ❖ ارزیابی اقتصادی
- ❖ نتیجه‌گیری نهایی
- ❖ پیوست‌ها
- ❖ منابع

گزارش ارزیابی فناوری سلامت روش القای تحمل ایمنی (Immune Tolerance Induction) در
کودکان مبتلا به بیماری هموفیلی A

دکتر پیمان عشقی، دکتر عبدالمجید چراغعلی، دکتر راضیه حنطوش زاده

خلاصه اجرایی گزارش

گزارش کامل شامل:

- ❖ مقدمه و توصیف فناوری
- ❖ روش‌های جستجو
- ❖ شواهد اثربخشی بالینی
- ❖ ارزیابی اقتصادی
- ❖ نتیجه‌گیری نهایی
- ❖ منابع

پیشگفتار :

افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی درمانی و محدود بودن منابع تبدیل به موضوعات پر اهمیتی در نظام سلامت دنیا شده‌اند. توسعه سریع فناوری‌های پزشکی در بردارنده تضادی در میان افزایش تقاضا برای بکارگیری فناوری‌های نوظهور، بحران اقتصادی موجود و کمبود منابع و برقراری عدالت در ایجاد دسترسی و بهره‌مندی از مراقبت‌های سلامت را سبب می‌شود که این موضوع بخش اعظم تصمیمات نظام سلامت کشور را در ضرورت و درستی بکارگیری فناوری‌هایی چون مداخلات سازمانی اصلاح طلبانه در مدیریت بخش سلامت، داروهای نوظهور، تجهیزات جدید تشخیصی یا درمانی و روش‌های نوین بالینی تشکیل می‌دهد. تصمیم‌گیری آگاهانه و شفاف‌سازی نتایج احتمالی بکارگیری یک فناوری و یا به عبارت ساده‌تر، عواقب انتخاب یک گزینه، موجب ظهور ابزارو روش‌های حامی تصمیم‌گیری و سیاست‌گذاری در حیطه سلامت گردیده است و هم اکنون سیاستگذاران و تصمیم‌گیرندگان بخش سلامت در بسیاری از کشورهای دنیا از این روش علمی که مبتنی بر شواهد و دانش روز می‌باشد بهره می‌برند.

ارزیابی فناوری سلامت در واقع سنجش کامل و سازمان یافته شرایط لازم برای استفاده از فناوری‌های سلامت و نیز نتایج و عواقب چنین استفاده‌ای را شامل می‌شود. در این زمینه عواقب استفاده از تکنولوژی در حیطه‌ها و زمینه‌های متعدد مورد تحلیل و بررسی قرار می‌گیرند. این تحلیل و بررسی یک تحلیل ساختارمند است که با هدف ارائه داده‌های مورد نیاز برای اتخاذ سیاست و تصمیم‌گیری به سیاستگذاران و تصمیم‌گیران انجام می‌شود. در واقع ارزیابی فناوریهای سلامت یک پل ارتباطی است که یک نمونه یا الگوی علمی را به یک نمونه یا الگوی سیاستی مرتبط می‌سازد و در واقع یک نقش ضروری برای تصمیم‌گیری و سیاست‌گذاری در نظام سلامت، در جهت ارائه مراقبت‌ها و روش‌های جدید در سلامت به جامعه به عهده دارد.

از نیمه دوم سال ۱۳۸۶ فعالیت‌های علمی-اجرایی مرتبط استقرار با ارزیابی فناوری سلامت در نظام سلامت جمهوری اسلامی ایران آغاز شد که هدف اولیه آن بستر سازی تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد در حوزه سلامت بود به این منظور با جلب مشارکت و همکاری اساتید مراکز تحقیقات، دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور و مؤسسه ملی تحقیقات سلامت گزارشات ارزیابی فناوری سلامت شکل گرفت که با همت همکاران جمع بندی و تقریباً یکسان سازی شده و برای استفاده دانشجویان، اندیشمندان و همکاران حوزه سلامت منتشر شده است.

ضمن تقدیر و تشکر از کلیه محققان و اساتید مجری پروژه‌های ارزیابی فناوری سلامت منتشر شده در این مجموعه و همکاری ارزشمند اداره کل تجهیزات پزشکی، سازمان غذا و دارو و وزارت رفاه، کار و امور اجتماعی کشور که از همیاران ما در اولین قدم‌های این سیاست‌گذاری در کشور بوده‌اند، از فعالیت‌های



ارزشمند مدیرکل و مدیران دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت خصوصاً اداره ارزیابی فناوری سلامت، که پایه گذار این برنامه سیاستی در وزارت بهداشت بودند، تشکر می‌نمایم. امید است با تلاش و همیاری دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور و حمایت بیشتر سیاستگذاران نظام سلامت شاهد نهادینه سازی تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد در کل نظام سلامت کشور باشیم.

گروه مولفین



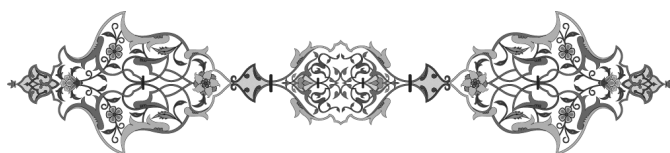
گزارش ارزیابی فناوری سلامت
اگزستان (Exemestane) در درمان سرطان سینه اولیه
و پیشرفته در مقایسه با داروهای رایج

پژوهشگر و همکاران:

شکوفه نیکفر، خسرو کشاورز، امیرهاشمی مشکینی، زهرا غریب ناصری

مجری:

موسسه ملی تحقیقات سلامت



خلاصه گزارش اجرایی

مقدمه:

اگزمستان یک مهار کننده استروئیدی است که اتصالات غیربرگشت پذیر با آنزیم آروماتاز می دهد. اسم بین المللی تجاری اگزمستان Aromasin است که در کشورهای زیادی در دسترس است. لذا اگزمستان یک داروی جدید است که برای درمان بیماران با کانسر پیشرفته پستان در خانم های یائسه ای که بیماریشان بعد از درمان با تاموکسیفن پیشرفت نموده است، استفاده می شود و یک درمان مؤثر با سمیت نسبتا کمی که دارد قادر است کیفیت زندگی را حفظ کند.

از آنجایی که تا به حال هیچ مطالعه هزینه اثربخشی مرتبط با اگزمستان در نظام سلامت کشورمان انجام نشده است. لذا برای تعیین اثربخشی بالینی و هزینه اثربخشی دارو و بهره گیری از نتایج آن در تعیین میزان خدمات تحت پوشش (بیمه) و تعیین قیمت مناسب برای دارو و جایگاه آن در پروتکل های درمانی بیماری های ذکر شده، انجام پژوهشی در این زمینه ضروری به نظر می رسد. در این مطالعه، هدف ما انجام دادن یک مرور سیستماتیک جامع از درمان اگزمستان برای سرطان سینه متاستاتیک حساس به هورمون در زنان یائسه می باشد.

روش:

به منظور ارزیابی اثربخشی اگزمستان یک مطالعه مرور نظامند روی مطالعات منتشر شده طراحی شد. بدین منظور پایگاههای اطلاعاتی Pubmed، Scopus، و google scholar با کلمات کلیدی “breast neoplast or breast cancer and exemestane”، “inhibitor aromatase ، “Exemestane”، مورد جستجو قرار گرفت. مطالعاتی که اثربخشی بالینی اگزمستان را با پلاسبو، تاموکسیفن، آناستروزول و لیتروزول بررسی کرده بودند جزء فاکتورهای ورودی مطالعه محسوب می شوند و معیارهای خروجی شامل مطالعات حیوانی، مطالعات بدون شاهد، مطالعات مشاهده ای، مطالعات مروری و مطالعات ارزیابی اقتصادی بودند. همچنین تأییدنشدن مطالعه توسط کمیته اخلاق و نگرفتن رضایت آگاهانه از بیمار قبل از ورود به مطالعه جزء فاکتورهای خروجی بود.

به منظور بررسی هزینه های درمان با اگزمستان و دیگر آلترناتیوهای مورد بحث در مطالعه تنها هزینه های دارویی مستقیم پس از مشورت با متخصصین مورد بررسی قرار گرفت. به دلیل اینکه تفاوت های قابل توجهی در میزان استفاده و هزینه های تست های تشخیصی و آزمایشگاهی قبل و حین درمان وجود نداشت از آنها صرف نظر شده است و همچنین به منظور محاسبه هزینه داروها، ارزانترین ترکیب از اشکال



دارویی ژنریک تولید داخل و گرانترین ترکیب از اشکال دارویی برند خارجی موجود در بازار ایران را به عنوان کمینه و بیشینه قیمت برای هر دوز درمانی در نظر گرفته شده است. به منظور تبدیل نرخ از ریال به دلار براساس نرخ مرجع بانک مرکزی (۱۲۲۶۰ ریال) محاسبه شده است.

یافته‌ها:

۷۳۷۶ مقاله جستجو شد، در نهایت پس از بررسی‌های انجام شده و تطابق با معیارهای ورودی و خروجی مطالعه ۶ مقاله برای ورود به آنالیز مناسب تشخیص داده شدند. در این ۶ مقاله مشاهده شده است که اگزمستان و دیگر داروهای مورد بررسی در دو گروه اصلی بیماری (سرطان سینه اولیه و پیشرفته (متاستاتیک)) مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. آنالیز مطالعات نشان داد که براساس شواهد موجود و علیرغم اثربخشی بیشتر تغییر درمان به اگزمستان بعد از ۲ الی ۳ سال تاموکسیفن درمانی به عنوان درمان کمکی سرطان سینه اولیه و متاستاتیک در زنان یائسه در مقایسه با ادامه تاموکسیفن درمانی در ایران هزینه- اثربخش نیست. همچنین مزیت معناداری در درمان با اگزمستان به مدت ۵ سال در مقایسه با درمان متناوب تاموکسیفن و اگزمستان در همان مدت وجود ندارد. در درمان سرطان سینه متاستاتیک هم مزیت درمانی معناداری در اثربخشی اگزمستان در مقایسه با آناستروزول، مژستروول وجود نداشت. همچنین در مورد مقایسه اثربخشی اگزمستان با تاموکسیفن در سرطان سینه پیشرفته دو نتیجه کاملاً متضاد از یک مطالعه به دست آمد که براساس یکی از آنها اگزمستان از نظر میزان بقاء هیچ مزیتی بر تاموکسیفن نداشت و لذا مغلوب محسوب می‌شود و براساس مطالعه دیگر اگزمستان در مقایسه با تاموکسیفن از نظر overall response اثربخش تر و هزینه اثربخش تر محسوب می‌شود که تصمیم‌گیری در این مورد نیاز به شواهد بیشتر دارد.

نتیجه‌گیری:

براساس شواهد موجود که به وسیله مرور نظامند جمع آوری شده است و هزینه‌های محاسبه شده براساس قیمت‌های داخلی با رویکرد اجتماعی، تغییر استراتژی به اگزمستان بعد از ۲-۳ سال تاموکسیفن درمانی در مقایسه با ادامه تاموکسیفن درمانی و همچنین اگزمستان درمانی ۵ ساله در مقایسه با درمان متناوب تاموکسیفن- اگزمستان نمی‌توانند در درمان سرطان سینه اولیه هزینه- اثربخش تلقی شوند. در درمان سرطان سینه پیشرفته اگزمستان در مقایسه با آناستروزول و مژستروول هزینه اثربخش نمی‌باشد و در مقایسه با تاموکسیفن با توجه به نتایج متضاد نیاز به مطالعات بیشتر خواهد داشت.



اختصارات

RCT (randomized control trial)	مطالعات کار آزمایشی بالینی
survival rate	نرخ بقاء
MBC (Metastatic Breast Cancer)	سرطان پستان مهاجم
HTA (Health Technology Assessment)	ارزیابی فناوری سلامت
TAM (Tamoxifan)	داروی تاموکسیفن
disease free survival	بقای عاری از بیماری
overall clinical benefit	نرخ منفعت بالینی کلی
Threshold	حد آستانه
ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)	نسبت هزینه اثربخشی افزایشی
overall response	نرخ پاسخ به درمان



گزارش کامل:

ضرورت کار:

از آنجایی که بسیاری از داروهای فعلی خصوصیات فارماکوکینتیک نامناسب دارند و استفاده از آنها در عمل با دشواری‌هایی همراه است که می‌تواند به تحمل کم و یا قطع داروها منجر شود بنابراین داروهای جدید با اثرات درمانی بهتر و مکانسیم‌های نو و جدید مورد نیاز است (۱).
آگزمستان یک داروی ضد سرطان است و یک مهار کننده استروئیدی است که اتصالات غیرقابل برگشت به آنزیم آروماتاز می‌دهد این دارو برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ از سازمان غذا و داروی ایالت متحده آمریکا^۱ (FDA) با نام برند آروماسین تاییدیه گرفته است و کماکان به صورت قرص‌های ۲۵ میلی گرمی و یکبار در روز در کشورهای زیادی در درمان کارسینوم پستان مورد مصرف قرار می‌گیرد.
هر کدام از این بیماری‌ها باعث تحمیل بار اقتصادی قابل توجهی هم برای بیمار و هم برای نظام سلامت و جامعه می‌شوند و درمان موفق آن می‌تواند یک موفقیت بزرگ باشد و با وجود هزینه بالای دارو درمانی مزمن، متاسفانه تعداد کمی ارزیابی اقتصادی برای داروهای رایج گزارش شده است (۲). از طرفی داروهای معرفی شده جدید نیز می‌بایست از لحاظ اثر بخشی و هزینه هایشان با داروهای مورد استفاده فعلی مقایسه شوند و بعد وارد لیست داروهای کشور گردند. لذا تلاش برای یافتن دارویی با اثربخشی بالینی و هزینه اثربخشی مناسب یکی از اولویت‌ها می‌باشد.

مقدمه و توصیف فناوری:

ارزیابی فناوری سلامت، یک فعالیت چند تخصصی است که به صورت نظامند و مستقل به بررسی عملکرد فنی، کارایی و اثربخشی بالینی، اثرات سازمانی، عواقب اجتماعی، جنبه‌های قانونی و اخلاقی یک فناوری سلامت می‌پردازد (۳).

این روش ابزاری علمی است که با جمع آوری شواهد و مستندات معتبر و پیوند زدن آنها به دنیای برنامه‌ریزی و مدیریت، مانند یک پل دنیای علم را به سیاست‌های سلامت مرتبط می‌نماید و می‌تواند راهنمای خوبی برای سیاست‌گذاران و تصمیم‌سازان نظام سلامت باشد (۴).

در حیطه ارزیابی‌های فناوری سلامت (HTA)، منظور از انجام تحلیل‌های اقتصادی در واقع کمک کردن به فرآیند تصمیم‌گیری، خصوصاً تعیین اولویت بین فناوری‌های سلامت است و این هم شامل تکنولوژی

^۱ -FDA (Food and Drug Association)



موجود و هم شامل تکنولوژی‌های جدید می‌شود. نقش کلی تحلیل‌های اقتصادی این است که تعیین کنند، کاربرد هر فناوری با صرف چه منابعی همراه است و در مقابل چه دستاوردهایی به دنبال دارد (۵). سرطان (BC¹) شایعترین سرطان در زنان است که در ۲۸٪ از کل سرطان‌ها گزارش شده است (۶). همچنین شایعترین سرطان در زنان در جهان غرب است و حدود یک سوم کل بیماران سرطانی را شامل می‌شود. در انگلستان و ویلز با جمعیت ۵۰ میلیونی، بیش از ۴۰۰۰۰ مورد جدید در سال ۲۰۰۶ تشخیص داده شده و بیش از ۱۱۰۰۰ مورد مرگ ناشی از سرطان سینه در سال ۲۰۰۷ گزارش شدند (۷). بین ۱۶ تا ۲۰ درصد زنان مبتلا به سرطان سینه در انگلستان بیماری‌شان در مراحل پیشرفته و همراه با متاستازهایی در نواحی دورتر است. در گذشته، ۵۰٪ افراد مبتلا به مراحل اولیه سرطان به تدریج به مراحل (MBC²) پیشرفته مبتلا می‌شدند (۸). با این وجود پیامدهای مراحل اولیه سرطان سینه در ۲۰ سال گذشته به تدریج بهبود یافته و با وجود افزایش بروز، کاهش چشمگیری در مرگ و میر ناشی از سرطان سینه دیده می‌شود. سرطان‌های سینه در ۷۵٪ موارد گیرنده‌های استروژنی دارند و به تغییرات اندوکروینی (هورمونی) برای کاهش اثر تحریکی استروژن بر رشد حساسند (۷).

سرطان سینه اولیه به عنوان یک سرطان تهاجمی تعریف می‌شود که به سینه یا گره‌های لنفاوی زیر بغل سرایت نکرده است. بنابراین بالقوه علاج پذیر است چرا که تومور هر غده متاستازی از طریق جراحی قابل برداشتن است. اگر چه متاستازهای کوچک ممکن است تشخیص داده نشده باشند و چند سال بعد از جراحی باعث عود بیماری و مرگ بیمار شوند. مطالعات RCT نشان داده‌اند که درمان تکمیلی بطور مؤثری خطر بازگشت بیماری را کاهش می‌دهد اگر تومور به استروژن حساس باشد که در ۷۵٪ موارد اینچنین است. از طرف دیگر با افزایش بروز سرطان بدخیم، ضرورت تشخیص سرطان سینه در زنان در مراحل اولیه بیشتر شده است و درمان تکمیلی بطور فزاینده‌ای در مدیریت سرطان سینه مهم می‌شود (۹). سرطان سینه پیشرفته (متاستاتیک) سرطانی است که در بالای سینه و غدد لنفاوی پخش می‌شود با وجود اینکه فرد، درمان‌های مختلفی من جمله جراحی، شیمی درمانی یا رادیوتراپی را دریافت می‌کند، سرطان سینه ممکن است به یک بیماری متاستاتیک گسترش یابد که قابل درمان است ولی غیر قابل درمان شدن است سلول‌های سرطانی حساس نیاز به استروژن دارند تا زنده بمانند لذا حذف استروژن از بدن و یا توقف چرخه استروژن یک راه مؤثر در درمان سرطانهای سینه وابسته به استروژن است. درمان هورمونی اثر استروژن روی سلول‌های سرطانی را حذف می‌کند. درمان هورمونی برای سرطان سینه



پیشرفته شامل تاموکسیفن، پروژستینمجسترو ل استات، مدرکسی پروژسترون استات و ¹AIsها هستند. AIها توانایی بدن برای سنتز استروژن را مهار می کنند و همچنین اثر کاهندگی دارند. AIهای حال حاضر در استفاده بالینی شامل آناستروزول، لتروزول و اگزمستان هستند (10).

محرومیت از استروژن یا تجویز آنتاگونیست از رایج ترین راه های درمان سرطان سینه محسوب می شوند. بیشترین اثر این روش ها در مراحل اولیه ی بیماری دیده می شود. در این مرحله هورمون درمانی با استفاده از تاموکسیفن تأثیر بسزایی بر مرگ و میر سرطان سینه دارد (11). به نظر می رسد که هورمون درمانی کمکی تنها عامل مؤثر در کاهش مرگ و میر سرطان سینه باشد. در مراحل پیشرفته ی بیماری هورمون درمانی برای بیماران با گیرنده استروژن مثبت، یک گزینه ی درمانی با سمیت پایین محسوب می شود (12). در مورد بیمارانی که کاندیدای مناسبی برای شیمی درمانی سایتوتوکسیک نیستند، هورمون درمانی تنها گزینه ی درمانی سیستماتیک موجود است.

منبع اصلی استروژن در خانم های یائسه، حاصل از تبدیل اندرستندیون و تستوسترون به استروژن و استرادیول می باشد که این تبدیل توسط آنزیم آروماتاز صورت می گیرد. اگزمستان (آرومستان) که یک استروئیدال فعال خوراکی است به عنوان یک سوبسترای کاذب برای آنزیم آروماتاز عمل کرده و باعث مهار برگشت ناپذیر این آنزیم می شود و این مکانیسم مبنای استفاده از این دارو به عنوان یک درمان تکمیلی در زنان یائسه با گیرنده مثبت استروژن در مراحل اولیه سرطان سینه به دنبال ۲-۳ سال مصرف تاموکسیفن و برای درمان سرطان سینه پیشرفته در زنان یائسه که بیماری شان به دنبال درمان با تاموکسیفن یا دیگر آنتی استروژن ها پیشرفت کرده است مؤثر می باشد. در مراحل اولیه، تغییر رژیم دارویی به اگزمستان برای ۲-۳ سال بعد از درمان با تاموکسیفن در به تاخیر انداختن بقاء بدون بیماری نسبت به ادامه درمان با تاموکسیفن مؤثرتر است. (13)

مهارکننده های آروماتاز به سرعت در حال تبدیل شدن به پایه ی درمان هورمونی برای بیماری های پیشرفته و نیز درمان کمکی در بیماری ها در مراحل اولیه هستند. (14)

آروماتاز آنزیمی است که تغییر اندروژن ها به استروژن ها را تسریع می کند- که به عنوان منبع اصلی استروژن ها در زنان یائسه می باشند. در حال حاضر دونوع از گیرنده های آروماتاز نسل سوم (AIS) در دسترس هستند: ۱- استروئیدها مثل اگزمستان (EXE) که یک مهار برگشت ناپذیر از آنزیم ایجاد می کند؛ ۲- و غیر استروئیدها مانند آناستروزول (ANA) و لیتروزول (LET) که سبب مهار برگشت پذیر و



¹- Aromatase inhibitor

غیر کووالانسی آنزیم می‌شوند، کاربردهای بالینی این تفاوت‌ها هنوز ناشناخته است و نشان داده شده است که AISها در درمان OBC از TAM مؤثرتر می‌باشند (15).

اطلاعات بدست آمده از مطالعه درون گروهی اگزمستان (IES) نیز نشان داد که تغییر درمان به درمان با یک مهارکننده ی آروماتاز مانند اگزمستان پس از دو تا سه سال درمان با تاموکسیفن در مقایسه با ادامه ی درمان با تاموکسیفن مدت بقای عاری از بیماری را افزایش می‌دهد و بررسی هزینه اثربخشی این راهکار مدیریتی تایید شد (16).

مطالعات پزشکی نشان می‌دهند که با توجه به بقای کلی تعویض دارو پس از دو تا سه سال گرفتن تاموکسیفن به عنوان درمان کمکی¹ به اگزمستان مؤثر است (16).

داروی اگزمستان برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ از سازمان غذا و داروی ایالت متحده آمریکا (FDA) با نام برند آروماسین تاییدیه گرفته است و کماکان به صورت قرص‌های ۲۵ میلی گرمی و یکبار در روز در کشورهای زیادی علاوه بر آمریکا، اروپا، آمریکای جنوبی و ژاپن، در بیش از ۷۰ کشور دنیا در دسترس می‌باشد که در درمان کارسینوم پستان مورد مصرف قرار می‌گیرد.

یکی از داروهایی که در حال حاضر در درمان سرطان سینه مورد استفاده قرار می‌گیرد تاموکسیفن می‌باشد که مکانیزمی متفاوت از مهارکننده‌های آروماتاز نسل سوم (AIS) دارند در نتیجه، یک ایمنی متفاوت ایجاد می‌کند. این دارو، استاندارد فعلی درمان سرطان سینه با گیرنده مثبت استروژن در زنان یائسه می‌باشد که از تکثیر سلول‌ها با عمل کردن به عنوان یک آنتاگونیست رقابتی برای استروژن در درون بافت سینه جلوگیری می‌کند (17) همچنین از آسیب‌های استخوانی در زنان یائسه جلوگیری می‌کند اما نشان داده شده است که خطر خونریزی و سرطان دهانه رحم را افزایش می‌دهد (17) تاموکسیفن برای سالیان متوالی به صورت گسترده به عنوان خط اول هورمون درمانی در زنان یائسه ی مبتلا به سرطان سینه ی حساس به هورمون پیشرفته یا MBC استفاده می‌شد. مهارکننده‌های آروماتاز (AI) که دارای کارایی بالاتری در مقایسه با تاموکسیفن در مراحل پیشرفته ی بیماری دارند، به صورت عمده به عنوان خط اول درمان در زنان یائسه، جایگزین تاموکسیفن شده‌اند. مطالعات انجام شده نیز برتری اگزمستان به عنوان یک مهار کننده آروماتاز را در بیماران با بیماری متاستاتیک نشان داده‌اند (18) با این وجود، این داروها به عنوان خط اول درمان در کارآزمایی‌های سر به سر مزیت به قدر کافی مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند. اگزمستان، لتروزول و آناستروزول داروهای بسیار اختصاصی و مهارکننده‌های پر قدرت آروماتاز بوده و به عنوان نسل سوم AISها دسته بندی شده و همگی در درمان مراحل اولیه و



پیشرفته سرطان سینه تأیید شده‌اند. لتروزول و آناستروزول هر دو مهارکننده‌های رقابتی آروماتاز بوده و لتروزول ترکیب قدرتمندتری محسوب می‌شود. اگزمستان یک مهار کننده استروئیدی است که اتصالات غیربرگشت پذیر با آنزیم آروماتاز می‌دهد. اختلاف معنی دار بالینی بین این ترکیبات بیوشیمیایی هنوز روشن نشده است (7). نتایج نشان داد که AIs اقلاً به اندازه تاموکسیفن در به تاخیر انداختن بقای عاری از بیماری مؤثر هستند (17).

اسم بین‌المللی تجاری اگزمستان Aromasin است که در کشورهای زیادی در دسترس است. لذا اگزمستان یک داروی جدید است که برای درمان بیماران با کانسر پیشرفته پستان در خانم‌های یائسه‌ای که بیماریشان بعد از درمان با تاموکسیفن پیشرفت نموده است، استفاده می‌شود و یک درمان مؤثر با سمیت نسبتاً کمی که دارد قادر است کیفیت زندگی را حفظ کند (19)

برآورد شده است که هزینه عود بیماری سرطان سینه حدود ۶۳۰۰ دلار است، در حالیکه هزینه سرطان سینه تقریباً ۵۶۰۰ دلار است و یک مورد متاستاز منجر به افزایش هزینه‌های سرطان سینه به ۱۰۰۰۰ دلار می‌شود. از طرف دیگر، هزینه درمان با AIs بیشتر از هزینه درمان با تاموکسیفن است (6). اهمیت این ارقام و اثرات اقتصادی اجتماعی سرطان پستان، تنظیم مدلی مبتنی بر تحلیل اقتصاد دارویی برای ارزیابی کارایی درمان‌های موجود متفاوت را توجیه می‌کند.

مدت زمان‌بست که مراکز درمانی و نیز پزشکانی که در مطب‌های شخصی به کار مشغول‌اند، این دارو را برای بیماران با بیماری مذکور تجویز می‌کنند. تاکنون تنها فرم خارجی این دارو در کشور موجود بوده است. اما اخیراً مدتی است که شرکت داروسازی اسوه تولید اگزمستان در داخل کشور را آغاز کرده است و در حال توزیع آن به داروخانه‌های سطح کشور می‌باشد. سایر داروهای موجود در فهرست دارویی سازمان‌های بیمه گر کشورمان که موارد مصرف مشابه‌ای با اگزمستان دارند شامل تاموکسیفن و لیتروزول می‌باشد که اگزمستان از منظر کارایی دارو در مواردی که با داروهای مشابه اثر درمانی مشاهده نشده است مؤثرتر می‌باشد. به علاوه مصرف یکبار در روز این دارو بر مزایای آن و راحتی مصرف برای بیمار افزوده است. قیمت وارداتی اگزمستان در حال حاضر برای هر عدد قرص ۵۶۹۰۰ ریال و قیمت هر عدد قرص این دارو تولید داخل (شرکت اسوه) ۲۰۰۰۰ ریال می‌باشد. اما این دارو هنوز تحت پوشش بیمه‌های درمانی اصلی کشور نمی‌باشد. بنابراین، در اکثر موارد، بیماران ناچارند کل هزینه این دارو را از جیب بپردازند. فشاری که تهیه این دارو بالاخص فرم خارجی آن، به بودجه خانوار می‌آورد و ضعف منابع بخش عمومی در ایران، نیاز به ارزیابی جامع این دارو و آزمون‌های تشخیصی مرتبط با آن را الزامی کرده است. ضمناً علاوه بر عوارض جانبی اگزمستان که ممکن است بدون دلیل موجهی به بیمار تحمیل شوند، بدون اجرای چنین مطالعاتی، روشن نخواهد بود که آیا منابع بخش سلامت به درستی هزینه می‌شوند. در حقیقت نتایج



حاصل از ارزیابی شاخص‌های اقتصادی و اجتماعی (یا به بیان دیگر ارزیابی فناوری سلامت^۱) داروی مذکور، می‌تواند به عنوان یکی از درون‌داده‌های اصلی تدوین پروتکل‌های مبتنی بر شواهد برای مدیریت بیماری مذکور مورد استفاده قرار گیرد.

از آنجایی که تا به حال هیچ مطالعه هزینه اثربخشی مرتبط با اگزمستان در نظام سلامت کشورمان انجام نشده است. لذا برای تعیین اثربخشی بالینی و هزینه اثربخشی دارو و بهره‌گیری از نتایج آن در تعیین میزان خدمات تحت پوشش (بیمه) و تعیین قیمت مناسب برای دارو و جایگاه آن در پروتکل‌های درمانی بیماری‌های ذکر شده، انجام پژوهشی در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. در این مطالعه، هدف ما انجام دادن یک مرور سیستماتیک جامع از درمان اگزمستان برای سرطان سینه متاستاتیک حساس به هورمون در زنان یائسه می‌باشد.

اهداف (خروجی‌ها) اختصاصی طرح:

- ۱- بررسی مقایسه‌ای اثربخشی اگزمستان در درمان انواع سرطان سینه
- ۲- بررسی مقایسه‌ای ایمنی اگزمستان در درمان انواع سرطان سینه
- ۳- بررسی مقایسه‌ای هزینه - اثربخشی اگزمستان در درمان انواع سرطان سینه

اهداف کاربردی طرح:

۱. ارزیابی داروی اگزمستان به منظور ارائه راهکار و پیشنهاد به مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در زمینه ایمنی، اثربخشی و هزینه-اثربخشی آن در مقایسه با سایر داروهای مشابه.
۲. ارائه راهکار علمی به ارائه دهندگان خدمت و پزشکان در زمینه کاربرد و عملکرد داروی اگزمستان در مقایسه با داروهای رایج.
۳. تخصیص بهینه منابع موجود برای درمان بیماران مبتلا به سرطان سینه در راستای به حداکثر رساندن پیامدهای سلامتی و عدالت
۴. جمع‌آوری شواهد لازم جهت تهیه راهکارهای طبابت بالینی و تصویب مقررات لازم در زمینه مواجهه جامعه پزشکان با بیماران مبتلا به بیماری ذکر شده.



۵. آگاهی سازمان‌های بیمه‌گر در مورد هزینه‌های تحمیل شده بر نظام سلامت در جهت ارائه بسته

خدمات هزینه اثربخش

روش‌های جستجو:

اثربخشی: به منظور ارزیابی اثربخشی اگزامستان یک مطالعه مرور نظامند روی مطالعات منتشر شده طراحی شد. بدین منظور پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Scopus و google scholar با کلمات کلیدی "inhibitor aromatase"، "breast neoplast or breast cancer and exemestane"، "Exemestane" مورد جستجو قرار گرفت. مطالعاتی که اثربخشی بالینی اگزامستان را با پلاسیبو، تاموکسیفن، آناستروزول و لیتروزول بررسی کرده بودند جزء فاکتورهای ورودی مطالعه محسوب می‌شوند و معیارهای خروجی شامل مطالعات حیوانی، مطالعات بدون شاهد، مطالعات مشاهده‌ای، مطالعات مروری و مطالعات ارزیابی اقتصادی بودند. همچنین تأییدنشدن مطالعه توسط کمیته اخلاق و نگرفتن رضایت آگاهانه از بیمار قبل از ورود به مطالعه جزء فاکتورهای خروجی بود.

هزینه‌ها: به منظور بررسی هزینه‌های درمان با اگزامستان و دیگر آلترناتیوهای مورد بحث در مطالعه تنها هزینه‌های دارویی مستقیم پس از مشورت با متخصصین مورد بررسی قرار گرفت. به دلیل اینکه تفاوت‌های قابل توجهی در میزان استفاده و هزینه‌های تست‌های تشخیصی و آزمایشگاهی قبل و حین درمان وجود نداشت از آنها صرف‌نظر شده است و همچنین به منظور محاسبه هزینه داروها، ارزانترین ترکیب از اشکال دارویی ژنریک تولید داخل و گرانترین ترکیب از اشکال دارویی برند خارجی موجود در بازار ایران را به عنوان کمینه و بیشینه قیمت برای هر دوز درمانی در نظر گرفته شده است. به منظور تبدیل نرخ از ریال به دلار براساس نرخ مرجع بانک مرکزی (۱۲۲۶۰ ریال) محاسبه شده است.

انتخاب مطالعات: نتایج اولیه جستجو به‌طور مجزا توسط ۲ نفر مورد ارزیابی قرار گرفت تا موارد تکراری و نامربوط و مقالاتی که معیارهای ورودی را نداشتند شناسایی و حذف شوند. در این مرحله تنها عنوان و چکیده مقالات مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج کار این دو نفر یکبار با یکدیگر چک شد و موارد اختلاف با مراجعه به مقالات حل گردید. در مرحله بعد متن کامل مقالات انتخاب شده از مرحله قبل مورد مطالعه قرار گرفت و برخی از آنها به دلایل ذکر شده در بالا حذف گردیدند و تعدادی که با معیارهای ابتدایی همخوانی داشتند انتخاب شدند.

ارزیابی کیفیت مطالعات: از Jadad Score برای ارزیابی کیفیت مطالعات استفاده شده است. این سیستم به مطالعات براساس سه فاکتور تصادفی سازی، Blinding و ترک مطالعه



(With drawal) بین ۰ تا ۵ نمره می‌دهد. کیفیت مطالعاتی که نمره ۲ یا کمتر می‌گیرند پایین و آنهایی که حداقل ۳ می‌گیرند بالا در نظر گرفته می‌شود.

پیامد اثربخشی: پیامد اثربخشی مورد نظر در این مطالعه شامل overall clinical benefit, overall response rate و disease free survival بوده است که در مطالعات مختلف گزارش شده بود. در آنالیزها وارد شده است.

نسبت هزینه - اثربخشی افزایشی: ICER (ICER): براساس نتایج حاصل از اثربخشی و هزینه محاسبه شده است و آنالیز حساسیت پارامتریک نیز همزمان مدنظر قرار گرفته است. به منظور بررسی هزینه-اثربخشی دارو، مقدار ICER محاسبه شده با یک و ۳ برابر GDP سرانه به عنوان توصیه WHO (20) مقایسه شده است. در صورتی که ICER از یک برابر GDP سرانه کمتر باشد مداخله موردنظر «بسیار هزینه - اثربخش» است در صورتی که از ۳ برابر GDP سرانه کمتر باشد «هزینه - اثربخش» است و در صورتی که از ۳ برابر GDP سرانه هم بزرگتر باشد «غیر هزینه - اثربخش» تلقی می‌شود. البته استفاده از GDP سرانه در مواردی مطرح است که میزان Threshold برای آن کشور محاسبه نشده باشد (مانند ایران).

در ایران براساس تخمین غیر رسمی صاحب‌نظران عرصه اقتصاد سلامت و اقتصاد دارو میزان Threshold حدوداً ۱۰/۰۰۰ دلار است.

براساس آمار سال ۲۰۱۲ (۱۲) GDP سرانه ایران ۵۶۰۸ دلار آمریکاست.

یافته ها:

7376 مقاله جستجو شده است که شامل 2429 مقاله از Medline، 1960 مقاله از Scopus و 1002 از ISI و ۱۹۸۵ مقاله از Cochrane بوده است. در نهایت پس از بررسی‌های انجام شده و تطابق با معیارهای ورودی و خروجی مطالعه ۶ مقاله برای ورود به آنالیز مناسب تشخیص داده شدند. همچنین جدول Jadad Score محاسبه شده برای این ۶ مقاله نیز در جدول ۱ نشان داده شده است. در این ۶ مقاله مشاهده شده است که اگزمستان و دیگر داروهای مورد بررسی در دو گروه اصلی بیماری (سرطان سینه اولیه و پیشرفته (متاستاتیک)) مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

اگزمستان در سرطان سینه اولیه:

دو مطالعه از ۶ مطالعه به بررسی اگزمستان در مقایسه با تاموکسیفن و پلاسیبو به عنوان درمان کمکی سرطان سینه در زنان یائسه بعد از ۲-۳ سال تاموکسیفن درمانی پرداخته بودند. در این مطالعات زنان



یائسه‌ای که تشخیص سرطان سینه ER^+ داده شده بودند و به میزان کافی درمان کمکی Local یا Systemic شامل تاموکسیفن و در صورت نیاز شیمی درمانی دریافت کرده بودند و در ابتدای مطالعه هنگام تصادفی سازی disease free بودند. یکی از این گروه‌ها تاموکسیفن را ادامه می‌دادند و گروه دیگر تاموکسیفن را قطع و اگزمستان را تا انتهای ۵ سال ادامه می‌دادند. در این مطالعات، فاصله زمانی بین تکمیل تاموکسیفن درمانی و تصادفی سازی باید کمتر از ۱۸۰ روز باشد. در این مطالعات بیماران با تاموکسیفن ۲۰ یا ۳۰ میلی گرم در روز (براساس دوره تاموکسیفن درمانی) یا اگزمستان ۲۵ میلی گرم در روز درمان می‌شوند. همچنین یک مطالعه وجود داشت (۱۳) که اگزمستان تنها را در مقایسه با درمان متناوب اگزمستان-تاموکسیفن برای درمان سرطان سینه اولیه در زنان یائسه مورد مقایسه قرار گرفته بود. در این مطالعه زنان یائسه ER^+ یا PR^+ که به میزان کافی درمان موضعی و سیستمیک دریافت کرده بودند به صورت تصادفی در ۲ گروه اگزمستان تنها و درمان متناوب اگزمستان-تاموکسیفن توزیع می‌شوند.

اگزمستان در سرطان سینه متاستاتیک:

سه مطالعه از مطالعات وارده شده درباره مقایسه اگزمستان با آناستروزول (21)، تاموکسیفن و مجسترو استات (22) به عنوان درمان هورمونی سرطان سینه متاستاتیک در زنان یائسه بودند که در دو مطالعه مقایسه اگزمستان ۲۵ میلی گرم در روز با مجسترو استات ۴۰ میلی گرم در روز و اگزمستان ۲۵ میلی گرم با آناستروزول ۱ میلی گرم در روز در زنان یائسه با سرطان سینه ER^+ و PR^+ تأیید شده که درمان آنها با تاموکسیفن شکست خورده است و وارد مطالعه شدند و حداقل یک lesion قابل اندازه‌گیری به عنوان معیار ورود مورد نیاز است. در این مطالعات سابقه شیمی درمانی قبلی مجاز بوده است. ولی باید یک فاصله ۴ هفته‌ای بین قطع شیمی درمانی و ورود به مطالعه مورد نیاز در نظر گرفته شود.

در مطالعه سوم، اثربخشی اگزمستان با دوز ۲۵ میلی گرم در روز در مقایسه با تاموکسیفن ۲۰ میلی گرم در روز در سرطان سینه پیشرفته مورد بررسی قرار گرفته بود. در این مطالعه زنان یائسه با سرطان سینه ER^+ و PR^+ متاستاتیک با حداقل یک lesion قابل اندازه‌گیری وارد مطالعه شده‌اند. در این مطالعه نیز شیمی درمانی در گذشته مجاز شمرده می‌شده است. اما یک دوره حداقل ۶ ماهه فاصله برای ورود به این مطالعه نیاز بوده است.

در تمامی مطالعات (سرطان سینه اولیه و پیشرفته)، متدولوژی مطالعه به وسیله Institutional Review Board تأیید شده بود و همه بیماران گواهی موافقت را امضاء کرده بودند. جدول ۲ خصوصیات مطالعات و بیماران وارد شده به این مطالعات را خلاصه کرده است. به دلیل پراکندگی در نوع گزارش نتایج جمع



کردن (متآنالیز) داده‌های اثربخشی امکان پذیر نبود. بنابراین، نتایج اثربخشی استخراج شده و ICER محاسبه شده برای هر دوز درمانی به صورت مجزا ارائه خواهد شد.

سرطان سینه اولیه:

اگزمستان - پلاسبو: یک مطالعه مرتبط به مقایسه اگزمستان با پلاسبو بعد از ۲-۳ سال تاموکسیفن درمانی پرداخته است. ICER محاسبه شده برای داروی ژنریک تولید داخل و داروی برند وارداتی به ترتیب ۱۱۹۱۰۰ و ۲۱۵۵۲۵ بوده است که هر دوی آنها در مقایسه با ۳ برابر تولید ناخالص داخلی سرانه بزرگتر بوده‌اند و لذا غیر هزینه اثربخش تشخیص داده می‌شوند.

اگزمستان - تاموکسیفن: براساس یک مطالعه که اگزمستان را با تاموکسیفن بعد از ۲-۳ سال تاموکسیفن درمانی مورد مقایسه قرار داده بود، ICER محاسبه شده برای داروی ژنریک ایرانی و برند خارجی به ترتیب ۳۵۱۵۰ و ۸۲۴۰۰ محاسبه گردید. به این معنی است که تغییر دارو از تاموکسیفن به اگزمستان بعد از ۲-۳ سال در مقایسه با ادامه تاموکسیفن تا ۵ سال هزینه- اثربخش نمی‌باشد. همچنین براساس یک مطالعه دیگر که ۵ سال اگزمستان درمانی را با درمان متناوب اگزمستان- تاموکسیفن مقایسه کرده بود (۲-۳ سال تاموکسیفن و سپس تا انتهای سال ۵ اگزمستان). علیرغم هزینه بیشتر استراتژی اول هیچ مزیتی در اثربخشی آن مشاهده نگردید و در نتیجه استراتژی اول مغلوب (Dominated) محسوب می‌شود.

سرطان سینه متاستاتیک (پیشرفته):

اگزمستان - آناستروزول: یک مطالعه در ارزیابی اثربخشی اگزمستان در مقایسه با آناستروزول در سرطان سینه متاستاتیک وجود داشت که نشان داد هیچ مزیت معناداری در اثربخشی اگزمستان در مقایسه با آناستروزول وجود ندارد که با توجه به هزینه‌های بیشتر اگزمستان درمانی آنرا به یک استراتژی مغلوب تبدیل می‌کند. همانگونه که در جدول ۳ نشان داده شده است آناستروزول ژنریک داخلی در بازار ایران موجود نیست.

اگزمستان - مجسترول استات: براساس مطالعه‌ای که به مقایسه اثربخشی اگزمستان با مجسترول در سرطان سینه پیشرفته پرداخته است هیچ مزیت معناداری در اثربخشی اگزمستان وجود ندارد که با توجه به هزینه بالاتر آن در مقایسه با مجسترول آنرا به استراتژی مغلوب تبدیل می‌کند.

اگزمستان - تاموکسیفن: در این مطالعه براساس شاخص overall response، ICER برای اگزمستان در مقایسه با تاموکسیفن ۲۲۰۸ و ۴۳۲۶ برای داروی ژنریک دو برند محاسبه گردید که به معنی هزینه



(دلار) به ازای یک overall response بیشتر است. این رقم با توجه به ۲ برابر و ۳ برابر تولید ناخالص داخلی سرانه نشان می‌دهد که اگزمستان بسیار هزینه اثربخش است. اما براساس survival rate یک ساله همین مطالعه هیچ مزیتی در اثربخشی اگزمستان در مقایسه با تاموکسیفن نشان نداد بنابراین براساس این شاخص یک استراتژی مغلوب محسوب می‌شود.

بحث:

آنالیز مطالعات نشان داد که براساس شواهد موجود و علیرغم اثربخشی بیشتر تغییر درمان به اگزمستان بعد از ۲ الی ۳ سال تاموکسیفن درمانی به عنوان درمان کمکی سرطان سینه اولیه و متاستاتیک در زنان یائسه در مقایسه با ادامه تاموکسیفن درمانی در ایران هزینه اثربخش نیست. همچنین مزیت معناداری در درمان با اگزمستان به مدت ۵ سال در مقایسه با درمان متناوب تاموکسیفن و اگزمستان در همان مدت وجود ندارد. در درمان سرطان سینه متاستاتیک هم مزیت درمانی معناداری در اثربخشی اگزمستان در مقایسه با آناستروزول، مژستروول وجود نداشت. همچنین در مورد مقایسه اثربخشی اگزمستان با تاموکسیفن در سرطان سینه پیشرفته دو نتیجه کاملاً متضاد از یک مطالعه به دست آمد که براساس یکی از آنها اگزمستان از نظر میزان بقاء هیچ مزیتی برتاموکسیفن نداشت و لذا مغلوب محسوب می‌شود و براساس مطالعه دیگر اگزمستان در مقایسه با تاموکسیفن از نظر overall response اثربخش تر و هزینه اثربخش تر محسوب می‌شود که تصمیم‌گیری در این مورد نیاز به شواهد بیشتر و نظر سیاستگذار دارد.

اگر چه اگزمستان از سال ۲۰۰۵ وارد بازار دارویی ایران شده است و شکل ژنریک تولید داخل آن نیز بیشتر از یکسال است که در دسترس می‌باشد. تاکنون ارزیابی اقتصادی پیرامون استفاده از آن در درمان سرطان سینه در ایران انجام نشده است. لذا نتایج این مطالعه می‌تواند توسط سیاستگذاران در اخذ تصمیماتی در ارتباط با بازپرداخت این دارو و همچنین ورود یا عدم ورود این دارو به گایدلاین‌های بالینی مفید می‌باشد.

نتایج مطالعه با مطالعه هزینه اثربخشی که در آمریکا برای مقایسه تغییر درمان به اگزمستان پس از ۲ الی ۳ سال تاموکسیفن درمانی در مقایسه با ادامه تاموکسیفن درمانی انجام شده و ناسازگار می‌باشد. زیرا در آن مطالعه نسبت هزینه اثربخشی افزایشی بدست آمده ۲۰۱۰۰ دلار به ازای هر کالی گزارش شده است که تغییر درمان به اگزمستان را هزینه اثربخش نشان می‌دهد. البته لازم به ذکر است که این مطالعه از نظر مالی توسط شرکت فایزر تأمین مالی شده بود. یک ارزیابی اقتصادی دیگر نیز با همین عنوان در سوئد انجام شده است که با استفاده از مدل مارکو انجام شده است. و نتایج آن نشان می‌دهد که تغییر درمان به



اگزمستان بعد از ۲ الی ۳ سال تاموکسیفن در مقایسه با ادامه تاموکسیفن درمانی تا ۵ سال با ICER بدست آمده ۳۱۰۰۰ یورو به ازای هر کالی هزینه اثربخش است (23).

یک آنالیز هزینه اثربخش دیگر برای مقایسه اگزمستان در مقایسه با مژسترویل استات برای سرطان سینه متاستاتیک در زنان یائسه در استرالیا و اروپا نشان داد که طیف ICER بین ۹۱۰۰-۳۷۰۰ یورو به ازای هر سال عمر بدست آمده متغیر بود که در همه موارد اگزمستان را می‌توان هزینه اثربخش تلقی کرد (24).

یک دلیل منطقی برای این عدم تطابق‌ها می‌تواند تفاوت در روش کار این مطالعات با مطالعه انجام شده باشد زیرا در این مطالعه از هیچ مدلی استفاده نشده است و هزینه‌های عوارض جانبی نیز در نظر گرفته نشده است. دلیل دیگر می‌تواند در هزینه داروها در ایران و همچنین تفاوت در حد آستانه مورد استفاده در تصمیم‌گیری برای داروهای جدید می‌باشد.

اگر چه براساس مطالعه مورد بررسی اگزمستان به‌اندازه دیگر آلترناتیوها در سرطان سینه اولیه و متاستاتیک در زنان یائسه مؤثر شناخته شده بود اما به دلیل هزینه‌های بیشتر مرتبط با قیمت داروها در ایران نمی‌تواند به عنوان یک درمانی هزینه اثربخش در ایران محسوب شود. همچنین نیاز به مطالعات بیشتری با استفاده از مدل‌های تصمیم‌گیری می‌باشد تا تصمیمات دقیق‌تر در ارتباط با این دارو اتخاذ شود.

نتیجه‌گیری نهایی:

براساس شواهد موجود که به وسیله مرور نظامند جمع آوری شده است و هزینه‌های محاسبه شده براساس قیمت‌های داخلی با رویکرد اجتماعی، تغییر استراتژی به اگزمستان بعد از ۲-۳ سال تاموکسیفن درمانی در مقایسه با ادامه تاموکسیفن درمانی و همچنین اگزمستان درمانی ۵ ساله در مقایسه با درمان متناوب تاموکسیفن - اگزمستان نمی‌توانند در درمان سرطان سینه اولیه هزینه - اثربخش تلقی شوند.

در درمان سرطان سینه پیشرفته اگزمستان در مقایسه با آناستروزول و مجسترویل هزینه اثربخش نمی‌باشد و در مقایسه با تاموکسیفن با توجه به نتایج متضاد نیاز به مطالعات بیشتر و نظر سیاست‌گذاران خواهد داشت.



منابع:

- 1) Tarride JE, Gordon A, Vera-Llonch M, Dukes E, Rousseau C. Cost-Effectiveness of Pregabalin for the Management of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Canadian Perspective, *Clin Ther.* 2006; 28(11):1922-34.
- 2) Guest JF, Russ J, Lenox-Smith A. Cost-effectiveness of venlafaxine XL compared with diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in the United Kingdom. *Eur. J. Health Econ.* 2005; 6:136-145 .
- 3) Henk ten Have, Ethical perspectives on health technology assessment, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2004; 20:71-76.
- 4) Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Medical Decision Making.* 1991; 11:88-94.
- ۵) مرزبان سیما، شریعتی بتول، هاشمی ابراهیم، روش شناسی ارزیابی فناوری سلامت، انتشارات شکروی، تهران، ۱۳۸۶.
- 6- Miguel Gil J, Rubio-Terr C, Castillo A, Gonzfilez P, Canorea F. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant therapy with exemestane, anastrozole, letrozole or tamoxifen in postmenopausal women with operable and estrogen receptor-positive breast cancer, *Clin transl oncol.* 2006; 8(5):339-48.
- 7- Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123:9-24.
- 8- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) Draft scope for the appraisal of lapatinib for the first-line treatment of metastatic hormone sensitive breast cancer (Issue Date April 2009), 25 June 2009.
- 9- National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE technology appraisal guidance 112. Hormonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen-receptor-positive breast cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (2006).
- 10- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24(1):CD003370.
- 11- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005; 365(9472):1687-1717.



- 12- Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. Aromataseinhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausalwomen. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (1):CD003370.
- 13- Deeks ED, Scott LJ. Exemestane: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer. New Zealand, Drugs. 2009; 69(7):889-918.
- 14- Lundkvist J, Wilking N, Holmberg S, Jonsson L. Cost-effectiveness of exemestane versus tamoxifen as adjuvant therapy for early-stage breast cancer after 2-3 years treatment with tamoxifen in Sweden. Breast Cancer Res Treat. 2007; 102:289-299 .
- 15- Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. Clin Cancer Res. 2005; 9:1980-9.
- 16- Thompson D, Taylor DC, Montoya EL, Winer EP, Jones SE, Weinstein MC. Cost effectiveness of switching to exemestane after 2 to 3 years of therapy with tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. Value in Health. 2007; 10(5):367-76.
- 17- Josefsson M L, Leinstera SJ. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in postmenopausal women: Meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. 2010; 19(2):76-83.
- 18- Exemestane is better than tamoxifen in years 2-5 after breast cancer. BMJ. 2004; 329 doi: 10.1136/bmj.329.7457.0-f (Published 8 July 2004) .
- 19- Beresford M, Tumor YI, Chakrabarti YJ, Barden ZJ, Rao ZN, Makris A. A Qualitative Systematic Review of the Evidence Base for Non-cross-resistance between Steroidal and Non-steroidal Aromatase Inhibitors in Metastatic Breast Cancer. Clinical Oncology. 2010; 1-7.
- 20- Paridaens RJ, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of clinical oncology. 2008.
- 21- Susana M, et al. A Comparative Study of Exemestane Versus Anastrozole in Patients with Postmenopausal Breast Cancer with Visceral Metastases. Clinical Breast Cancer, Vol. 9, No. 1, 39-44, 2009; DOI: 10.3816/CBC.2009.n.007
- 22- Kaufman M, et al. Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial. Journal of Clinical Oncology, Vol 18, No 7 (April), 2000: pp 1399-1411



23- Cost-effectiveness of exemestane versus tamoxifen as adjuvant therapy for early-stage breast cancer after 2–3 years treatment with tamoxifen in Sweden. *Value in Health*. 10 (5) 2007.

24- Cost-Effectiveness Analysis of Exemestane Compared with Megestrol in Advanced Breast Cancer: A Model for Europe and Australia. 2002. 20(2)



	Randomization	Double blinded	Withdrawal and dropout	Total score
Kaufmann et al., 2000	2	1	1	4
Mamounas et al., 2008	2	1	0	3
Coombes et al., 2007	2	1	1	4
Paridaens et al., 2008	2	0	1	3
Campos et al., 2009	2	0	1	3
Van de velde et al., 2011	2	0	1	3

Study	no.	Age, mean, y			Dosage		treatment duration	
		<60	60-69	≥70	EXE 25 mg/day	TAM 20mg or (30 mg=Denmark)/day	EXE	TAM
Coombes R.C., 2007	4724	<60	60-69	≥70	EXE 25 mg/day	TAM 20mg or (30 mg=Denmark)/day	EXE	TAM
		1523(32.2%)	2021(42.8%)	1180(25%)			30 month	30 month
Mamounas E.P. et al., 2008	1598	<60		≥60	EXE 25 mg/day		5 years	
		50%		50%			(for cost: 4 years)	
Paridaens R., et al., 2008	371	59.9±10.5			EXE 25mg/day	TAM 20mg/day	EXE	TAM
		37-87					7 month	12 month
Susana M. Campos.2009	128	EXE	ANAS		Exemestane 25 mg/day	Anastrozole 1 mg/day	EXE	ANA
		61.4 (10.5)	64.2 (10.1)				17 week	18.5 week
Kaufmann 2000	769	EXE		MA	EXE	MA	17 weeks	
		35-89		30-91	25 mg/ day	40 mg/ day		
		64.3±8.1		64.2±8.2				
Van de valde 2011	9779		EXE	TAM	EXE 25mg/day	TAM 20mg/day	EXE	TAM & EXE
		<60	1681	1667			5	(2.5-2.5), (3-2)
		≥60	3217	3201				



Table 3. Summarized results for the studies with “clinical benefit” and “overall response” as outcome

Consideration based on comparing ICER with threshold	ICER		ΔCost (USD) in 100 patients		ΔOverall Response in 100 patients	ΔClinical Benefit in 100 patients	Study	
	Cost per one more OR in 100 patients		Max	Min				
	Max	Min						
Max	Min							
HCE	HCE	4326	2208	62300	31800	14.4	NR	Paridaens R., et al., 2008/EXE-TAM
Dominated	NA	NA	NA	46100	Not available in Iran	N sig	N sig	Susana M. Campos.2009/ EXE-Anast
Dominated	Dominated	NA	NA	Not available in Iran	18600	N Sig	N Sig	Kaufmann 2000/ EXE-Meg

Note: OR: overall response; N sig: Not significant; NA: Not applicable





Table 4. Summarized results for the studies with “disease free survival rate” as outcome.

Consideration based on comparing ICER with threshold		ICER		ΔCost (USD)		Δ DFS rate						Study
		Max	Min	Max	Min	In 100 patients						
Max	Min	Cost per one more patient from 100 with x year(s) DFS		In 100 patients		In 100 patients						
NCE	NCE	82400	35150	329600	140600	5 y	4 y	3 y	2.75 y	2.5 y	1 y	
		(329600-47086)	(140600-20086)			4 (1-7)				4 (2-5)		Coombes, 2007*/ EXE-TAM
Dominated	Dominated	NA	NA	62300	31800							N Sig
Dominated	Dominated	NA	NA	334200	142500	N sig			N sig			Van devalde 2011/ EXE-TAM
				-4010	-1710							
NCE	NCE	215525	119100	677600	238200		2					Mamounas E.P. et al. , 2008/ EXE-placebo

Note: N sig: Not significant;

*If more than one DFS is available, the longer time period is considered .

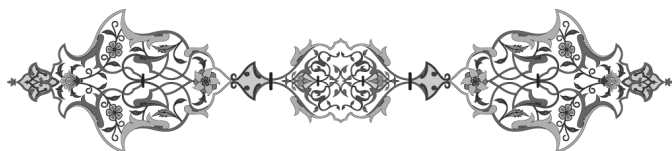
ارزیابی سریع فناوری
پرگابالین (PREGABALIN)
در درمان نوروپاتی و فیبرومیالژیا در مقایسه با داروهای رایج

پژوهشگر و همکاران:

دکتر شکوفه نیکفر، امیر هاشمی مشکینی، خسرو کشاورز، زهرا غریب ناصری

مجری:

موسسه ملی تحقیقات سلامت



خلاصه گزارش اجرایی

مقدمه:

پرگابالین (PGB) آنالوگ ساختاری نروترنسمیتر گابا می‌باشد. این دارو داروی ضد تشنج نسل دوم است که به لیگاندهای آلفا ۲ دلتا کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ متصل می‌شود و به وسیله کاهش ورود کلسیم به انتهای اعصاب، آزاد سازی چندین نوع ترنسمیتر را همچون گلوتامات، نوراپی نفرین و ماده P کاهش می‌دهد. این مکانیسم مبنای اثر ضد اضطراب، ضد تشنج و ضد درد این دارو می‌باشد. پرگابالین یک داروی جدید است که برای درمان بیماران صرعی، دردهای نوروپاتی مزمن مانند دردهای نوروپاتی دیابتی، نروالژیای پستریپتیک و دردهای نوروپاتی در بیماران مبتلا به ضایعات نخاعی استفاده می‌شود. با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای مبنی بر هزینه اثربخشی در ایران انجام نگرفته است لذا برای تعیین اثربخشی بالینی و هزینه اثربخشی دارو و بهره‌گیری از نتایج آن در تعیین میزان خدمات تحت پوشش (بیمه) و تعیین قیمت مناسب برای دارو و جایگاه آن در پروتکل‌های درمانی بیماری‌های ذکر شده، انجام پژوهشی در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

روش‌ها:

روش کار حاصل از این پژوهش در دو مرحله ارائه شده است. در مرحله اول به روش کار مرتبط با بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان نوروپاتی محیطی دیابتی و در مرحله دوم به روش کار حاصل از بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان فیبرومیالژیا، اشاره شده است.

یافته‌ها:

یافته‌های مرحله اول مطالعه: از بین ۸۴۷۶ مطالعه جستجو شده، ۱۶ مطالعه بعد از بررسی مقدمه و عنوان انتخاب شدند. از این تعداد مطالعه انتخاب شده، دو مطالعه به دلیل عدم تمایز در دردهای نوروپاتی DPN و پستریپتیک و دیگر بیماری‌های نوروپاتی از رده خارج شدند. یک مطالعه دیگر نیز به دلیل مرتبط بودن با دردهای نوروپاتی مرکزی حذف شد. ۶ مطالعه به دلیل اینکه مرتبط با DPN نبودند حذف شدند. در نهایت ۵ مطالعه وارد آنالیز شدند. مطالعه‌ها نشان داد که پرگابالین در دوزهای ۷۵ و ۱۵۰ اثربخشی معنی داری از نظر کاهش در میانگین نمره درد در مقایسه با پلاسبو ندارد. بنابراین ICER برای آنها محاسبه نشد. براساس شواهد موجود می‌توانیم ادعا کنیم که پرگابالین در این دوزها مغلوب است. با



توجه به این نتایج پرگابالین ۱۵۰ نیازمند شواهد بیشتری برای بررسی هزینه-اثربخشی می‌باشد. برای پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم نتایج استخراج شده نشان داده است بر مبنای ۳ مطالعه از ۴ مطالعه‌ای که این دوز را بررسی کرده بودند طیف ICER برای ژنریک و برند پرگابالین به ترتیب ۶-۲۰۰ و ۶۳-۲۰۵۹ می‌باشد که می‌توانند بسیار هزینه اثربخش محسوب شوند. طیف ICER برای پرگابالین ۶۰۰ میلی گرم با داروی ژنریک برابر ۱۱-۷۵۵ و برای داروی برند ۷۸-۵۳۳۳ بود که می‌تواند به عنوان یک درمان بسیار هزینه اثربخش مطرح باشد.

یافته‌های مرحله دوم مطالعه: از بین ۴۰۱۲ مطالعه جستجو شده، پس از مرور عنوان و چکیده مطالعه ۴۰۰۶ مطالعه حذف و ۶ مطالعه باقی ماند. سپس دو مطالعه دیگر پس از مرور کامل مقاله حذف شدند و در نهایت چهار مطالعه وارد آنالیز شدند. تنها یک مطالعه برای این دوز وجود داشت که هیچ اثربخشی معناداری برای این دوز در مقایسه با پلاسبو نشان نمی‌داد. لذا، ICER برای این دوز محاسبه نشد. شواهد بیشتری برای تصمیم‌گیری مناسب در مورد پرگابالین ۱۵۰ میلی گرم مورد نیاز است. در مورد پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم در روز، دو مطالعه از چهار مطالعه هیچ اثربخشی معناداری را از نظر کاهش میانگین نمره درد در مقایسه با پلاسبو نشان ندادند. برای دو مطالعه دیگر طیف ICER برای داروهای ژنریک و برند ۳۰۰ میلی گرم به ترتیب ۳۰-۱۱۷ و ۳۰۹-۱۲۰۳ بود که نشان می‌دهد داروی برند و ژنریک آن هر دو می‌توانند در ایران "بسیار هزینه اثربخش" باشند. در مورد پرگابالین با دوز ۴۵۰ میلی گرم در روز، ICER برای پرگابالین ژنریک و برند به ترتیب ۴۴-۱۳۲ و ۳۹۳-۱۱۷۰ بود که نشان می‌دهد هر دو شکل برند و ژنریک به عنوان درمان "بسیار هزینه اثربخش" در مقایسه با پلاسبو مطرح می‌باشند. در مورد پرگابالین با دوز ۶۰۰ میلی گرم در روز، به غیر از یک مطالعه که اثربخشی معنی داری را برای این دوز گزارش نکرده بود، در بقیه مطالعات طیف ICER برای پرگابالین ژنریک و برند به ترتیب ۴۸-۱۱۵ و ۸۱۴-۳۴۰ می‌باشد.

نتیجه‌گیری:

نتیجه‌گیری مرحله اول مطالعه: اگرچه مطالعه، یک مطالعه بین پرگابالین و پلاسبو بود اما با در نظر گرفتن هزینه-اثربخشی محاسبه شده برای پرگابالین می‌توانیم این دارو را در دوزهای ۳۰۰ و ۶۰۰ برای ورود به لیست بیمه و همینطور CPG ایران پیشنهاد کنیم. البته شواهد بیشتری در ارتباط با اثربخشی پرگابالین در مقایسه با آلترناتیوهای موجود برای تصمیم‌گیری دقیق‌تر مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری مرحله دوم مطالعه: براساس شواهد منتشر شده موجود، دوزهای ۴۵۰ و ۶۰۰ میلی گرم پرگابالین می‌توانند به عنوان درمان هزینه اثربخش در CPGها و لیست‌های بیمه‌ای ایران وارد شوند.



تصمیم درباره پراگبالین ۳۰۰ میلی گرم وابسته به نظر سیاستگذاران و همینطور شواهد بیشتر دارد. اگر چه برخی دوزهای پراگبالین با توجه به شواهد موجود هزینه اثربخش بودند اما مطالعات بیشتری به خصوص در مقایسه مستقیم پراگبالین با دیگر آلترناتیوها نیاز می باشد تا تصمیمات دقیق تری اتخاذ شوند.



اختصارات

CPG (clinical practice guideline)	راهنمای بالینی
CER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)	نسبت هزینه اثربخشی افزایشی
GAD (Generallised Anxiety Disorder)	نورپاتی محیطی دیابتی
FDA (Food and Drug Association)	سازمان غذا و دارو ایالات متحده امریکا
SCI (Spain Cord Injury)	ضایعات نخاعی
NP (neuropathic pain)	درد نوروپاتیک
DPN (Diabethc Peripheral Nevvopathy)	اختلالات اضطراب
FMS (fibromyalgia syndrome)	سندرم فیبرو مالیژیا



گزارش کامل:

ضرورت کار:

از آنجایی که بسیاری از داروهای فعلی خصوصیات فارماکوکینتیک نامناسب دارند و استفاده از آنها در عمل با دشواری هایی همراه است که می تواند به تحمل کم و یا قطع داروها منجر شود بنابراین داروهای جدید با اثرات درمانی بهتر و مکانسیم های نو و جدید مورد نیاز است (۱).

پرگابالین یک داروی ضد تشنج نسل جدید و از لحاظ ساختاری آنالوگ گابا است. این دارو توسط سازمان غذا و داروی آمریکا و کمیسیون اروپا برای درمان چندین بیماری مانند نوروپاتی دیابتی و پستریپتیک، فیبرومیالژیا و درمان کمکی صرع پارشیال بزرگسالان مورد تایید قرار گرفته است و کاربرد آن در برخی اختلالات اضطرابی در حال بررسی است.

هر کدام از این بیماری ها باعث تحمیل بار اقتصادی قابل توجهی هم برای بیمار و هم برای نظام سلامت و جامعه میشوند و درمان موفق آن می تواند یک موفقیت بزرگ باشد و با وجود هزینه بالای دارو درمانی مزمن، متاسفانه تعداد کمی ارزیابی اقتصادی برای داروهای رایج گزارش شده است (۲). از طرفی داروهای معرفی شده جدید نیز می بایست از لحاظ اثر بخشی و هزینه هایشان با داروهای مورد استفاده فعلی مقایسه شوند و بعد وارد لیست داروهای کشور گردند. لذا تلاش برای یافتن دارویی با اثربخشی بالینی و هزینه اثربخشی مناسب یکی از اولویت ها می باشد.

مقدمه:

ارزیابی فناوری سلامت، یک فعالیت چند تخصصی است که به صورت نظامند و مستقل به بررسی عملکرد فنی، کارایی و اثربخشی بالینی، اثرات سازمانی، عواقب اجتماعی، جنبه های قانونی و اخلاقی یک فناوری سلامت می پردازد (۳).

این روش ابزاری علمی است که با جمع آوری شواهد و مستندات معتبر و پیوند زدن آنها به دنیای برنامه ریزی و مدیریت، مانند یک پل دنیای علم را به سیاست های سلامت مرتبط می نماید و می تواند راهنمای خوبی برای سیاست گذاران و تصمیم سازان نظام سلامت باشد (۴).

در حیطه ارزیابی های فناوری سلامت (HTA)، منظور از انجام تحلیل های اقتصادی در واقع کمک کردن به فرآیند تصمیم گیری، خصوصاً تعیین اولویت بین فناوری های سلامت است و این هم شامل تکنولوژی موجود و هم شامل تکنولوژی های جدید می شود. نقش کلی تحلیل های اقتصادی این است که تعیین کنند، کاربرد هر فناوری با صرف چه منابعی همراه است و در مقابل چه دستاوردهایی به دنبال دارد (۵).



پرگابالین (PGB) آنالوگ ساختاری نروترنسمیتر گابا می‌باشد. این دارو داروی ضد تشنج نسل دوم است که به لیگندهای آلفا ۲ دلتا کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ متصل می‌شود و به وسیله کاهش ورود کلسیم به انتهای اعصاب، آزاد سازی چندین نوع ترنسمیتر را همچون گلوتامات، نوراپی نفرین و ماده P کاهش می‌دهد. این مکانیسم مبنای اثر ضد اضطراب، ضد تشنج و ضد درد این دارو می‌باشد (۶).

پرگابالین در سال ۲۰۰۴ در دردهای نوروپاتیک محیطی در اروپا تأیید شد و در همان سال،^۱ FDA این دارو را برای درمان دردهای نوروپاتیک وابسته به نوروپاتی محیطی دیابتی و نورالژیای پستریپتیک تایید کرد. این دارو اولین دارویی است که در آمریکا و اروپا به‌طور همزمان برای دو منظور تایید شد. در سال ۲۰۰۵ نیز داروی پرگابالین به منظور استفاده به عنوان داروی کمکی در درمان صرع پارشیال بزرگسالان تایید شد همچنین FDA این دارو را به تازگی برای درمان فیبرومیالژیا تأیید کرده است (۷) پرگابالین همچنین اثرات ضد اضطرابی در بیماران^۲ GAD و^۳ SAD از خود نشان می‌دهد و برای این منظور نیز در مارس ۲۰۰۶ از سوی کمیسیون اروپا تایید شد ولی FDA همچنان در حال بررسی تاییدیه پرگابالین به عنوان داروی کمکی در درمان بزرگسالان با GAD یا SAD می‌باشد (۸).

یکی از داروهایی که در حال حاضر در درمان انواع نوروپاتی و درمان کمکی صرع پارشیال و فیبرومیالژیا مورد استفاده قرار می‌گیرد گاباپنتین می‌باشد که همانند پرگابالین آنالوگ گابا است. یکی از معایب گاباپنتین جذب اشباع شدنی آن در دوزهای معمول است. لذا با افزایش دوز، مقداری از دارو جذب نشده و بلااستفاده دفع می‌شود (۹) بنابراین پرگابالین در تحقیقاتی برای ساخت دارویی به منظور حفظ اثرات درمانی گاباپنتین و همزمان بهبود خصوصیات فارماکوکینتیکی بدست آمد (۹) اسم بین‌المللی تجاری آن Lyrica است که در بیش از ۶۰ کشور دنیا در دسترس است (۸). لذا پرگابالین یک داروی جدید است که برای درمان بیماران صرعی، دردهای نوروپاتیک مزمن مانند دردهای نوروپاتی دیابتی، نورالژیای پستریپتیک و دردهای نوروپاتی در بیماران مبتلا به ضایعات نخاعی استفاده می‌شود (۱۰)

دردهای نوروپاتی یک حالت مزمن است که بطور شایع به همراه دیابت و عفونت هرپس زوستر اتفاق می‌افتد. علاوه بر این با توجه به اینکه این دردها به‌طور بالقوه چند سال طول می‌کشند، ارتباط بین دردهای مزمن و اضطراب/افسردگی و اختلالات خواب که به مثلث درد معروف است موجب اختلالات عملکردی در بسیاری از عرصه‌های زندگی فرد بیمار می‌شود (۱). در یک مطالعه مقطعی در انگلیس نشان

¹-Food and Drug Association

²-Generalized Anxiety Disorder

³-Social Anxiety Disorder



داده شد که شیوع دردهای نوروپاتیک محیطی مزمن (بالتر از یک سال) حدود ۱۶.۲٪ از بیماران دیابتی در مقایسه با ۴.۹٪ از بیماران گروه کنترل می‌باشند (۱۱).

نوروپاتی محیطی دیابتی به دلیل سطح بالای شدت و مزمن بودن تأثیر بالایی در فرد و جامعه دارد. شرایط سلامتی این بیماران مدام بدتر می‌شوند و سطح بالاتری از ناتوانی، افسردگی و اضطراب را تجربه می‌کنند. این مشکلات منجر به تحت تأثیر قرار گرفتن خانواده بیمار، جامعه و محیط کار او می‌شوند. نوروپاتی منجر به تحمیل هزینه‌های اقتصادی مستقیم (درمان دارویی، ویزیت پزشک، بستری در بیمارستان، آزمایشات تکمیلی و ...) و غیر مستقیم (غیبت در محیط کار و ...) در جامعه می‌شود.

اختلالات اضطراب شایع‌ترین نوع اختلالات روانی به حساب می‌آید و GAD معمول‌ترین نوع آن در مراقبت‌های اولیه است (۱۱). علائم مشهور GAD فیزیکی و روانی می‌باشد که ناراحتی‌های بدنی مانند درد قفسه سینه، سندرم روده تحریک پذیر، سردرد، خستگی، بی‌خوابی، هایپرونتیلیاسیون، درد مفاصل و تپش قلب است (۱۱) و ناراحتی‌های روانی شامل نگرانی دائمی، فراگیر و غیرقابل کنترل درباره مسائل زندگی روزانه است که بیش از ۶ ماه طول می‌کشد. بار بیماری از لحاظ محدودیت در توانایی بیمار برای انجام فعالیت روزانه قابل توجه است (۱۱-۱۷).

با توجه به اینکه بسیاری از بیماران GAD درمان نشده باقی می‌مانند و این بیماری باعث بار اقتصادی قابل توجهی هم برای بیمار و هم برای نظام سلامت و جامعه می‌شود درمان موفق آن می‌تواند یک موفقیت بزرگ باشد و با وجود هزینه بالای دارو درمانی مزمن، متاسفانه تعداد کمی ارزیابی اقتصادی برای این داروها گزارش شده است (۱۸).

درد نخاعی از شایع‌ترین نوع دردهای مزمن است (۱۹) که شیوع دردهای کم‌ری در جمعیت عمومی ۴۵-۱۵٪ و دردهای گردنی ۲۲-۱۳٪ است در ایجاد این درد در ۱۹-۱۰٪ بیماران با درد پشت یک منشا نوروپاتیک وجود دارد که در نتیجه، کیفیت زندگی دچار اختلال می‌شود و مصرف منابع سلامت و همین‌طور هزینه‌های اقتصادی افزایش می‌یابد و همانند دیگر انواع درد مزمن بیماران دارای درد در ناحیه پشت نه تنها از بیماری و ناراحتی رنج می‌برند بلکه با اختلالات شایع خواب و همین‌طور اضطراب و اختلالات خلق و خوی روبرو هستند (۲۰). علیرغم معرفی درمان‌های جدید، مدیریت بیماران با دردهای نوروپاتی همچنان به صورت یک چالش باقی مانده است (۲۰). تعدادی از درمان‌های رایج برای دردهای نوروپاتی شامل ضد افسردگی‌ها، ترامادول، اوپیوئیدها و داروهای مختلف ضد صرع هستند. یک مطالعه سیستماتیک نشان داد که در تعادل بین اثربخشی و تحمل پذیری، پرگابالین و گاباپنتین می‌توانند به عنوان خط اول درمان دردهای محیطی با منشا نوروپاتیک مورد استفاده قرار گیرند به علاوه این داروهای ضد صرع به همراه ضد افسردگی‌ها مزیت دیگری دارند که علاوه بر درد، علائم مرتبط با افسردگی را نیز برطرف



می‌کنند. وجود اختلالات روانی در این موارد می‌تواند شدت درد و از کارافتادگی را افزایش دهد. لذا درمان با داروهای ضد تشنج و ضد افسردگی می‌تواند اثربخشی درمان را بهینه کند و عوارض جانبی را کم کند (۲۰).

ضایعات نخاعی (SCI) یک علت منتهی شونده به درد نوروپاتیک (NP) می‌باشند. تخمین زده می‌شود که NP تا ۴۰٪ از بیماران SCI را درگیر می‌کند این بیماری موجب ناراحتی فیزیکی و روانی می‌شود که با اختلالات افسردگی در ارتباط است که منجر به افزایش شدت درد می‌شود لذا تلاش برای یافتن درمان یکی از اولویت‌ها می‌باشد. **درمان‌های دارویی متعددی پیشنهاد شده است که برای درمان NP در بیماران SCI مؤثر نیستند.** دو گزینه امیدبخش پرگابالین و گاباپنتین می‌باشد (۲۱). دو مطالعه بالینی اثربخشی پرگابالین برای NP بیماران SCI را نشان داده است (۲۲-۲۳).

داروهای ضد صرع از دهه ۱۹۶۰ برای مدیریت درد استفاده می‌شوند (۱۰) هدف اولیه از دارودرمانی صرع کنترل کامل تشنجات صرع همراه با حداقل کردن اثرات جانبی و بهبود کیفیت زندگی بیمار می‌باشد. متأسفانه اقلیت قابل ملاحظه‌ای (۱۵-۳۰٪) از بیماران با صرع پارشیال با استفاده همزمان بیش از سه داروی ضد صرع به صورت ناموفق درمان شده‌اند. لذا چنین بیمارانی کاندیدای درمان کمکی با یکی از داروهای جدید در دسترس برای صرع هستند که نسبت به داروهای خط اول بهتر تحمل می‌شوند و تداخل دارویی کمتری دارند. ولی علیرغم برآوردن الزامات نهادهای قانونگذاری که شامل نشان دادن اثربخشی بهتر و سمیت کمتر نسبت به دارونما می‌باشد، به علت کمبود اطلاعات حاصل از کارآزمایی بالینی کنترل شده و مقایسه‌ای، تاکنون برای استفاده از این داروها براساس مزایای نسبی برای درمان‌های کمکی پیشنهادی صورت نگرفته است. پرگابالین و گاباپنتین هر دو به عنوان درمان کمکی برای صرع پارشیال استفاده می‌شوند اگر چه مقایسات سر به سر از اثربخشی و ایمنی آنها هنوز انجام نشده است (۲۳).

سندرم فیبرومیالژیا (FMS) یک اختلال رایج است که موجب ناخوشی و بیماری و از کارافتادگی می‌شود که دو درصد از جمعیت ایالات متحده به آن مبتلا هستند. (۷) علائم کلیدی FMS، درد مزمن وسیع، خستگی و اختلالات خواب است (۲۴). اکثر بیماران از علائم بدنی و روانی اضافی نیز رنج می‌برند درمان FMS مبتنی بر علامت درمانی است تا درد، خستگی، اختلالات خواب و اختلالات ذهنی کم شده و عملکرد اجتماعی و فیزیکی بهبود یابد. تاکنون هیچ کدام از درمان‌های دارویی و غیر دارویی علائم این بیماری را به صورت کامل درمان نکرده‌اند. به تازگی راهکارهایی در زمینه درمان این بیماری منتشر شده است و طبق بررسی‌های جدید پرگابالین بهترین داروی مطالعه شده در درمان بیماری FMS می‌باشد (۴).



بسیاری از داروهای فعلی خصوصیات فارماکوکینتیک نامناسب دارند که استفاده از آنها در عمل با دشواری هایی همراه است که می تواند به تحمل کم و یا قطع داروها منجر شود بنابراین داروهای جدید با اثرات درمانی بهتر و مکانسیم های نو و جدید مورد نیاز است (۹).

مدت زمانیست که مراکز درمانی و نیز پزشکانی که در مطب های شخصی به کار مشغول اند، این دارو را برای بیماران با بیماری های مذکور تجویز می کنند. تاکنون تنها فرم خارجی این دارو در کشور موجود بوده است که توسط شرکت فایزر تولید می شده است اما اخیراً مدتی است که شرکت باختر بیوشیمی تولید پرگابالین در داخل کشور را آغاز کرده است و در حال توزیع آن به داروخانه های سطح کشور می باشد. اما این دارو هنوز تحت پوشش بیمه های درمانی اصلی کشور نمی باشد. بنابراین، در اکثر موارد، بیماران ناچارند کل هزینه این دارو را از جیب بپردازند. فشاری که تهیه این دارو بالاخص فرم خارجی آن، به بودجه خانوار می آورد و ضعف منابع بخش عمومی در ایران، نیاز به ارزیابی جامع این دارو و آزمون های تشخیصی مرتبط با آن را الزامی کرده است. ضمناً علاوه بر عوارض جانبی پرگابالین که ممکن است بدون دلیل موجهی به بیمار تحمیل شوند، بدون اجرای چنین مطالعاتی، روشن نخواهد بود که آیا منابع بخش سلامت به درستی هزینه می شوند. در حقیقت نتایج حاصل از ارزیابی شاخص های اقتصادی و اجتماعی (یا به بیان دیگر ارزیابی فن آوری سلامت^۱) داروی مذکور، می تواند به عنوان یکی از درون داده های اصلی تدوین پروتکل های مبتنی بر شواهد برای مدیریت بیماری های مذکور مورد استفاده قرار گیرد.

بنابراین با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای مبنی بر هزینه اثربخشی در ایران انجام نگرفته است لذا برای تعیین اثربخشی بالینی و هزینه اثربخشی دارو و بهره گیری از نتایج آن در تعیین میزان خدمات تحت پوشش (بیمه) و تعیین قیمت مناسب برای دارو و جایگاه آن در پروتکل های درمانی بیماری های ذکر شده، انجام پژوهشی در این زمینه ضروری به نظر می رسد.

اهداف (خروجی ها) اختصاصی طرح:

- ۱- بررسی مقایسه ای اثربخشی و ایمنی پرگابالین در درمان انواع نوروپاتی
- ۲- بررسی مقایسه ای هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان انواع نوروپاتی
- ۳- بررسی مقایسه ای اثربخشی و ایمنی پرگابالین در درمان فیبرومیالژیا
- ۴- بررسی مقایسه ای هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان فیبرومیالژیا



اهداف کاربردی طرح:

۱. ارزیابی داروی پרגابالین به منظور ارائه راهکار و پیشنهاد به مسئولین وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در زمینه ایمنی، اثربخشی و هزینه- اثربخشی آن در مقایسه با سایر داروهای مشابه.
۲. ارائه راهکار علمی به ارائه دهندگان خدمت و پزشکان در زمینه کاربرد و عملکرد داروی پרגابالین در مقایسه با داروهای رایج.
۳. تخصیص بهینه منابع موجود برای درمان بیماران مبتلا به دردهای نوروپاتی دیابتی، FMS، SAD، GAD و صرع پارشیال بزرگسالان در راستای به حداکثر رساندن پیامدهای سلامتی و عدالت
۴. جمع آوری شواهد لازم جهت تهیه راهکارهای طبابت بالینی و تصویب مقررات لازم در زمینه مواجهه جامعه پزشکان با بیماران مبتلا به بیماری‌های ذکر شده
۵. آگاهی سازمان‌های بیمه‌گر در مورد هزینه‌های تحمیل شده بر نظام سلامت در جهت ارائه بسته خدمات هزینه اثربخش

روش‌های جستجو:

روش کار حاصل از این پژوهش در دو مرحله ارائه شده است. در مرحله اول به روش کار مرتبط با بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پרגابالین در درمان نوروپاتی محیطی دیابتی و در مرحله دوم به روش کار حاصل از بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پרגابالین در درمان فیبرومیالژیا، اشاره شده است.

روش کار بخش اول مطالعه: در این مرحله روش کار مرتبط با بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پרגابالین در درمان نوروپاتی محیطی دیابتی آورده شده است.



اثر بخشی: برای ارزیابی اثربخشی پרגابالین در درمان DPN، یک مرور نظام مند روی مطالعات صورت گرفته انجام شد. بر این اساس پایگاه‌های داده‌ای Google Scholar, Scopus, Pubmed تا سال ۲۰۱۱ به وسیله کلیه واژه‌های Pregabalin, Diabetic, Neuropebtic pain, Diabetic peripheral Neuro و Pregabalin and Neuropathy مورد جستجو قرار گرفت.

معیارهای ورودی شامل RCTهای چاپ شده، به زبان انگلیسی درباره اثربخشی پרגابالین در DPN بودند و معیارهای خروجی شامل مطالعات حیوانی، مطالعات بدون شاهد، مطالعات مشاهده‌ای، مطالعات مروری و مطالعات ارزیابی اقتصادی بودند. همچنین تأییدنشدن مطالعه توسط کمیته اخلاق و نگرفتن رضایت آگاهانه از بیمار قبل از ورود به مطالعه جزء فاکتورهای خروجی بود.

هزینه‌ها: به منظور ارزیابی هزینه درمان DPN به وسیله پרגابالین براساس مشاوره‌هایی که با متخصصین صورت گرفت تصمیم بر آن شد که تنها هزینه‌های مستقیم درمان در نظر گرفته شود. با توجه به اینکه درمان با این دارو نیاز به تست تشخیصی و آزمایشگاهی خاصی و همچنین استراتژی درمانی تکمیلی ندارد، تنها هزینه پרגابالین وارد آنالیز شده است، هزینه دارو در هر دو حالت استفاده از داروی برند یا ژنریک براساس مدت زمان ذکر شده برای طول درمان در مقالات محاسبه شده است.

برای محاسبه هزینه دارویی داروی ژنریک، از ارزان‌ترین ترکیب اشکال دارویی موجود در بازار ایران و برای محاسبه برند از گران‌ترین ترکیب اشکال دارویی موجود در بازار استفاده شده است. به منظور تبدیل نرخ از ریال به دلار از نرخ رسمی ارز منتشر شده توسط بانک مرکزی (۱۲۶۶۰ ریال) استفاده شده است.

انتخاب مطالعات: نتایج اولیه جستجو به‌طور مجزا توسط ۲ نفر مورد ارزیابی قرار گرفت تا موارد تکراری و نامربوط و مقالاتی که معیارهای ورودی را نداشتند شناسایی و حذف شوند. در این مرحله تنها عنوان و چکیده مقالات مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج کار این دو نفر یکبار با یکدیگر چک شد و موارد اختلاف با مراجعه به مقالات حل گردید.

در مرحله بعد متن کامل مقالات انتخاب شده از مرحله قبل مورد مطالعه قرار گرفت و برخی از آنها به دلایل ذکر شده در بالا حذف گردیدند و تعدادی که با معیارهای ابتدایی همخوانی داشتند انتخاب شدند.

ارزیابی کیفیت مطالعات: از Jadad Score برای ارزیابی کیفیت مطالعات استفاده شده است. این سیستم به مطالعات براساس سه فاکتور تصادفی سازی، Blinding و ترک مطالعه (With drawal) بین ۰ تا ۵ نمره می‌دهد. کیفیت مطالعاتی که نمره ۲ یا کمتر می‌گیرند پایین و آنهایی که حداقل ۳ می‌گیرند بالا در نظر گرفته می‌شود.



پیامد اثربخشی: در مطالعه، پیامد اثربخشی مدنظر «تفاوت در میانگین نمره درد از مرحله ابتدایی مطالعه» بود. این نمره درد از یک مقیاس یازده درجه‌ای (۰ = بدون درد، ۱۰ = بدترین درد ممکن) که بیماران در ۲۴ ساعت گذشته حس کرده‌اند به دست می‌آید. یک پیامد دیگر هم که در مطالعات مشاهده می‌شد شامل درصدی از بیماران که بیش از ۵۰٪ کاهش درد داشته‌اند می‌باشد که این پیامد هم در آنالیزها وارد شده است.

نسبت هزینه - اثربخشی افزایشی ICER: ICER براساس نتایج حاصل از اثربخشی و هزینه محاسبه شده است و آنالیز حساسیت پارامتریک نیز همزمان مدنظر قرار گرفته است. به منظور بررسی هزینه-اثربخشی دارو، مقدار ICER محاسبه شده با یک و ۳ برابر GDP سرانه به عنوان توصیه WHO (۱۱) مقایسه شده است. در صورتی که ICER از یک برابر GDP سرانه کمتر باشد مداخله موردنظر «بسیار هزینه - اثربخش» است در صورتی که از ۳ برابر GDP سرانه کمتر باشد «هزینه - اثربخش» است و در صورتی که از ۳ برابر GDP سرانه هم بزرگتر باشد «غیر هزینه - اثربخش» تلقی می‌شود. البته استفاده از GDP سرانه در مواردی مطرح است که میزان Threshold برای آن کشور محاسبه نشده باشد (مانند ایران).

در ایران براساس تخمین غیر رسمی صاحب‌نظران عرصه اقتصاد سلامت و اقتصاد دارو میزان Threshold حدوداً ۱۰/۰۰۰ دلار است.

براساس آمار سال ۲۰۱۲ (۱۲) GDP سرانه ایران ۵۶۰۸ دلار آمریکاست.

روش کار بخش دوم مطالعه:

اثربخشی: به منظور ارزیابی اثربخشی پرگابالین در مقایسه با دیگر آلترناتیوها یک مرور نظام مند مطالعات منتشر شده انجام شد. پایگاه‌های داده‌ای Cochrane, Google scholar, Scopus, Pubmed با کلید واژه‌هایی شامل: Fibromyalgia, Fibromyalgia and Pregabalin مورد جستجو قرار گرفت. معیارهای ورود شامل مطالعات RCT انگلیسی زبان که پرگابالین را به عنوان یک بازو در بررسی اثربخشی برای فیبرومیالژیا داشته باشند. مطالعات مروری، ارزیابی‌های اقتصادی، مطالعات حیوانی و مطالعات شاهدی جزء معیارهای خروج بوده‌اند.

هزینه‌ها: اطلاعات هزینه‌ای برای ارزیابی هزینه درمان، پس از مشاوره از متخصصین، تصمیم بر این شد که تنها هزینه‌های مستقیم درمان در نظر گرفته شود با توجه به آنکه در درمان فیبرومیالژیا با دارو تست آزمایشگاهی، تشخیصی و پایش خاصی وجود ندارد بنابراین تنها هزینه دارویی در نظر گرفته شد. محاسبه هزینه‌ها براساس مدت زمان دوره درمان با دارو در مطالعات محاسبه شد. هزینه دارویی برای هر ۲ حالت



داروی برند و ژنیک موجود در ایران در هر دوز درمانی محاسبه شد. برای محاسبه هزینه دارویی داروی ژنیک ارزانترین ترکیب اشکال دارویی موجود در بازار و برای محاسبه هزینه داروی برند گرانترین ترکیب اشکال دارویی موجود در بازار لحاظ شد.

به منظور تبدیل ریال به دلار از نرخ ارز رسمی اعلام شده توسط بانک مرکزی استفاده گردید (۱۲۶۶ ریال)

انتخاب مطالعات: نتایج جستجوی اولیه توسط ۲ نفر به طور مجزا با مطالعه عنوان و چکیده آنها بررسی شده و مطالعات تکراری، نامرتب و یا دارای معیارهای خروج کنار گذاشته شد. و نتایج کار این دو نفر مجدداً با هم چک شد و یک سری مطالعات انتخاب شدند.

در هر مرحله بعد متن کامل مقالات انتخاب شده مطالعه شده و در این مرحله نیز برخی مطالعات حذف شدند و در نهایت تعدادی مطالعه باقی ماند.

بررسی کیفیت مطالعات انتخاب شده:

کیفیت متدولوژی هر مطالعه انتخاب شده توسط Jaded Score مورد بررسی قرار گرفت. این سیستم به هر مطالعه نمره‌ای بین ۰ تا ۵ می‌دهد که براساس blindness, double, تصادفی سازی و خروج از مطالعه (with renal) است. براساس این متد مطالعات با نمره بالای ۳ با کیفیت محسوب می‌شوند. نمره زیر ۲ جزء معیارهای خروج بوده است.

پیامد اثربخشی: پیامد مورد انتظار برای ارزیابی اثربخشی در این مطالعه «کاهش میانگین نمره درد از مرحله پایه» بوده است. این نمره درد از یک Scale یازده درجه‌ای (۰ = بدون درد، ۱۰ = بدترین درد ممکن) که بیماران براساس احساس خود از درد در ۲۴ ساعت گذشته آن را پر می‌کنند بدست می‌آید. برخی از RCTها پیامد دیگر به نام «درصد بیماران با ۵۰٪ یا بیشتر کاهش درد» را گزارش کرده بودند که در آنالیز وارد شدند.

نسبت هزینه اثر بخشی افزایش (ICER): با استفاده از اختلاف هزینه و اختلاف اثربخشی محاسبه شده است، ICER برای هر دو حالت برند و ژنیک پراگالین در دوزهای درمانی مختلف محاسبه شده است و آنالیز حساسیت پارامتریک نیز در کنار آن محاسبه گردیده است. ICER به معنی هزینه (دلار) به ازای یک واحد کاهش در میانگین نمره درد در مقایسه با پلاسبو است و یا هزینه (دلار) به ازای یک بیمار با بیش از ۵۰٪ کاهش درد در مقایسه با پلاسبو می‌باشد.

ICERهای محاسبه شده به منظور ارزیابی هزینه-اثربخشی باید با Threshold محاسبه شوند اما چون در ایران محاسبه نشده است طبق دستورالعمل WHO (۱۱) با یک و ۳ برابر GDP سرانه مقایسه شده



است. اگر ICER کوچکتر از یک برابر GDP سرانه باشد مداخله مورد نظر بسیار هزینه - اثربخش در صورتی که از ۳ برابر GDP سرانه کمتر باشد «هزینه - اثربخش» است و در صورتی که از ۳ برابر GDP سرانه هم بزرگتر باشد «غیر هزینه - اثربخش» تلقی می‌شود. GDP سرانه براساس آخرین آمار (سال ۲۰۱۰) برابر با ۵۶۰۸ دلار آمریکا (۱۲) باید متذکر شویم که براساس نظر صاحب‌نظران ایران در حوزه اقتصاد سیاست و دارو، Threshold ایران حدوداً برابر است با ۱۰/۰۰۰ دلار می‌باشد.

یافته‌ها:

یافته‌های حاصل از این پژوهش در دو مرحله ارائه شده است. در مرحله اول به نتایج مرتبط با بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان نوروپاتی محیطی دیابتی و در مرحله دوم به نتایج حاصل از بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان فیبرومیالژیا، اشاره شده است.

یافته‌های مرحله اول مطالعه: در این مرحله نتایج مرتبط با بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان نوروپاتی محیطی دیابتی آورده شده است.

از بین ۸۴۷۶ مطالعه جستجو شده که شامل ۶۵۳ مطالعه از Pubmed، ۳۱۱۳ مطالعه از Scopus و ۴۷۱۰ از Google scholar است. ۱۶ مطالعه بعد از بررسی مقدمه و عنوان انتخاب شدند (شکل ۱). از این تعداد مطالعه انتخاب شده، دو مطالعه به دلیل عدم تمایز در دردهای نوروپاتیک DPN و پوسترتپتیک و دیگر بیماری‌های نوروپاتیک از رده خارج شدند. یک مطالعه دیگر نیز به دلیل مرتبط بودن با دردهای نوروپاتیک مرکزی حذف شد. ۶ مطالعه به دلیل اینکه مرتبط با DPN نبودند حذف شدند. در نهایت ۵ مطالعه وارد آنالیز شدند (شکل ۱). به منظور بررسی کیفیت مطالعات از Jaded score استفاده شد که در جدول ۱ خلاصه شده است. همه مطالعات انتخاب شده کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل دار بودند که به بررسی اثربخشی پرگابالین در مقایسه با پلاسبو پرداخته بودند. بیماران در این RCTها مردان و زنان بالای ۱۸ بودند که دیابت ملیتوس نوع ۱ و ۲ داشتند و نمره بالاتر از ۴۰ میلی متر روی VAS از پرسشنامه SF-MPQ (نمره baseline) و متوسط نمره درد روزانه آنها در NRS بزرگتر از ۴ بود (از ۱۱). همه بیماران در این ۵ مطالعه، سطح A₁C کوچکتر از ۱۱ داشتند.

دوزهای مختلف پرگابالین شامل ۷۵، ۱۵۰، ۳۰۰، ۶۰۰ میلی گرم در روز بود که در مطالعاتی با مدت زمانی بین ۱۳-۴ هفته با پلاسبو مقایسه شده بودند. هیچ مطالعه‌ی مستقیمی مبنی بر مقایسه پرگابالین با سایر داروهای تأییدشده برای DPN یافت نشد. خصوصیات مطالعات وارد شده در آنالیز به‌طور جزئی در جدول ۲ آورده شده است.



به دلیل تنوع در نوع گزارش پیامدهای کنترل درد، انباشت نتایج برای اثربخشی ممکن نبود در نتیجه نتایج استخراج شده برای اثربخشی بر مبنای دوزهای درمانی برای هر مطالعه به صورت مجزا استخراج شد. دو تا ICER برای هردوز محاسبه شده که اشاره به داروی ژنریک و برند داروی پرگابالین در بازار ایران دارد.

پرگابالین: مطالعه‌ها نشان داد که پرگابالین در دوزهای ۷۵ و ۱۵۰ اثربخشی معنی داری از نظر کاهش در میانگین نمره درد در مقایسه با پلاسبو ندارد. بنابراین ICER برای آنها محاسبه نشد. براساس شواهد موجود می‌توانیم ادعا کنیم که پرگابالین در این دوزها مغلوب است. همچنین ۱ مطالعه وجود داشت که پیامد مورد نظر را در غالب درصدی از بیماران با بیش از ۵۰٪ کاهش درد برای پرگابالین ۱۵۰ گزارش کرده بود، که ICER برای داروی برند و ژنریک به ترتیب ۳۷ و ۳۲۰۳ بود که به معنی هزینه (دلار) مورد نیاز برای گرفتن ۵۰٪ کاهش درد در بیماران می‌باشد که هر دو آنها کمتر از GDP سرانه است و در نتیجه بسیار هزینه اثربخش در نظر گرفته می‌شود. با توجه به این نتایج پرگابالین ۱۵۰ نیازمند شواهد بیشتری برای بررسی هزینه-اثربخشی می‌باشد.

- پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم:

برای پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم نتایج استخراج شده نشان داده است بر مبنای ۳ مطالعه از ۴ مطالعه‌ای که این دوز را بررسی کرده بودند طیف ICER برای ژنریک و برند پرگابالین به ترتیب ۲۰۰-۶ و ۲۰۵۹-۶۳ می‌باشد که می‌توانند بسیار هزینه اثربخش محسوب شوند. باید ذکر شود که یکی از ۴ مطالعه هیچ اثربخشی معنی داری برای پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم گزارش نکرده است (جدول ۳). همچنین ۲ مطالعه وجود داشت که پیامد را به صورت درصدی از بیماران با بیش از ۵۰٪ کاهش درد گزارش کردند که ICER برای داروی ژنریک ۴۲۸ و ۷۸۵ و برای داروی برند ۴۳۶۸ و ۸۰۷۱ بوده است که نشان می‌دهد پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم بسیار هزینه اثربخش و برند آن هزینه اثربخش است. همچنین در همه موارد پرگابالین ۳۰۰ ژنریک می‌تواند به عنوان درمان بسیار هزینه اثربخش برای DPN محسوب شود.

- پرگابالین ۶۰۰ میلی گرم:

طیف ICER برای پرگابالین ۶۰۰ میلی گرم با داروی ژنریک برابر ۷۵۵-۱۱ و برای داروی برند ۵۳۳۳-۷۸ بود که می‌تواند به عنوان یک درمان بسیار هزینه اثربخش مطرح باشد. همچنین دو مطالعه پیامد را به صورت درصدی از بیماران با بیش از ۵۰٪ کاهش درد گزارش کرده بودند که ICER برای آنها با پرگابالین ۶۰۰ میلی گرم ژنریک ۳۹۳ و ۴۵۷ و با برند ۲۷۴۷ و ۳۱۹۷ بود که در همه موارد می‌تواند یک درمان



بسیار هزینه اثربخش مطرح باشد. درباره نتایج اثربخشی و هزینه پیرگابالین در دوزهای مختلف به جدول ۳ و ۴ مراجعه شود.

DPN Figure 1. Flow of process in the selection of studies regarding the efficacy of Pregabalin in

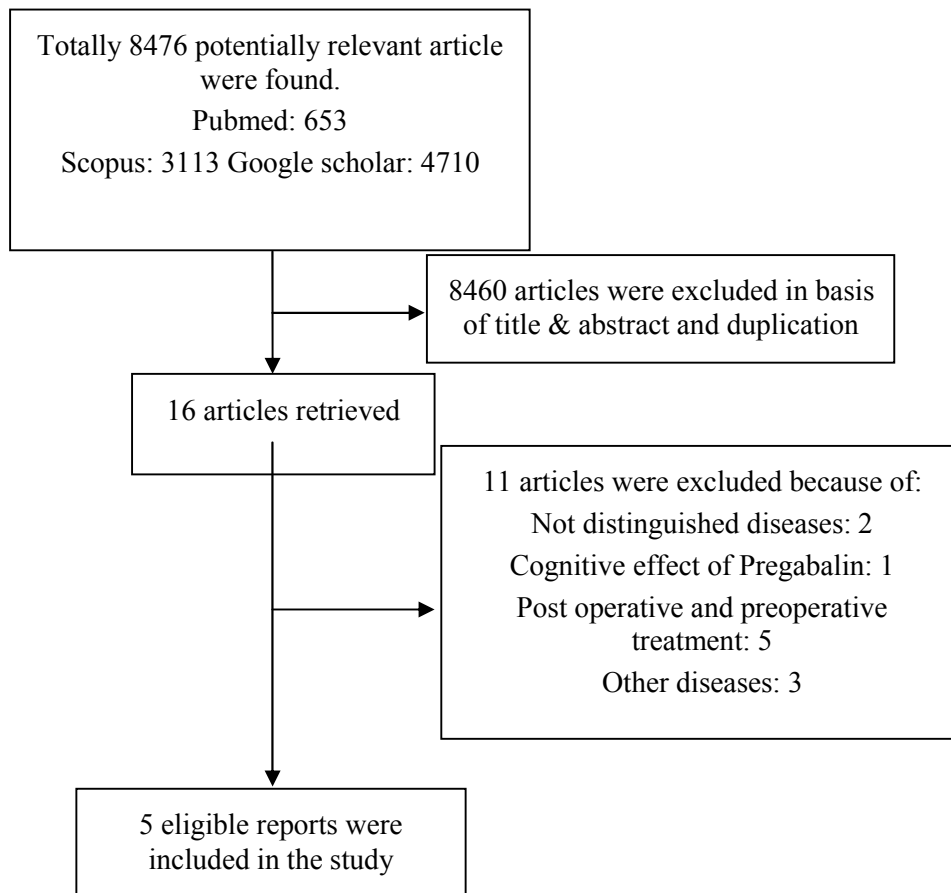


Table 1. Jadad score to evaluate the quality of included studies

	Randomization	Double blinded	Withdrawal and dropout	Total score
Tolle et al, 2008	1	1	1	3
Ritcher et al., 2005	2	2	1	5
Lesser et al., 2004	2	2	1	5
Rosentack et al.,2003	1	2	1	4
Satoh et al., 2010	1	1	1	3



Study	Patients		Age, mean, y			Dosage	Concurrent therapy	Study duration (week)
	Male	Female				mg/day		
Tolle et al., 2008			58.61 ±11.5			150 , 300, 600	Benzodiazepines, opioids, tramadol, memantine, local anesthetics	11
Ritcher et al., 2005	46	39	57.3±10.3			150, 600 TDS dosing	Prohibited	4
Lesser et al., 2004	202	135	59.9±10.5			75,300,600 TDS dosing	SSRI , acetaminophen	4
Rosenstock et al., 2003	40	30	60.3±10.3			300 TDS dosing	acetaminophen and SSRIs	8
Satoh et al., 2010	237	77	Placebo	Pre 300	Pre 600	300, 600 Twice daily	...	12
			61.3 ±9.6	61.3 ±10.3	62.2 ±10.3			

Pregabalin	Difference in mean pain score (CI 95%)	Cost of treatment/day	ICER		The consideration based on comparison of ICER with 00 dollars. pharmacoeconomists threshold	
	ΔE	(Range- US Dollars)	Generic	Brand	Generic	Brand
75 mg/day ⁽¹⁵⁾	-0.15 (-0.76, 0.46)*	(3-39)	×	×
150 mg/day ⁽¹⁴⁾	-0.440 (-1.080, 0.199)*	(11-91)	×	×
150 mg/day ⁽¹³⁾	-0.33 (-0.94, 0.28)*	(2- 160)	×	×
300 mg/day ⁽¹⁵⁾	-1.26 (-1.86, -0.65)	(11-116)	9	92	✓✓	✓✓
			(18-6)	(179-63)		



300 mg/day ⁽¹⁶⁾	-1.47 (-2.19, -0.75)	(23- 233)	16	158	✓✓	✓✓
			(30-10)	(311-106)		
300 mg/day ⁽¹⁷⁾	-0.63 (-1.09, -0.17)	(34- 350)	54	555	✓✓	✓✓
			(200-31)	(2059-321)		
300 mg/day ⁽¹³⁾	-0.18 (-0.79, 0.43)*	(31- 320)	×	×
600 mg/day ⁽¹⁴⁾	-1.264 (-1.890, -0.639)	(54- 377)	43	298	✓✓	✓✓
			(84-28)	(590-199)		
600 mg/day ⁽¹⁵⁾	-1.45 (-2.06, -0.85)	(23- 160)	16	110	✓✓	✓✓
			(27-11)	(188-78)		
600 mg/day ⁽¹⁷⁾	-0.74 (-1.39, -0.09)	(68- 480)	92	649	✓✓	✓✓
			(755-49)	(5333-345)		
600 mg/day ⁽¹³⁾	-0.97 (-1.58, -0.36)	(63-440)	65	453	✓✓	✓✓
			(174-40)	(1221-278)		

*signifies not significant results regarding 95% CI

×: Not cost effective, ✓: Cost effective, ✓✓: Highly cost effective

Table 4. Summarized results for the studies with “difference in mean pain score” as outcome

Pregabalin dose of treatment	Difference in patient with 50% pain reduction (difference of percentages)	Cost of treatment in 100 patients	ICER (cost per patient per day)		the consideration based on comparison of ICER with 100 dollars. pharmacoeconomist threshold	
			Min cost	Max cost	Generic	Brand
150 mg/day ⁽¹³⁾	ΔE 5	(Range- US Dollars) (187- 16015)	37	3203	✓✓	✓ ✓
300 mg/day ⁽¹³⁾	4	(3140-32031)	785	80071	✓✓	✓ ✓
300 mg/day ⁽¹⁷⁾	8	(3425-34943)	428	4368	✓✓	✓ ✓
600 mg/day ⁽¹³⁾	16	(6281-43964)	393	2748	✓✓	✓ ✓
600 mg/day ⁽¹⁷⁾	15	(6851-47961)	457	3197	✓✓	✓ ✓

×: Not cost effective, ✓: Cost effective, ✓✓: Highly cost effective



یافته‌های مرحله دوم مطالعه: در این مرحله نتایج حاصل از بررسی و مرور نظامند و هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان فیبرومیالژیا آمده است.

از بین ۴۰۱۲ مطالعه جستجو شده ۳۶۶۰ مطالعه از Google Scholar، ۱۶۹ مطالعه از Pubmed و بقیه از Scopus بوده است. پس از مرور عنوان و چکیده مطالعه ۴۰۰۶ مطالعه حذف و ۶ مطالعه باقی ماند. سپس دو مطالعه دیگر پس از مرور کامل مقاله حذف شدند و در نهایت چهار مطالعه وارد آنالیز شدند (شکل ۲). خصوصیات مقالات وارد شده در جدول ۵ به دقت آورده شده است. بیماران وارد شده به این مطالعات مردان و زنان بزرگتر از ۱۸ سال بودند که معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا را برای تشخیص فیبرومیالژیا دارا بودند. و همچنین نمره درد حداقل ۴۰ از ۱۰۰ را در VAS در مرحله تصادفی سازی داشتند. همه مطالعات انتخاب شده RCT هایی بودند که اثربخشی پرگابالین را در مقایسه با پلاسبو بررسی کرده بودند. مدت زمان درمان در مطالعات انتخاب شده ۱۴-۸ هفته و دوز درمان ۶۰۰-۳۰۰ میلی گرم در روز بوده است. هیچ مطالعه‌ای برای مقایسه مستقیم پرگابالین با دیگر درمان‌های تایید شده فیبرومیالژیا پیدا نشد. به دلیل تنوع در گزارش پیامدهای کنترل درد، انباشت نتایج برای اثربخشی ممکن نبود و لذا نتایج اثربخش مرتبط با دوزهای درمانی به صورت جداگانه ارائه گردید. برای ارزیابی کیفیت کارآزمایی‌های بالینی وارد شده به مطالعات وارد شده از Jadad score استفاده شد (جدول ۶) که مطالعاتی که با استفاده از این شاخص نمره بیش از ۳ می‌گیرند، مطالعات با کیفیت محسوب می‌شوند.

پرگابالین ۱۵۰ میلی گرم در روز:

تنها یک مطالعه برای این دوز وجود داشت که هیچ اثربخشی معناداری برای این دوز در مقایسه با پلاسبو نشان نمی‌داد. لذا، ICER برای این دوز محاسبه نشد. شواهد بیشتری برای تصمیم‌گیری مناسب در مورد پرگابالین ۱۵۰ میلی گرم مورد نیاز است.

پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم در روز:

در مورد پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم در روز، دو مطالعه از چهار مطالعه هیچ اثربخشی معناداری را از نظر کاهش میانگین نمره درد در مقایسه با پلاسبو نشان ندادند. برای دو مطالعه دیگر طیف ICER برای داروهای ژنریک و برند ۳۰۰ میلی گرم به ترتیب ۱۱۷-۳۰ و ۱۲۰۳-۳۰۹ بود که نشان می‌دهد داروی برند و ژنریک آن هر دو می‌توانند در ایران "بسیار هزینه اثربخش" باشند (جدول ۷). همچنین یک مطالعه که پیامد اثربخشی را براساس درصد بیماران با بیش از ۵۰٪ کاهش درد گزارش کرده بود نشان داد که ICER



برای داروهای پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم در روز ژنریک و برند به ترتیب ۴۲۸ و ۴۳۳۸ می باشد که نشان می دهد هر دوی آنها بسیار هزینه اثربخش هستند (جدول ۸).

پرگابالین ۴۵۰ میلی گرم در روز:

در مورد پرگابالین با دوز ۴۵۰ میلی گرم در روز، ICER برای پرگابالین ژنریک و برند به ترتیب ۱۳۲-۴۴ و ۱۱۷۰-۳۹۳ بود که نشان می دهد هر دو شکل برند و ژنریک به عنوان درمان "بسیار هزینه اثربخش" در مقایسه با پلاسبو مطرح می باشند (جدول ۷). همچنین یک مطالعه که پیامد اثربخشی را براساس درصد بیماران با بیش از ۵۰٪ کاهش درد گزارش کرده بود نشان داد که ICER برای داروی پرگابالین ۴۵۰ میلی گرم در روز ژنریک و برند به ترتیب ۷۷۱ و ۶۸۷۹ می باشد (جدول ۸) که به معنی آن است که داروی ژنریک پرگابالین ۴۵۰ میلی گرم در روز "بسیار هزینه اثربخش" است ولی داروی برند آن "هزینه اثربخش" می باشد.

پرگابالین ۶۰۰ میلی گرم در روز:

در مورد پرگابالین با دوز ۶۰۰ میلی گرم در روز، به غیر از یک مطالعه که اثربخشی معنی داری را برای این دوز گزارش نکرده بود، در بقیه مطالعات طیف ICER برای پرگابالین ژنریک و برند به ترتیب ۱۱۵-۴۸ و ۸۱۴-۳۴۰ می باشد (جدول ۷). همچنین یک مطالعه که پیامد اثربخشی را براساس درصدی از بیماران با بیش از ۵۰٪ کاهش درد گزارش کرده بودند نشان داد که ICER برای داروی ژنریک و برند پرگابالین ۶۰۰ میلی گرم در روز به ترتیب ۷۶۱ و ۵۳۲۹ بود (جدول ۸). بررسی این نتایج نشان می دهد که پرگابالین ۶۰۰ میلی گرم در روز می تواند یک درمان "بسیار هزینه اثربخش" برای فیبرومیالژیا در مقایسه با پلاسبو باشد.



Figure 2 .Flow of process in the selection of studies regarding the efficacy of Pregabalin in Fibromyalgia

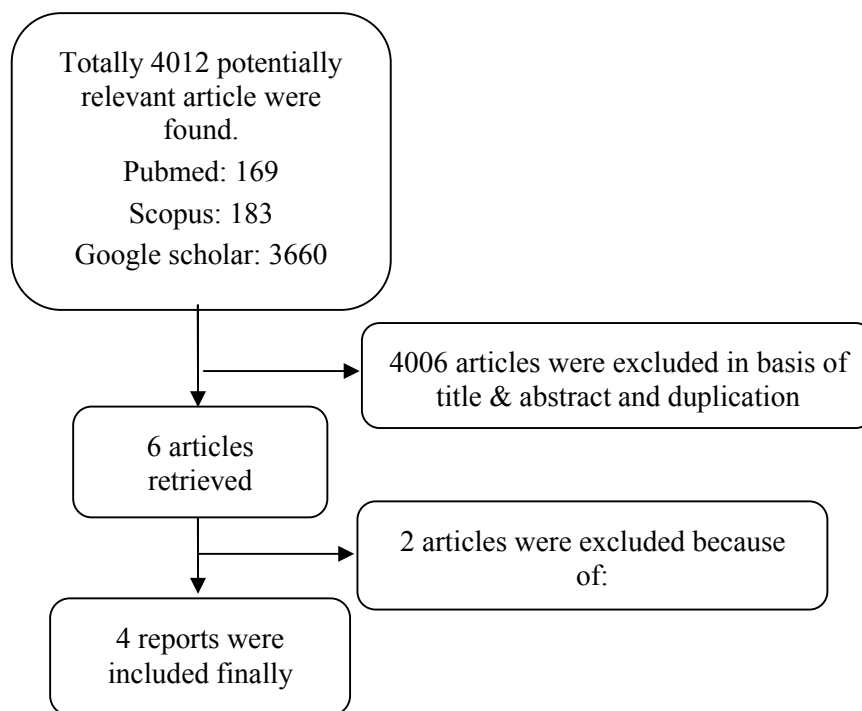


Table5. Jadad score to evaluate the quality of included studies

	Randomization	Double-blind	Withdrawal and dropout	Total score
Crafford et al., 2005	2	1	1	4
Arnold et al. 2008	2	2	1	5
PHILIP J. MEASE et al., 2007	1	1	1	3
Paure et al. 2011	1	1	1	3

Table6. Summarized characteristics of included studies

	No. of Patients		Age, mean, y				Dosage	Concurrent therapy	Duration of study
	Male	Female	Placebo	Preg. 150	Preg. 300	Preg. 450			
Croffard et al., 2005 ¹⁵	45	484	Placebo	Preg. 150	Preg. 300	Preg. 450	150, 300 and 450 mg/day TDS dosing	Prohibited except for Acetaminophen, Aspirin and anti migraines	8 week
			49.7 ± 10.7	48.0 ± 10.4	47.7 ± 10.1	48.9 ± 11.3			
Arnold et al., 2008 ¹⁴	41	704	50.1 ± 11.4				300, 450 and 600 mg/day Twice daily	Prohibited	12 week
PHILIP S J Mease et al., 2007 ¹³	42	706	Placebo	Pregabalin			300 and 450 and 600 mg/day Twice dosing	Prohibited (except Acetaminophen)	12 week
			48.6 ± 11.3	48.8					
Paure et al. 2011 ¹⁶	168	505	Placebo	Preg. 300	Preg. 450	Preg. 600	300, 450 and 600 mg/day Twice daily	Not reported	14 week
			48.1 (11.3)	48.4 (10.8)	48.0 (11.3)	49.6 (11.3)			

Preg.: Pregabalin, t.d.s: three times daily

Table 7. Summarized results for the studies with “difference in mean pain score” as outcome

Pregabalin	Difference in mean (CI 95%)	Cost of treatment (Range- Rials)	ICER		The consideration based on comparison of ICER wi00 dollars. pharmacoeconomiststh threshold	
			Min cost	Max cost	Generic	Brand
	ΔE					
150 mg/day ¹⁵	Not sig.	(14-116)	---	---	×	×
300 mg/day ¹⁴	-0.71 (-1.13, -0.29)*	(34-349)	48	491	✓✓	✓✓
			(30-117)	(309-1203)		
300 mg/day ¹⁵	Not sig.	(23-233)	---	---	×	×
300 mg/day ¹³	-0.43	(34-349)	79	812	✓✓	✓✓
300 mg/day ¹⁶	Not sig.	(34-349)	---	---	×	×
450 mg/day ¹⁴	-0.98 (-1.40, -0.57)*	(62-550)	63	561	✓✓	✓✓
			(44-109)	(393- 965)		
450 mg/day ¹⁵	-0.93	(41-367)	44	395	✓✓	✓✓
450 mg/day ¹³	-0.47	(62-550)	132	1170	✓✓	✓✓
450 mg/day ¹⁶	-0.56	(62-550)	111	982	✓✓	✓✓
600 mg/day ¹⁴	-1.00 (-1.41, -0.59)*	(68-480)	68	480	✓✓	✓✓
			(48-115)	(340- 814)		
600 mg/day ¹³	-0.66	(68-480)	103	727	✓✓	✓✓
600 mg/day ¹⁶	No sig.	(68-480)	---	---	×	×

*: Not significant results (95% CI)

×: Not cost effective, ✓: Cost effective, ✓✓: Highly cost effective

Table8. Summarized results for the studies with “percentage of patients with more than 50% in pain reduction” as outcome

Pregabalin	Difference in patient with 50% pain reduction (difference of percentages)	Cost of treatment in 100 patients (Range- Rials)	ICER		2 × GDP per capita based on time period (US Dollars)	3 × GDP per capita based on time period (US Dollars)
			Min cost	Max cost		
300 mg/day ¹³	8	(3426- 34943)	428	4368	✓✓	✓✓
450 mg/day ¹³	8	(6166- 55029)	771	6879	✓✓	✓
600 mg/day ¹³	9	(6851-47961)	761	5329	✓✓	✓✓

×: Not cost effective, ✓: Cost effective, ✓✓: Highly cost effective



بحث:

بحث حاصل از این پژوهش نیز همانند بخش یافته‌ها در دو مرحله ارائه شده است. در مرحله اول بحث و نتیجه‌گیری مرتبط با بررسی نظامند و هزینه-اثربخشی پرگابالین در درمان نوروپاتی محیطی دیابتی و در مرحله دوم بحث و نتیجه‌گیری حاصل از بررسی نظامند و هزینه-اثربخشی پرگابالین در درمان فیبرومیالژیا، آمده است.

بحث مرحله اول مطالعه: در این مرحله بحث و نتیجه‌گیری مرتبط با بررسی نظامند و هزینه-اثربخشی پرگابالین در درمان نوروپاتی محیطی دیابتی آورده شده است.

به طور کلی براساس شواهد موجود، پرگابالین ۷۵ میلی گرم هزینه-اثربخش نیست و شاید مطالعات بیشتری مورد نیاز باشد تا درباره آن تصمیم‌گیری شود. پرگابالین ۱۵۰، باتوجه به تفاوت‌های موجود در نتایج مطالعات مختلف نمی‌تواند به‌طور قطعی هزینه اثربخش تلقی شود و تصمیم‌گیری درباره آن به دیدگاه سیاست‌گذار و البته شواهد پیشبرد در آینده بستگی دارد.

درباره پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم، علیرغم وجود یک مطالعه که نشان می‌دهد این دوز اثربخشی معنا داری ندارد و یک مطالعه که در آن پرگابالین برند ۳۰۰ میلی «هزینه-اثربخشی» است در بقیه مطالعات پرگابالین ژنریک و برند با دوز ۳۰۰ میلی گرم «بسیار هزینه - اثربخشی» می‌باشد.

در دوز ۶۰۰ میلی گرم، پرگابالین در تمام مطالعات اعم از داروی ژنریک و برند «بسیار هزینه-اثربخشی» نشان داده می‌شود.

این مطالعه اولین آنالیز هزینه-اثربخشی برای درمان DPN با استفاده از پرگابالین بوده است که در ایران انجام شده است و می‌تواند اطلاعات مناسبی به سیاست‌گذاران برای تصمیم‌گیری درباره این دارو بدهد. اهمیت توجه به مباحث هزینه - اثربخشی این دارو از آنجا بیشتر می‌شود که می‌دانیم این بیماری کیفیت زندگی بیماران را بسیار کاهش می‌دهد و هزینه‌های بسیاری که عموماً مرتبط است با هزینه‌های دارویی، ناتوانی در انجام حرفه شغلی، مشکلات همراهان بیمار برای کار کردن و... را به بیمار تحمیل می‌کند (۱۸) در واقع درمان این چنین بیماری‌هایی می‌تواند اثر مثبت زیادی روی بار بیماری از زاویه دید اجتماع بگذارد. در این مطالعه ما هزینه‌های مستقیم غیرپزشکی و همینطور هزینه‌های غیرمستقیم را لحاظ نکردیم. وارد کردن این هزینه‌ها می‌تواند نتایج این مطالعه را بیشتر به نفع استفاده از پرگابالین تغییر دهد.

چندین مطالعه هزینه-اثربخشی در دنیا درباره پرگابالین در DPN انجام شده است. در کانادا یک مطالعه در بررسی مقایسه‌ای پرگابالین و گاباپنتین انجام شد که نشان داده است پرگابالین ۰/۰۴۷ QALY بیشتر در مقایسه با گاباپنتین در ۱۲ هفته درمان ایجاد می‌کند که باتوجه به هزینه‌ها آن را هزینه



اثر بخشی شناخته است (۱۹). در مطالعه دیگری در اسپانیا، پرگابالین در مقایسه با گاباپنتین ژنریک هزینه اثر بخش شناخته شده و مشخص شد که $QALY$ ۰/۱۱۸۶ بیشتر در ۱۲ هفته ایجاد می‌کند (۲۰). به عنوان پیشنهاد، پری گابالین ۳۰۰ و ۶۰۰ در هر دو حالت برند و ژنریک می‌توانند وارد CPG ایران برای درمان DNP شوند. اگرچه در بیشتر موارد پرگابالین ۳۰۰ و ۶۰۰ در هر دو حالت برند و ژنریک بسیار هزینه اثر بخش بوده‌اند اما با در نظر گرفتن اینکه اثر بخشی داروی برند و ژنریک تقریباً شبیه هم است به نظر منطقی‌تر می‌رسد که تنها فرم ژنریک آن به لیست بازپرداخت اضافه شود. از آنجایی که پرگابالین می‌تواند به صورت ۱، ۲ و ۳ بار در روز تجویز شود اشکال دارویی ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ می‌توانند دارایی بیمه شوند.

بحث مرحله دوم مطالعه: در این مرحله بحث و نتیجه‌گیری حاصل از بررسی و مرور نظامند و هزینه-اثر بخشی پرگابالین در درمان فیبرومیالژیا آمده است.

بر اساس آنالیزها و طبق شواهد منتشر شده موجود، پرگابالین ۱۵۰ میلی گرم درمان هزینه-اثر بخشی برای فیبرومیالژیا نیست زیرا اثر بخشی معناداری در مقایسه با پلاسبو ندارد البته شواهد موجود برای این تصمیم‌گیری کافی به نظر نمی‌رسد.

درباره پرگابالین ۳۰۰ شواهد گاه متناقضی وجود دارد. ۳ مطالعه از ۵ مطالعه نشان داد که پرگابالین در این دوز درمانی بسیار هزینه اثر بخش است ولی بر اساس ۲ مطالعه دیگر این دوز اثر بخشی معناداری در مقایسه با پلاسبو نشان نمی‌دهد، تصمیم‌گیری در ارتباط با این دوز درمان به نظر سیاست گذاران و البته مطالعات و شواهد آینده بستگی دارد.

پرگابالین ۴۵۰ بر اساس نتایج ۳ مطالعه از ۴ مطالعه در هر دو حالت ژنریک و برند «بسیار هزینه اثر بخشی» است. و بر اساس ۱ مطالعه تنها در حالت ژنریک «بسیار هزینه اثر بخشی» می‌باشد هر چند با داروی برند هزینه اثر بخش است.

پرگابالین با دوز درمانی ۶۰۰ به غیر از ۱ مطالعه که اثر بخشی معناداری را نشان نمی‌داد در بقیه موارد «بسیار هزینه - اثر بخش» است.

این اولین مطالعه هزینه - اثر بخشی پرگابالین در درمان فیبرومیالژیا در ایران می‌باشد. با توجه به اینکه پرگابالین تنها داروی تأیید شده برای مدیریت بیماری فیبرومیالژیا است که به‌طور گسترده در ایران در دسترس می‌باشد. نتایج این مطالعه می‌تواند در کمک به تصمیم‌گیری سیاست گذاران بسیار مفید واقع شود.

فیبرومیالژیا یک بیماری است که کیفیت زندگی بیمار را هم تحت تأثیر قرار می‌دهد. یک مطالعه برای مقایسه کیفیت زندگی در زنان مبتلا به فیبرومیالژیا و چند بیماری مرتبط با درد شامل استئوآرتریت،



آرتريت روماتويد، استئوميس دائم، بيماری انسداد تنفسی مزمن و ديابت نوع ۱ نشان داد که کیفیت زندگی در بيماران مبتلا به فيبروميالژيا در همه ابعاد از بيماران ديگر بيماریها پايينتر است (۱۷). یک مطالعه ديگر نشان داد که بيماران مبتلا به فيبروميالژيا از مشکلاتی در روابط شخصی، سلامت فکری و مشکلات شغلی رنج می‌برند (۱۸). این بيماری همچنين ممکن است موجب اضطراب در بيماران شود (۱۹). بنابراین مدیریت این بيماری می‌تواند منفعت بزرگی برای بيماران داشته باشد.

یک مطالعه هزینه اثربخشی در UK با استفاده از مدل مارکوف انجام شده است که نشان داد پرگابالین ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی گرم در روز در مقایسه با پلاسبو به ترتیب ۲۳۱۶۶ و ۲۲۵۳۳ پوند در ازای یک QALY ایجاد می‌کنند که این دارو را هزینه اثربخش نشان می‌دهد (۲۰). در یک مطالعه ديگر در جمعیت آمریکا نتایج نشان داد پرگابالین در مقایسه با پلاسبو، دولوکستین، ترامادول، ميلناسپیران و گاباپنتین هم اثربخش تر و هم کم هزینه تر می‌باشد (۲۱). اگر چه در این آنالیز از مطالعات مستقیم مقایسه‌ای این داروها استفاده نشده است. در این مطالعه، از مدلینگ استفاده نشده است. در تخمین هزینه‌های مرتبط با این درمان، تنها هزینه‌های مستقیم پزشکی لحاظ شده است. در صورتیکه وارد کردن هزینه‌های غیر مستقیم و هزینه‌های مستقیم غیرپزشکی احتمالا این دارو را برای این بيماری هزینه اثربخش تر نشان می‌دهد. در نتیجه این مطالعه، پرگابالین ۴۵۰ و ۶۰۰ میلی گرم می‌توانند برای ورود به CPGها و لیست‌های بازپرداخت بیمه‌ای پیشنهاد شوند. بخصوص اینکه درمان تأیید شده ديگری به‌طور گسترده در بازار دارویی ایران در دسترس نیست.

تصميم‌گیری دقیق در رابطه با پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم به مطالعات بیشتری نیازمند است. همچنین با توجه به نتایج این مطالعه، با اینکه پرگابالین در هر ۲ فرم برند و ژنریک هزینه اثربخش است اما با فرض یکسان بودن اثربخشی داروی برند و ژنریک، ورود داروی ژنریک به لیست‌های مذکور در اولویت می‌باشد. همچنین ذکر این نکته ضروری است که با وجود شواهد بررسی کننده، اثربخشی پرگابالین با ديگر آلترناتیوهای موجود مثل گاباپنتین و ديگر ضد دردها به‌طور مستقیم برای تصميم‌گیری دقیق تر مفید خواهند بود.

نتیجه‌گیری نهایی

نتیجه‌گیری نهایی حاصل از این پژوهش همچون مشابه حالات قبل مطالعه در دو مرحله ارائه شده است. در مرحله اول نتیجه‌گیری مربوط به بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان نوروپاتی محیطی ديابتي و در مرحله دوم نتیجه‌گیری حاصل از بررسی نظامند و هزینه- اثربخشی پرگابالین در درمان فيبروميالژيا، آمده است.



نتیجه‌گیری مرحله اول مطالعه: اگرچه مطالعه، یک مطالعه بین پرگابالین و پلاسبو بود اما با در نظر گرفتن هزینه-اثربخشی محاسبه شده برای پرگابالین می‌توانیم این دارو را در دوزهای ۳۰۰ و ۶۰۰ برای ورود به لیست بیمه و همینطور CPG ایران پیشنهاد کنیم. البته شواهد بیشتری در ارتباط با اثربخشی پرگابالین در مقایسه با آلترناتیوهای موجود برای تصمیم‌گیری دقیق‌تر موردنیاز است.

نتیجه‌گیری مرحله دوم مطالعه: براساس شواهد منتشر شده موجود، دوزهای ۴۵۰ و ۶۰۰ میلی گرم پرگابالین می‌توانند به عنوان درمان هزینه اثربخش در CPGها و لیست‌های بیمه‌ای ایران وارد شوند. تصمیم درباره پرگابالین ۳۰۰ میلی گرم وابسته به نظر سیاستگذاران و همینطور شواهد بیشتر دارد. اگر چه برخی دوزهای پرگابالین با توجه به شواهد موجود هزینه اثربخش بودند اما مطالعات بیشتری به خصوص در مقایسه مستقیم پرگابالین با دیگر آلترناتیوها نیاز می‌باشد تا تصمیمات دقیق‌تری اتخاذ شوند.



منابع:

- 1) Tarride JE, Gordon A, Vera-Llonch M, Dukes E, Rousseau C. Cost-Effectiveness of Pregabalin for the Management of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Canadian Perspective, *Clin Ther.* 2006; 28(11):1922-34.
- 2) Guest JF, Russ J, Lenox-Smith A. Cost-effectiveness of venlafaxine XL compared with diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in the United Kingdom. *Eur. J. Health Econ.* 2005; 6:136-145 .
- 3) Henk ten Have, Ethical perspectives on health technology assessment, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2004; 20:71-76.
- 4) Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Medical Decision Making.* 1991; 11:88-94.
- ۵) مرزبان سیما، شریعتی بتول، هاشمی ابراهیم، روش شناسی ارزیابی فناوری سلامت، انتشارات شکروی، تهران، ۱۳۸۶.
- 6) Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – A meta-analysis of randomized controlled trials, *International Association for the Study of Pain. PAIN.* 2009; 145:69–81.
- 7) Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. Systematic Review of the Comparative Effectiveness of Antiepileptic Drugs for Fibromyalgia. *The Journal of Pain.* 2010; 1-9.
- 8) Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: A Novel 7-Aminobutyric Acid Analogue in the Treatment of Neuropathic Pain, Partial-Onset Seizures, and Anxiety Disorders. *Clinical Therapeutics.* 2007; 29(1):26-48.
- 9) Guay DR. Uptate on gabapentin in management of neuropentoin pain, *Consult Pharma,* 2003; 18: 158-178
- 10) Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ: Pregabalin for acute and chronic pain in adults, *The Cochrane Library* 2010, Issue 11
- 11) Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Kim Le T, *et al.*: Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain, *BMC Neurology* 2009, 9:6, P 1 of 14.
- 12) Wittchen, H.U., Kessler, R.C., Beesdo, K., et al.: Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J. Clin. Psychiatr.* 63(Suppl. 8), 24–34 (2002)

- 13) Jenkins, R., Lewis, G., Bebbington, P., et al.: The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain—initial findings from the household survey. *Psychol. Med.* 27(4), 775–789 (1997) .
- 14) Lieb, R., Becker, E., Altamura, C.: The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15(4), 445–452 (2005) .
- 15) Kessler, R.C., Wang, P.S.: The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu. Rev. Public Health* 29, 115–129 (2008) .
- 16) Katon, W., von Korff, M., Lin, E., et al.: Distressed high utilizers of medical care: DMS-III-R diagnoses and treatment needs. *Gen. Hosp. Psychiatr.* 12(6), 35–62 (1990) .
- 17) Kennedy, B.L., Schwab, J.J.: Utilization of medical specialists by anxiety disorder patients. *Psychosomatics* 38(2), 109–112 (1997)
- 18) Hoffman, D.L., Dukes, E., Wittchen, H.U.: Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress. Anxiety* 25(1), 72–90 (2008).
- 19) Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM (1998) Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 77(3):231–239 .
- 20) Saldaña M-T, Navarro A, Pérez C, Masramón X, Rejas J: Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings, *Rheumatol Int* (2010) 30:1005–1015
- 21) Thrasivoulos G, Tzellos, Papazisis G, Amaniti E, Kouvelas D: Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature, *Eur J Clin Pharmacol* (2008) 64:851–858
- 22) Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK (2006) Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 67:1792–1800
- 23) Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M (2007) Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* [Epub ahead of print] .
- 24) Delahoy P, Thompson S, Marschner Ian C: Pregabalin versus gabapentin in partial epilepsy: a meta-analysis of dose-response relationships, *BMC Neurology* 2010, 10:104, Page 2 of 1



- 25) Vera-Llonch M, Dukes E , Rejas Javier, Sofrygin O, Mychaskiw M, Oster G. Cost-effectiveness of pregabalin versus venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder: findings from a Spanish perspective. *Eur J Health Econ* (2010) 11:35–4426.
- 26) Hurley R W, Lesley M R, Adams M C. B, Brummett C M, Christopher L Wu: Pregabalin as a Treatment for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, Vol 33, No 5 (September–October), 2008: pp 389–394.



ارزیابی سریع فناوری
کاربرد دستگاه اولترا سوند با شدت تمرکز بالا برای تمام بدن
(Hifu Whole Body)

پژوهشگر و همکاران:

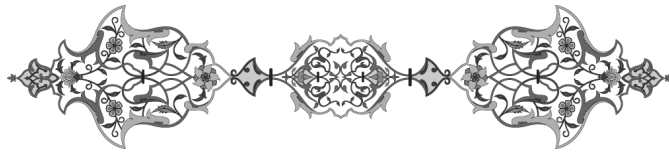
دکتر جبرئیل شعربافی

دکتر فیروز فلاح، شیلا دعایی، دکتر فرزانه لطفی پور،

دکتر میترا یگانه، کریم محمد زاده، زهرا عطایی، سمیه انصاری

مجری:

موسسه ملی تحقیقات سلامت



خلاصه گزارش اجرایی:

روش اولتراسونیک متمرکز با شدت بالا (HIFU)، روشی غیر تهاجمی است که جهت تخریب بافتی در بافت‌های عمقی بدن به کار می‌رود. به نظر می‌رسد از فواید این روش، عدم آسیب‌رسانی به بافت‌های مجاور بافت هدف و یا بافت‌هایی است که در مسیر امواج قرار دارند. درمان با HIFU تنها روشی است که به معنای واقعی یک روش غیرتهاجمی به شمار می‌رود.

واژه اولتراسوند به ارتعاشات ایجاد شده توسط دستگاه‌های مکانیکی اطلاق می‌گردد که فراتر از آستانه شنوایی انسان (16 kHz) می‌باشد. از این سیستم با فرکانس‌هایی در دامنه ۱-۲۰ مگاهرتز در سونوگرافی‌های تشخیصی استفاده می‌گردد در حالیکه در HIFU معمولاً از محدوده فرکانسی ۰/۸-۳/۵ مگاهرتز بهره گرفته می‌شود. میزان انرژی ایجاد شده در HIFU چندین برابر میزان انرژی سونوگرافی معمولی می‌باشد. همانند نور می‌توان امواج اولتراسوند را روی نقطه خاصی متمرکز نمود فلذا می‌توان میزان انرژی را به مراتب افزایش داده و با دقت زیادی روی یک نقطه خاصی متمرکز کرد بدون اینکه به بافت‌های مجاور صدمه وارد نمود.

در حال حاضر دو نوع از تجهیزات برای درمان بیماران با تومورهای solid در دنیا گزارش شده است. اولین مورد MRI-guided HIFU که توسط FDA برای درمان بیماران uterine fibroid تأیید شده است و دیگری HIFU مبتنی بر کنترل توسط اولتراسوند که برای درمان سرطان‌های کبد و کلیه به تأیید CE رسیده است. استفاده از HIFU مبتنی بر کنترل از طریق اولتراسوند در موارد بسیار بیشتری برای درمان انواع بیماری‌ها استفاده شده است. از جمله آنها می‌توان موارد زیر را اشاره نمود:

سرطان کبد، تومور بدخیم استخوان، سرطان سینه، soft tissue sarcoma، سرطان کلیه، پانکراتیک، تومورهای بدخیم، uterine fibroid، hepatic، benign soft tissue tumor، enign breast tumor، hemangioma. پرتو اولتراسوند در داخل استخوان منتشر نمی‌شود چراکه بافت استخوان به شکل بسیار زیادی حالت آکوستیک داشته و جلوی انتشار امواج اولتراسوند را می‌گیرد. اما وجود هرگونه destruction در غشای بافت تومور این امکان را فراهم می‌آورد که امواج HIFU در داخل تومور نفوذ کرده و این بافت را از بین ببرد.

دو مکانیسم اصلی، هیپرترمی و حباب‌زایی توسط صوت مسئول تخریب بافت هستند. در مقایسه با هیپرترمی حباب صوتی پیچیده‌تر و غیر قابل پیش بینی است. تخریب عروق خون رسان تومور به عنوان مکانیسم سوم نام برده شده است. که با ایجاد اختلال در تأمین اکسیژن و غذای سلول‌های تومور نکروز را



باعث می‌شود. به نظر می‌رسد افتراق بین مکانیسم عمل دمایی با مکانیسم حباب زایی و تخریب عروق خونی مشکل باشد.

برای درمان با روش HIFU معمولاً زمان زیادی نیاز است مثلاً برای درمان یک تومور سطحی به قطر ۳ سانتیمتر در سینه کمتر از ۱ ساعت و برای درمان توموری به قطر ۱۰ سانتیمتر در کبد بیش از ۶ ساعت زمان لازم است. به همین دلیل برای بی حرکت نمودن بیمار باید از بی حسی موضعی یا بیهوشی استفاده نمود.

در خصوص کاربرد این فن‌آوری در کانسر کبد، پروستات، سینه پانکراس و رحم و هموستاز بیشتر بررسی‌ها کارایی آن را تأیید کرده‌اند و تنها در تعداد اندکی از مطالعات به لزوم بررسی بیشتر اشاره شده است.

اما در خصوص ایمنی هایفو موارد فوق در کانسر کبد با وجود عوارض آن را ایمن دانسته‌اند ولی در پروستات با توجه به عوارض در صورت لزوم بعنوان روش اولیه توصیه شده است. در کانسر سینه و رحم به دلیل نبود عارضه خاص توصیه شده است اما در سیستم هموستاز و پانکراس توصیه به بررسی بیشتر گردیده است.

علیرغم اینکه هزینه اولیه راه‌اندازی هایفو زیاد می‌باشد اما هزینه‌های جاری استفاده از روش HIFU پایین بوده و مواد مصرفی کمی در حین استفاده از این روش مورد نیاز می‌باشد. برای انجام پروسیجرها باعث صرفه جویی و کاهش هزینه انجام پروسیجرهای روش HIFU می‌گردد و کل هزینه درمان و پیگیری‌های بعدی در سال اول برای سرطان پروستات با استفاده از HIFU (Abatherm) بین ۴۷۲۰ تا ۶۴۵۰ یورو بوده است. هزینه HIFU کمتر از روش prostatectomy با هزینه‌ای معادل ۶۹۰۰ یورو و brachytherapy با هزینه ۷۲۰۰ یورو بوده است در حالیکه از روش external radiotherapy با هزینه ۳۲۰۰ یورو گرانتر بوده است.

Lamotte و همکارانش با استفاده از مدل‌های مارکوف پیش‌بینی هزینه-اثر بخشی نشان دادند که هزینه-اثر بخشی هر دو روش HIFU ablation و Cox-Maze (که همزمان با concomitantly with coronary artery bypass grafting انجام شده‌اند) بسیار بالا بوده است (به ترتیب از ۴۰۰۵ پوند تا ۷۴۴۸ پوند برای هر سال زندگی تعدیل شده براساس QALY که فرد بیشتر زندگی می‌کند [QALYG] در صورت استفاده از HIFU و ۱۳۴۱ پوند تا ۳۴۷۱ پوند در صورت استفاده از Cox-Maze). نتیجه آنکه انجام یک جراحی Maze یا تبخیر بتوسط هایفو با کمک جراحی نسبت به دارو درمانی یا والوپلاستی خیلی هزینه اثر بخش است.



در گزارش ماه می ۲۰۰۹ آژانس ارزیابی و پژوهش‌های تکنولوژی پزشکی کاتالن و ۷ از روش HIFU فقط در ۶ استان کانادا برای درمان سرطان پروستات استفاده می‌گردد که به‌طور متوسط ۲۲۰۰۰ دلار کانادا هزینه دارد.



اختصارات

HIFU (High intensity focused ultrasound)	روش اولتراسونیک متمرکز با شدت بالا
laser ablation	لیزر فرسایشی
Cryoablation	استفاده از سرمای زیاد برای تخریب و یا فرسایش بافت
radiofrequency ablation	فرسایش بسامد رادیویی
ionizing radiation	پرتوهای یونیزان
HCC (Hepatocellular carcinoma)	سرطان سلول‌های کبدی
VEGF (Vascular endothelial growth factor)	فاکتور رشداندو تلیال عروقی
BBB (The blood–brain barrier)	سد خونی مغزی
MDR (Multiple drug resistance)	مقاومت چند دارویی
(TURP) Transurethral Resection of the Prostate	رزکسیون پروستات از راه پیشابراه
RCT (randomized control trial)	مطالعات کار آزمایشی بالینی



گزارش کامل:

مقدمه و توصیف فناوری:

با توسعه روش‌های مدرن تشخیص و درمان بیماری‌ها خصوصاً موارد غیر تهاجمی، اقبال عمومی جوامع و نظام‌های سلامت به طرف ابداع روش‌ها و دستگاه‌های نوین و غیر مهاجم بیشتر شده است و هر روز شاهد ایجاد یک روش نوین تشخیصی یا درمانی جدید و خصوصاً غیر تهاجمی و بالطبع یک دستگاه جدید تشخیصی یا درمانی، در درمان بیماری‌ها هستیم. که بدنبال آن ورود این روش‌ها و تکنولوژی‌ها را از یک جامعه به جامعه‌ای دیگر به همراه خواهد داشت.

تمایل مردم به داشتن سطح سلامت بالا، تقاضا برای برخورداری و استفاده از تکنیک‌ها و تکنولوژی‌های نوین در دریافت خدمات تشخیصی و درمانی امری مورد انتظار می‌باشد. از طرفی محدودیت در منابع مالی و نیز فیزیکی و انسانی سیستم‌های ارائه دهنده خدمات سلامت، بررسی و ارزیابی فن‌آوری‌های نوین را جزء ضروریات نظام‌های سلامت در ده‌های اخیر قرار داده است. سیستم‌های سلامت با توجه به الویت و منابع خود اقدام به ارزیابی تکنولوژی‌های نوین در تمام جوانب یا قسمتی از آن می‌نمایند. ورود تکنولوژی‌های گران قیمت به عرصه سلامت مبالغ گزافی از منابع جوامع را صرف مینماید لذا بررسی شرایط استفاده از فن‌آوری‌ها در هر جامعه‌ای امری ضروری به نظر می‌رسد.

چندین سال است که به همت کارشناسان معاونت سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی «دبیرخانه ارزیابی فن‌آوری سلامت» در آن حوزه راه‌اندازی شده است و اخیراً با همکاری «موسسه ملی تحقیقات سلامت» اقدام به ارائه سفارش جهت ارزیابی تکنولوژی‌های نوین مورد تقاضا توسط بازار برای ورود به عرصه سلامت کشور اقدام می‌نماید.

تکنولوژی اولتراسوند متمرکز با شدت بالا (High intensity focused ultrasound) (HIFU) از جمله این موارد است که توسط "موسسه ملی تحقیقات سلامت" و "دبیرخانه ارزیابی فن‌آوری سلامت" جهت انجام یک ارزیابی سریع سفارش داده شده است.

این بررسی تلاش دارد تا در طی یک فاصله زمانی مورد توافق (در طی سه ماه) اقدام به ارزیابی فن‌آوری سلامت اولتراسوند متمرکز با شدت بالا نموده و در نهایت با مشخص کردن جواب سوالات مورد طرح در پروژه، جواب‌های لازم برای سیاست‌گذاران درخصوص استفاده از این فن‌آوری را مشخص نماید.



آشنایی با فن آوری:

دهه ۹۰ میلادی شاهد معرفی تعداد بسیار زیادی روش جایگزین برای عمل‌های جراحی باز بود. عمل‌های جراحی باز با مرگ و یا بیماری و ناخوشی بیماران بعد از عمل همراه بوده و در عین حال موجب تضعیف سیستم ایمنی بدن بیماران و مشکلات آتی می‌گردد. بیماران نیز اغلب از دردهای بعد از عمل در عذاب بوده و دوره بهبود در برخی از موارد طولانی می‌باشد. عمل‌های لاپاراسکوپی از مقبولیت بیشتری نزد بیماران برخوردار بوده و بیمار سریعتر به زندگی عادی خود بر می‌گردد اما با این وجود زمان بیشتری را برای انجام عمل طلب نموده و نرخ مرگ و میر و بیماری ناشی از این عمل‌ها با عمل جراحی باز قابل مقایسه می‌باشد. روش‌های دیگری نیز وجود دارند که نسبت به روش‌های دیگر حالت تهاجمی کمتری داشته و از انرژی برای دستیابی به هدف مورد نظر پزشک استفاده می‌کنند. این روش‌ها عبارتند از laser ablation, cryoablation, radiofrequency ablation, radiotherapy و HIFU (1). در مورد laser ablation شواهد نشان می‌دهند که نه تنها این روش به خوبی سایر روش‌ها برای درمان بیماریهاست بلکه نرخ مرگ و میر ناشی از عمل در این روش کمتر از سایر روش‌ها می‌باشد.

روش اولتراسونیک متمرکز با شدت بالا (HIFU)، روشی غیر تهاجمی است که جهت تخریب بافتی در بافت‌های عمقی بدن به کار می‌رود. به نظر می‌رسد از فواید این روش، عدم آسیب‌رسانی به بافت‌های مجاور بافت هدف و یا بافت‌هایی است که در مسیر امواج قرار دارند (1). درمان با HIFU تنها روشی است که به معنای واقعی یک روش غیرتهاجمی به شمار می‌رود. در این روش ریسک ایجاد تومور در مسیر سرنگ وجود ندارد، در ضمن ریسک خونمردگی (haemorrhage) که در سایر روش‌ها امکان ایجاد آن هست در روش HIFU وجود ندارد. در واقع در این روش یک پرتو پر قدرت آلتراساوند از بیرون بدن روی منطقه مورد نظر تابانده می‌شود که این پرتو پرتو پرتو باعث افزایش دما و مرگ سلول می‌گردد. استفاده از این روش محدود به تومورهای خاصی نبوده و می‌توان آنرا برای انواع زیادی از تومورها استفاده نمود. برخلاف روش ionizing radiation استفاده از روش HIFU محدودیتی از نظر دفعات استفاده از آن برای درمان بیمار ندارد. اثرات جانبی این روش بسیار کم بوده و احتمال وقوع موارد بسیار حاد و جدی نامطلوب بسیار کم است.

چندین مرکز و کلینیک در سطح دنیا از این روش برای درمان تومورهای solid از جمله تومورهای پروستات، کبد، سینه، کلیه، استخوان، پانکراس و soft-tissue sarcoma استفاده می‌کنند. استفاده از این روش در دنیا تقریباً از سال ۲۰۰۰ شروع شده فلذا سودمندی و کارایی بلندمدت این روش را فعلاً



نمی‌توان مورد بررسی قرار داد. با این وجود به نظر می‌رسد براساس شواهد موجود این روش به سرعت جزء روش‌های متداول در خواهد آمد.

توسعه ترانس دیوسورهای مدرن به سال ۱۸۸۰ بر می‌گردد وقتی که Pierre Curie و Jaques اثر پیزوالکتریک را کشف کردند. در اوایل ۱۸۹۰ Paul Langevin اثر پیزوالکتریک کوارتز را برای ساختن اولین ترانس دیوسور بعنوان ترانس دیوسور زیر دریایی بکار برد. چندین سال بعد Wood and Loomis اثر بیولوژیک اولترا سوند متمرکز با شدت بالا را گزارش کردند که منجر به کشف اولتراسوند درمانی شد (2).

(3).

انواع دستگاه‌های هایفو:

در ۱۹۸۹ بخش Inserm دپارتمان ارولوژی بیمارستان ادوارد هریوت شهر لیون با همکاری شرکت Edap-Technomed به‌طور مشترک دستگاه Ablatherm را ابداع نمودند. نخستین درمان با این دستگاه در سال ۱۹۹۳ انجام شد. در سال ۱۹۹۹ آزمایشات بالینی برای گرفتن مجوز FDA به عنوان اندیکاسیون جایگزین برای مواقعی که رادیوتراپی با شکست مواجه شده را آغاز نمود. در سال ۲۰۰۰ این فن‌آوری موفق به دریافت نشان CE از اتحادیه اروپا شد (4).

در سال ۲۰۰۲ یک دستگاه مشابه Ablatherm توسط شرکت Focus Surgery Inc. ساخته شد که Sonoblate 500 نامیده شد. از طرفی یک مطالعه موفق در سایز بزرگ (بیش از ۱۰۰۰ بیمار) توسط FDA از اولین سیستم بالینی هایفو انجام گردید (Sonocare CST-100 by Sonocare Inc.).

در دو دهه گذشته اخیر، تقاضای هایفو بطور وسیعی، در هر دو زمینه تحقیق و کارهای بالینی برای درمان تومورهای خوش خیم و بدخیم، فیبروزهای رحمی و ترمیم زخمها و ... افزایش یافته است.

در حال حاضر دو نوع از تجهیزات برای درمان بیماران با تومورهای solid در دنیا گزارش شده است. اولین مورد MRI-guided HIFU که توسط FDA برای درمان بیماران uterine fibroid تأیید شده است و دیگری HIFU مبتنی بر کنترل توسط اولتراسوند که برای درمان سرطان‌های کبد و کلیه به تأیید CE رسیده است. استفاده از HIFU مبتنی بر کنترل از طریق اولتراسوند در موارد بسیار بیشتری برای درمان انواع بیماری‌ها استفاده شده است (5). از جمله آنها می‌توان موارد زیر را اشاره نمود:

سرطان کبد، تومور بدخیم استخوان، سرطان سینه، soft tissue sarcoma، سرطان کلیه، پانکراتیک، تومورهای بدخیم، uterine fibroid، benign soft tissue tumor، benign breast tumor، hepatic hemangioma (5). پرتو اولتراسوند در داخل استخوان منتشر نمی‌شود چراکه بافت استخوان به شکل بسیار زیادی حالت آکوستیک داشته و جلوی انتشار امواج اولتراسوند را می‌گیرد. اما وجود هرگونه



تخریب^۱ در غشای بافت تومور این امکان را فراهم می‌آورد که امواج HIFU در داخل تومور نفوذ کرده و این بافت را از بین ببرد.

مکانیسم و اصول کار فن آوری هایفو:

واژه اولتراسوند به ارتعاشات ایجاد شده توسط دستگاه‌های مکانیکی اطلاق می‌گردد که فراتر از آستانه شنوایی انسان (16 kHz) می‌باشد. از این سیستم با فرکانس‌هایی در دامنه ۱-۲۰ مگاهرتز در سونوگرافی‌های تشخیصی استفاده می‌گردد در حالیکه در HIFU معمولاً از محدوده فرکانسی ۰/۸-۳/۵ مگاهرتز بهره گرفته می‌شود. میزان انرژی ایجاد شده در HIFU چندین برابر میزان انرژی سونوگرافی معمولی می‌باشد. همانند نور می‌توان امواج اولتراسوند را روی نقطه خاصی متمرکز نمود فلذا می‌توان میزان انرژی را به مراتب افزایش داده و با دقت زیادی روی یک نقطه خاصی متمرکز کرد بدون اینکه به بافت‌های مجاور صدمه وارد نمود. حجم فرسایش^۲ بعد از انجام HIFU کم بوده و بستگی به ویژگی‌های دستگاه مورد استفاده برای ایجاد این موج دارد ولی به‌طور معمول به شکل یک سیگار به ابعاد ۱-۳ میلیمتر در ۸-۱۵ میلیمتر می‌باشند. برای از بین بردن تومورهای بزرگتر بایستی از چندین مرحله متمادی استفاده نمود که در تمام این تکرارها بیمار باید بدون حرکت بوده و اپراتور نیز با دقت عمل نماید (1).

دو مکانیسم اصلی، هیپرترمی و حباب زایی توسط صوت مسئول تخریب بافت هستند. برای آنکه بافت انسانی خاصیت چسبندگی و کش روندگی (ویسکوالاستیک) دارد، انرژی صوتی در آن محو شده و به حرارات تبدیل می‌شود. نتیجتاً، در یک ناحیه مورد نظر دمای بافت سریعاً به بالای ۸۰ درجه سلسیوس می‌رسد و پروتئین‌های آن دناتوره شده (۴۳ درجه >) و یک زخم نکروتیک با یک حدود مشخص و واضح تشکیل می‌شود. در روش افزایش دما^۳ دمای تومور از ۳۷ درجه سانتیگراد به ۴۲-۴۵ درجه افزایش داده شده و باید این دما به‌طور یکنواخت برای مدت ۶۰ دقیقه حفظ گردد تا مؤثر واقع شود. اما در عمل معمولاً تأمین دمای یکنواخت برای این مدت ممکن نیست چرا که جریان خون باعث کاهش دما در بخشهایی از تومور می‌شود. در حالیکه در روش HIFU دمای تومور را می‌توان به سرعت به ۵۶ تا ۹۰ درجه سانتیگراد افزایش داده و آن را برای یک ثانیه حفظ کرد که همین زمان کم برای از بین بردن تومور کافی می‌باشد (5).



¹ - destruction

² - ablation

³ -hyperthermia

در مقایسه با هیپرترمی حباب صوتی پیچیده‌تر و غیر قابل پیش بینی است. به نظر می‌رسد که از طریق نوسان فشار با دامنه زیاد غیر خطی و یا نوسان و کولاپس سریع حباب‌های گاز (گاه‌ها فشار آکوستیک به چندین هزار پاسکال می‌رسد) با افزایش دمای ناحیه‌ای نکرور سلولی را باعث می‌شوند، که نتیجه اش تخریب بافت و گرمای ناحیه‌ای است. مطالعات اخیر تمایل زیاد به استفاده از حباب صوتی برای افزایش سطح و کیفیت هایفو و کاهش زمان در معرض قرارگیری را نشان می‌دهد. اگر پروسه حباب زایی بتواند کنترل شود، براحتی هر مشکلی در ارتباط با گرم شدن کنترل خواهد شد (1).

تخریب عروق خون رسان تومر به عنوان مکانیسم سوم نام برده شده است. که با ایجاد اختلال در تأمین اکسیژن و غذای سلول‌های تومر نکرور را باعث می‌شود. به نظر می‌رسد افتراق بین مکانیسم عمل دمایی با مکانیسم حباب زایی و تخریب عروق خونی مشکل باشد. (1)

برای هدایت انجام هایفو هم اولتراسونوگرافی B-mode و هم MRI بکار می‌رود. در هر دو نوع وسیله مزایا و محدودیت هنگام استفاده همزمان با هایفو وجود دارد. تصویر سازهای اولترا سونوگراف ارزان، قابل دسترس، متحرک، سریع و قابل استفاده در درمان ارگان‌هایی مثل سینه، کبد، کلیه، استخوان و... که با تنفس حرکت می‌کنند است. بیشترین ایراد اولتراسونوگرافی وضوح کم تصاویر نسبت به MRI است. ایراد دیگر جداسازی ضعیف به علت کنتراست پائین بافتی و یا کنار بافت استخوان (دنده‌ها یا...) قرار گرفتن می‌باشد.

استفاده از MRI در هایفو می‌تواند یک تصویر سه بعدی با وضوح بالا ایجاد کند. هزینه بالا، زمان طولانی درمان، محدودیت در جابجایی و یا حرکت داد هرف استفاده از ترکیب هایفو و MRI را محدود می‌کند. با استفاده از MRI می‌توان افزایش دمای ناحیه را ثبت نمود. تغییرات Gray-scale دیده شده بعد از چند دقیقه از بین می‌روند و مشاهده آنها مهمترین قسمت کار است که یک فید بک از کار و اثرات درمانی و درجه کنترلی اولتراسونوگرافی را در حین کار نشان می‌دهد.

تصویر برداری‌های بعدی برای ارزیابی تخریب¹ هم بشکل تصویر برداری آناتومیکی (CT و MRI و سونوگرافی، آنژیوگرافی دیجیتالی DSA و ...) و هم بشکل تصویر برداری فیزیولوژیکی (SPECT و PET) می‌توانند می‌توانند برای پیگیری² تغییرات بعد از تخریب بکار روند. این موارد هم برای سائز و هم برای بررسی عروق ناحیه تومر بکار می‌روند.

¹ - ablation

² - Follow up

در طی درمان چند تغییر کوچک آناتومیکی در بافت درمان شده به عنوان نتیجه عملیات درمانی و پاسخ میزبان به تبخیر دمایی مثل ادم دیده می‌شود.

از مزایای استفاده از هایفو اینکه برخلاف روش‌های متداول، استفاده از HIFU موجب تضعیف سیستم ایمنی بدن نمی‌گردد، اثرات جانبی کمتری نسبت به سایر روش‌ها دارد، ریسک ایجاد عوارض بعدی کمتر است، برخلاف رادیوتراپی که درمان در چندین جلسه انجام می‌شود در درمان به طریق HIFU اکثراً فقط یکبار حضور بیمار در کلینیک کافی است.

از روش‌های متداول دیگر می‌توان همزمان با روش HIFU استفاده کرد.

برخلاف رادیوتراپی و شیمی درمانی، در روش HIFU هیچگونه محدودیتی از نظر نوع بافت و ... وجود نداشته و از این روش می‌توان برای اغلب انواع تومورها استفاده کرد. البته محدودیت‌هایی نیز برای روش HIFU وجود دارد مثلاً اولتراسوند نمی‌تواند در اندام‌هایی که در داخل آنها هوا وجود دارد (همانند ریه و روده) نفوذ نماید فلذا HIFU برای درمان تومورهای موجود در اینگونه اندامها مناسب نمی‌باشد.

برای درمان با روش HIFU معمولاً زمان زیادی نیاز است مثلاً برای درمان یک تومور سطحی به قطر ۳ سانتیمتر در سینه کمتر از ۱ ساعت و برای درمان توموری به قطر ۱۰ سانتیمتر در کبد بیش از ۶ ساعت زمان لازم است. به همین دلیل برای بی حرکت نمودن بیمار باید از بی حسی موضعی یا بیهوشی استفاده نمود (1).

در مورد ایمنی این روش نیز مطالعات متعددی صورت گرفته که یک مورد مطالعه‌ای است که توسط Oosterhof و همکاران انجام شده است. در این مطالعه به بررسی سرطان پروستات در موش^۱ پرداخته و نشان دادند که تفاوتی بین تعداد تهاجم‌ها^۲ ایجاد شده در گروهی که با روش HIFU و یا با روش sham مورد درمان قرار گرفته‌اند وجود ندارد. نتایج مطالعه دیگری که توسط Wu و همکاران روی انسان انجام شده، نشان می‌دهد که استفاده از روش HIFU باعث تغییر در تعداد بیماران که سلول‌های تومور در بدن آنها در حرکت می‌باشد نمی‌گردد فلذا این روش باعث افزایش ریسک متاستازها نمی‌گردد.

اثرات جانبی این روش برای درمان سرطان پروستات تقریباً مشابه اثرات جانبی سایر روش‌های متداول برای این نوع بیماری (همانند جراحی و رادیوتراپی) می‌باشد.

استفاده از روش HIFU در دنیا اخیراً متداول گردیده و مرحله نوزادی خود را طی می‌کند فلذا مدارک و شواهد در مورد سودمندی بلندمدت این روش هنوز کامل نمی‌باشد. اگر چه به نظر می‌رسد

^۱ - Rat

^۲ - metastases

استفاده ترکیبی از HIFU و سایر روش‌ها همانند شیمی درمانی و یا رادیوتراپی برای رسیدن به سطح مطلوب از درمان ضروری باشد اما نحوه و چگونگی ترکیب این روش‌ها و نیز پروتکل‌تراپی آن مشخص نمی‌باشد. تعداد زیادی از بیماران دارای^۱ توده سفت بدخیم در کشور چین با استفاده از این روش تحت درمان قرار گرفته‌اند که این تجربه‌های کلینیکی ایمنی، کارایی و امکان‌پذیری استفاده از این روش را نشان می‌دهند.

فواید و محدودیت هایفو:

درمان با هایفو چندین فایده واضح در مقایسه با سوزاندن (Ablation) حرارتی مثل کرایوتراپی، لیزر ابلیشن، انعقاد با میکروویو و ابلیشن با امواج رادیو RF دارد. هایفو یک روش غیر تهاجمی و غیر یون‌زا است که به این خاطر می‌شود بر طبق نیاز مکرراً استفاده شود بدون آنکه هیچ اثر تجمعی طولانی مدت داشته باشد. آن دمای بافت را در یک ناحیه به بالای ۶۰ تا ۱۰۰ درجه سلسیوس در عرض چند ثانیه می‌رساند، که برای انعقاد حرارتی کافی است در ضمنی که اثرات جریان خون را به حداقل می‌رساند. انرژی می‌تواند بطور دقیق روی بافت‌هایی با حجم کوچکتر از ۲ میلی متر بدون تخریب بافت‌های حفاصل ممرکز شود.

بنابر این محدودیت بالقوه برای استفاده از هایفو هنوز وجود ندارد. اخیراً هایفو تحت بیهوشی بکاربرده شده است که برای بعضی بیماران با شرایط بد می‌تواند خطرناک باشد. نتیجه بد دیگر، زمان طولانی مدت درمان است. اما با توسعه تکنیک‌های هایفو زمان بطور مؤثری کاهش می‌یابد تا بطور قابل توجهی راضی کننده باشد. در بعضی موارد بیماران از در ناحیه‌ای بعد از هیفوتراپی شاکی هستند، اگر چه خیلی عمومی نیست. بالاخره نظر به محدودیت‌های اولتراسوند با بافت‌های انسانی مثل ریه و استخوان هایفو از نظر بالینی در این بافتها نمی‌تواند بکار برده شود (5).

کاربردهای بالینی هایفو:

از سال ۱۹۵۰ تا ۱۹۷۰ هایفو در درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی بکار برده می‌شد (3). در دهه ۱۹۵۰ میلادی اولین سیستم هایفو را برای درمان اختلالات عصبی شامل بیماری پارکینسون طراحی و انجام داد (6). اما در این آزمایش برای دسترسی به مغز نیاز به عمل جراحی بود و تنها برای مدت

¹ -solid malignancy



کوتاهی نتیجه مورد نظر ایجاد گردید. این امر باعث گردید تا استفاده از HIFU به استفاده‌های آزمایشی از آن محدود گردد. از دهه ۹۰ میلادی به بعد دوباره این روش به‌طور گسترده مطرح گردید (1). در سال ۱۹۵۸، Fry FJ پیشنهاد استفاده از هایفو برای درمان تومورهای بدخیم را پیشنهاد کرد و اثرات بیولوژیک و خصوصیات ویژه هایفو بر روی بافتها در مطالعات بعدی بدست آمد (7). بعدها محققین هایفو را برای درمان تومورهای بدخیم حیوانات و سوزاندن تومورها استفاده کردند (8). آزمایشات بطور موفقیت آمیزی از بین رفتن کامل تومور و کاهش اندازه آن را نشان دادند.

درمان بیماری‌های چشمی تقاضای دیگر استفاده از هایفو بود که سریعاً اتفاق افتاد. در حوالی سال ۱۹۳۸، Zeiss نشان داد که کاتاراکت‌های خارجی می‌تواند بوسیله اولتراسوند ایجاد شوند (9). Lavin و همکارانش نیز ایجاد کاتاراکت توسط هایفو در چشم را نشان دادند (10)، در سال ۱۹۵۸ Beum و همکارانش افزایش جریان خون حدقه چشمی توسط اولتراسوند را نشان دادند (11). در طی سالهای ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ Purenell و همکارانش نتایج اولیه استفاده از هایفو را برای درمان کاتاراکت و زخم‌های بالقوه شبکیه انتشار دادند (12)، همزمان Coleman و همکارانش ایجاد کاتاراکت در عدسی خرگوش، ارتباط اندازه، شکل و مکانیسم‌های دمایی را نشان دادند (13). در سال ۱۹۸۰ تعدادی از حیوانات برای بیماری‌های چشمی مورد آزمایش قرار گرفتند و یک دستگاه برای درمان گلوکوم و تومورهای حدقه چشمی آنها تنظیم گردید (14) و یک کلینیکال‌تریال حدود ۷۰٪ کارایی را در درمان گلوکوم با اولتراسوند در طی یک سال نشان داد.

روش HIFU برای درمان بیماران دارای سرطان local میتواند مورد استفاده قرار گیرد. ضمناً از این روش می‌توان برای بیماران که در مراحل پیشرفته بیماری قرار داشته و روش‌های متداول در مورد آنها جواب نداده مورد استفاده قرار گیرد. از این روش برای درمان موارد زیر استفاده شده است (5):

۱. سرطان کبد: از HIFU مبتنی بر کنترل از طریق آلتراساند برای سرطان کبد استفاده شده است و موفقیت خوبی در درمان این نوع بیماری داشته است.

۲. سرطان سینه: از هر دو نوع HIFU (مبتنی بر کنترل از طریق MRI و آلتراساند) برای درمان بیماران دارای تومور سینه در آزمایشات کلینیکی استفاده شده است.

۳. تومور بدخیم استخوان: پرتو آلتراساند در داخل استخوان منتشر نمی‌شود چراکه بافت استخوان به شکل بسیار زیادی حالت آکوستیک داشته و جلوی انتشار امواج آلتراساند را می‌گیرد. اما وجود



هرگونه تخریب^۱ در غشای بافت تومور این امکان را فراهم می‌آورد که امواج HIFU در داخل تومور نفوذ کرده و این بافت را از بین ببرد.

۴. سرطان کلیه: از HIFU مبتنی بر کنترل از طریق آلتراساند برای درمان این نوع بیماری استفاده شده است.

۵. تومورهای خوش خیم: از کنترل از طریق می‌توان برای درمان سرطان‌های خوش خیم همانند تومورهای خوش خیم پستان و داخل رحم نیز استفاده نمود.

در کل هایفو بعنوان یک متد غیر تهاجمی در درمان تومورهای خوش خیم و بدخیم بافت‌های انسان مثل کبد، پروستات، پستان، کلیه و ... شناخته شده که با بکار بردن اولتراسوند متمرکز با شدت بالا برای ایجاد نکرورز بافتی عمل می‌نماید.

کاربرد هایفو - در تومورهای کبد:

در جهان سالانه ۲ میلیون نفر با سرطان اولیه یا ثانویه کبد شناسایی می‌شوند، که تنها نسبت کمی از آنها می‌توانند با جراحی برداشته شوند. حتی بعد از جراحی، میزان بقا بمدت ۵ سال نیز گاهی بوجود نمی‌آید. برای این دلیل توصیه هایفو بطور فزاینده‌ای بعنوان آلتراپیو درمان جراحی در حال افزایش است. مطالعات اولیه در سال ۱۹۸۰ پارامترهای اساسی در معرض قرارگیری هایفو برای تخریب بافت کبد را نشان داده است (15). قبل از انجام یک مطالعه بالینی انسانی، مدل‌هایی از سرطان کبد برای کشف اثرات هایفو در سرطان کبد بکاربرده شدند (16) (17) (18) (19). اخیراً Wu و همکارانش حدود ۱۰۳۸ بیمار با کارسینوم بافت‌های توپو که با هایفو درمان شده بودند را گزارش کردند (20). اندازه تومورها از ۱۴-۴ سانتی متر بوده است. تغییرات بافتی، مثل نکرورز انعقادی در ناحیه درمان، یک ناحیه واضح بین بافت تخریب شده و بافت زنده حدود ۲-۱ هفته بعد از درمان با هایفو را نشان داده است. تخریب شدید عروق خونی با داپلر اولتراسوند و SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) مشاهده شد. MRI یک تا دو هفته بعد از درمان با هایفو یک کاهش در کنتراست در ناحیه درمان شده با ۲۰٪ تا ۵۰٪ چروکیدگی در حجم تومور را در ۱۲-۶ ماه بعد نشان داده است.

¹ -destruction

اخیرا Wu در یک مطالعه دیگر ۵۰ بیمار مبتلا به هیپاتو سلولار کارسینوما^۱، که ۲۶ نفر با TACE (Transatrial Chemembolization) تنها (گروه یک) و ۲۴ نفر با TACE و هایفو (گروه دو) درمان شدند که ترکیب TACE و هایفو یک روش امید بخش تر در بیماران با مراحل پیشرفته HCC به نظر آمد، اما مطالعات تصادفی بالینی با سایز بزرگتر برای تثبیت آن لازم است (21). Chen w. و همکارانش با هدف نشان دادن کاربرد هایفو برای درمان تومورهای توپر یک بررسی انجام دادند که حدود ۳۰ بیمار که از جراحی امتناع ورزیده و یا مقاوم به شیمی درمانی بودند انتخاب و تحت درمان با هایفو قرار دادند (22). جهت نشان دادن عملی بودن و ایمنی هایفو (JC 200) در درمان کلیه و کبد در جمعیت غربی Ro illing و همکارانش در انگلستان مطالعه‌ای با ۳۰ بیمار در ۴ دسته بکار بردند (23). جهت آنالیز اثرات بالینی هایفو در کانسر کبد Li Cx. و همکارانش مطالعه‌ای با ۱۰۰ بیمار که تحت بیهوشی با هایفو درمان شده ترتیب دادند. (24) گزارش سال ۲۰۰۸ آژانس CATALAN (CAHTA) در خصوص کاربرد هایفو در درمان کانسر کبد بیان می‌کند هایفو به عنوان یک آلترناتیو در درمان آن به نظر می‌رسد. (25). برای درمان کانسر کبد HCC، تبخیر با رادیوفرکوسنی با تزریق اتانول از طریق پوست، آمبولیزاسیون توسط عروق، کرایوتراپی، انعقاد با امواج ماکروویو که تومورتراپی با لیزر از طریق روده تمام درمان‌های آلترناتیو برای HCC هستند. در مواقعی که روش‌های دیگر خطرناک هستند هایفو بعنوان یک روش غیر تهاجمی می‌تواند بکار برده شود (26). در بیمارانی که نمی‌توانستند جراحی HCC داشته باشند هایفو به‌علاوه درمان نگهدارنده (۱۵۱ نفر) یا درمان نگهدارنده تنها (۳۰ نفر) بر طبق تمایل شان دریافت کردند (27).

کاربرد هایفو - در تومورهای پروستات:

از سال ۱۹۹۰ برای درمان BPH هیپرتروفی خوش خیم پروستات و کانسر پروستات هایفو بکار برده شده است. چندین گروه مطالعات اولیه‌ای بر روی هایفو و کانسر پروستات طراحی نمودند، آنها اکثراً از یک تیوپ‌ترانس رکتال با ظرفیت دو گانه درمان و تصویر برداری یا یک لیتراپانس دیوسور هایفو مرکب با اسکندر اولتراسوند استفاده کردند (28) (29) (30).

متوالیا مطالعات بالینی فاز یک یا دو با تعداد بیشتری از بیماران با BPH درمحل‌های متفاوت انجام شدند که بیشتر آنها دستگاه هایفو تجاری Sonablate را استفاده می‌کردند. یافته‌های مشترک شامل یک افزایش در میزان جریان ادراری ماکزیمم (Qmax)، یک کاهش در میزان علائم پروستات IPSS

¹ - HCC (Hepatocellular carcinoma)



(International Prostate Symptom Scores)، یک افزایش در کیفیت زندگی (QOL) و کاهش در سائز پروستات در سالهای پیگیری بوده است اگرچه این تغییرات ملایم بوده است (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37). در سال ۱۹۹۲ نتایج اولیه اثرات داخلی هایفو روی کارسینوم پروستات منتشر شد، که استفاده هایفو برای درمان تومورهای بدخیم با ناحیه کوچک را پیشنهاد می‌کرد. (38) بعداً Madersbacher و همکارانش اولین بار توانایی بالقوه هایفو در درمان کانسر پروستات را پیشنهاد کردند (39). سپس چندین فاز یک و دو بررسی بالینی با نتایج فالوآپ آن گزارش شدند (40) (41) (42) (43) (44).

در بیشتر مطالعات فوق دو وسیله ترانس رکتال، هایفو Sonablate 500 (Focal Surgery, Malpitas, CA) و هایفو Ablatherm (Technomed Internation, Lyon, France) بکار برده می‌شد. پروب‌های هایفو Sonablate 500 طولهای متفاوتی از ۲/۵ تا ۴/۵ سانتی متر دارند که برای هر دو نوع کارکرد درمانی و تصویر برداری کاربرد دارد. این وسیله پروستات را به تکه‌هایی جهت طرح درمان تکه به تکه تقسیم می‌کند و تصویرها قبل و طی درمان نشان داده می‌شوند که بوسیله یک پزشک هدایت می‌شود. این روش در کشورهای کانادا، اروپا و مکزیک برای درمان کانسر پروستات تثبیت شده است. یک مرور ۵ ساله توسط Sanghvi و همکارانش بر درمان کانسر پروستات با استفاده از Sonablate 500 در چندین مرکز مطالعاتی جهانی بعمل آمد (45). براساس مطالعات بالینی کریتریای انکلوژن شامل: مرحله T1-2NOMO، حجم پروستات کمتر از ۵۰ میلی لیتر، کلسیفیکاسیون نه چندان بزرگ پروستات، عدم تنگی آنال تعیین شدند که تعداد ۳۰۲ بیمار از ژانویه ۱۹۹۹ تا آوریل سال ۲۰۰۴ وارد مطالعه در این مراکز مطالعاتی جهانی شدند. ارتباط بین بقا Survival بیو مدیکال بدون بیماری و قبل از جراحی PSA، ۸۱٪ برای PSA کمتر از ده، ۷۴٪ برای PSA بین ده تا بیست، ۱۶٪ برای PSA بزرگتر از بیست نانوگرم بر میلی لیتر بود. میانگین زمان جراحی برای جراحی سرپایی با بی حسی اپیدورال ۲ ساعت و ۱۸ دقیقه بود. محدودیت این ماشین اینکه در پروستات بزرگتر از ۵۰ میلی لیتر نامؤثر است. در مطالعه‌ای توسط Blana و همکارانش با هدف درمان کانسر ناحیه‌ای پروستات با هایفو در طی ۵ سال تجربه، حدود ۱۴۶ بیمار با Stage T1-T3 N0M0 ثابت شده با بیوپسی تحت درمان هایفو قرار گرفتند (46)، نتایج کارایی خوب و مرگ و میر خوب هایفو را نشان می‌دهد و قابل تکرار بودن عمل با هایفو و به نظر آلترناتیو برای افرادی که رادیکال سرجری را تحمل نکنند خوب است.



کاربرد هایفو - در تومورهای سینه:

Hynynen و همکارانش یک تکنیک بالینی هایفو را ایجاد کردند که بوسیله MRI هدایت و مانیتور می‌شود (47). اخیراً آنها نتایج درمان ۱۱ فیبرو آدنوم را از ۹ بیمار گزارش کردند (48). MRI موفقیت آمیز بودن ۸ زخم سوزانده شده را نشان داد. Huber و همکارانش درمان کانسر سینه با هایفو را نشان دادند (49)، آنها نتیجه گرفتند که درمان هدایت شده با MRI ممکنه یک استراتژی جدید در درمان کانسر سینه در بیماران انتخابی باشد. اخیراً Gianfelice و همکارانش یافته‌های امید بخش روی درمان با هایفو با هدایت MRI از ۱۲ بیمار با تومورهای کوچک سینه منتشر کردند (50)، که ۳ بیمار با Mark 1 System Txsonics-Insightec و ۹ نفر با نوع Mark 2 سیستم درمان شدند. بیشترین تعداد بیمار مطالعه شده تا این تاریخ ۱۰۶ بیمار با کانسر پستان و ۲۸ بیمار با تومور خوش خیم پستان که وارد مطالعه‌ای در چین شدند که با هایفو سوزانده می‌شدند (20). در یک فالوآپ ۱ تا ۲ ساله مشاهده شد که نصف بیماران تومور سوزانده شده را داشتند، اما فالوآپ بیشتر قبل از نتیجه‌گیری لازم است.

Wu F و همکارانش در سال ۲۰۰۳ در کشور چین مطالعه‌ای برای امکان استفاده هایفو در درمان بیماران کانسر سینه لوکالیزه در یک RCT طراحی کرده و ۴۸ خانم با بیوپسی ثابت شده تومور سینه T1-2 N0- M0 به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که یک گروه کاستکتومی رادیکال و یک گروه تحت هایفودرمان شدند (51).

Feng Wu و همکارانش (52) در سال ۲۰۰۶ در کشور چین با هدف مشخص نمودن چگونگی بیان تومور آنتی ژن در سلول‌های کانسر سینه بعد از هایفو درمانی بافی بمانند و کشف مکانیسم‌های بالقوه تولید پاسخ‌های آنتی تومور انجام شد. ۲۳ بیمار با زخم اولیه کانسر سینه که با بیوپسی سوزنی ثابت شده با هایفو تحت درمان قرار گرفتند. با استفاده از تکنولوژی biotin-streptavidinperoxidase immunohistochemical یک طیف وسیع از ملکولهای سلولی که از سلول‌های کانسر سینه بیان می‌شوند، شامل آنتی ژن تومور و heat-shock protein 70 (HSP-70) که در رنگ آمیزی سلول‌ها دیده می‌شوند. عدم وجود رنگ نشانه عدم وجود آنتی ژن است. نتایج نشان داد آنتی ژن proliferating cell nuclear receptor و estrogen receptor و progesterone receptor حدود ۰٪ و ۹٪ و ۹٪ در نمونه‌های درمان شده بود. نتیجه گرفته شد که بعد از هایفو تعدادی از آنتی ژن‌های تومور در ناحیه بافی می‌ماند که یک مارکر برای تخمین میزان جواب تومر می‌تواند باشد.

Feng WU و همکارانش (53) در سال ۲۰۰۷ در کشور چین با هدف تأثیر هایفو در کانسر لوکالیزه سینه ۲۳ بیمار را انتخاب و تومر را با ۱.۵ تا ۲ سانتی متر از بافت سالم را تحت هابفوترایی قرار دادند. برای



ارزیابی اثرات درمانی بررسی رادیولوژیکی، بافت شناسی و متدهای آنتی ژنی بکار برده شد. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین نکروز انعقادی زا نشان داد. نتیجه آنکه هایفو یک روش درمانی غیر مهاجم در کانسر لوکالیزه سینه است.

کاربرد هایفو - در تومورهای کلیه:

تعدای از مطالعات در تلاش برای نشان دادن کارایی هایفو در درمان تومورهای کلیه می‌باشند (54) (55) (56) (57) . Susani و همکارانش در فاز یک، مطالعه خود تغییرات مورفولوژیک بافت کلیه را تحت اثر هایفو بررسی کردند (58) . مدارک هیستولوژیک زخم‌های حرارتی مورد هدف توسط هایفو را نشان دادند که مناسب بودن هایفو برای درمان تومورهای کلیه تأیید می‌کرد. Kohrmann روی تومورهای کلیه با اندازه ۱/۴، ۲/۳ و ۲/۸ سانتی متر که تحت هایفو واقع می‌شدند مطالع و بررسی انجام داد (59) . illing و همکارانش در سال ۲۰۰۵ جهت نشان دادن عملی بودن و ایمنی هایفو (JC 200) در درمان کلیه و کبد در جمعیت غربی در انگلستان مطالعه‌ای با ۳۰ بیمار در ۴ دسته بکار بردند (23).

Feng WU و همکارانش (60) در سال ۲۰۰۳ در چانکونینگ چین نتایج اولیه درمان با هایفو و ایمنی و مناسب بودن آن در بیماران با بدخیمی و تومورهای کلیه گزارش نمودند. ۱۲ بیمار با کارسینوم پیشرفته کلیه و ۱ بیمار با کانسر کولون که به کلیه متاستاز کرده بود را تحت بررسی قرار دادند. بیماران جهت بررسی عوارض و کارایی طولانی مدت درمان با هایفو مورد بررسی و پیگیری قرار گرفتند. عوارض و تغییرات در علائم بیماران ثبت می‌شد. نمونه ادرار برای دید میکروسکوپی و کراتینین سرم بعد از عمل جراحی اندازه گیری می‌شد. فالوآپ رادیولوژیک برای مشاهده اثر تبخیر درمانی نیز بعمل آمد. نتایج نشان داد که تمام هر ۱۳ بیمار درمان با هایفو را (۱۰ بیمار تبخیر ناحیه‌ای و ۳ بیمار تبخیر کامل تومور) بطور ایمن دریافت داشتند. بعد از هایفوترایی در ۷ تا ۸ بیمار هماچوری ناپدید شد و در ۹ تا ۱۰ بیمار در flank نیز از بین رفت. تصاویر بعد از عمل کاهش دراندازه و از بین رفتن تأمین خون ناحیه تومور و کوچک شدن معنی دار تومور دیده شد. از ۱۳ بیمار ۷ نفرشان مرده و ۶ بیمار با پیگیری ۱۸ ماهه هنوز هم زنده‌اند. نتیجه‌گیری آنکه هایفو می‌تواند در تومور بدخیم و پیشرفته کلیه می‌تواند ایمن و کارا باشد.

کاربرد هایفو - در تومورهای مثانه:

هایفو بعنوان یک درمان غیر تهاجمی برای تومورهای سطحی مثانه در نظر گرفته می‌شود. مطالعات بیشتر راحتی و مناسب بودن هایفو در درمان کانسر مثانه، مخصوصاً استفاده از تصویر سازی اولتراسوند بعنوان هدایت کننده را نشان داد (61) (62) (63). یک بررسی بطور موفقیت آمیزی سوزاندن بافت دیواره مثانه



۲۵ خوک سفید بزرگ را با استفاده از هایفو نشان داد (64). همزمان یک مطالعه فاز دو بالینی گزارش شد، که ۲۵ بیمار با تومور درجه پائین مثانه تحت درمان هایفو قرار گرفته بودند (65). ۷۵٪ بیماران در این مطالعه یک اولتراسونوگرافی و سیستوسکوپی نرمال یکماه بعد از درمان داشتند. در یک فالوآپ یکساله، ۶۷٪ عود نداشته و در ۳ تا ۲۱ ماه بعد هیچ تهاجم تومور یا متاستاز یافت نشده بود. در ژاپن محققان نشان دادند که کانسر مثانه خرگوش با امواج شوک آور با انرژی بالا HESW می‌تواند از بین برده شود (66). بهرحال استفاده از هایفو در درمان کانسر مثانه یک تکنیک انتخابی است و مطالعات طولانی مدت برای اثبات کارایی آن لازم است.

کاربرد هایفو - در هموستاز:

نتایج اولیه استفاده از هایفو برای هموستاز نشان داده که هایفو می‌تواند عروق خونی را مسدود کرده و خون ریزی داخلی از شریان را کنترل کند. Hynynen و همکارانش مسدود شدن شریان را در داخل بافت‌های عمقی مثل کلیه آزمایش کردند (67). آنها نتیجه گرفتند که مسدود شدن کامل جریان خون ایجاد شده و هایفو توانایی کافی برای درمان‌های بالینی دارد. Vaezy و همکارانش بطور سیستمیک ظرفیت هایفو را در کنترل خون ریزی از زخم‌های پارانشیمال و عروقی توصیه کردند (68). در خصوص فیبریلاسیون دهلیزی و هایفو بعنوان یک جراحی وابسته به سایر جراحی‌ها، یک مرور به سفارش NICE در سال ۲۰۰۵ جهت کمک به اعضای کمیته مشاوره روش‌های مداخله nterventional Procedures Advisory Committee (IPAC) در ایجاد توصیه در خصوص ایمنی و کارایی روش‌های مداخله انجام گردیده است (69).

کاربرد هایفو - در تومورهای پانکراس:

Ge X-G, و همکارانش (70) برای بررسی اثر هایفو و ایمنی ترکیب هایفو و Xiao Ji Zhi Tong San در درمان کارسینوم پانکراس مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۶ با ۶۱ بیمار انجام دادند که به دو گروه تقسیم شده بودند. ۳۱ بیمار ۱۲-۳ بار (میانگین ۶ بار) هایفو دریافت کردند در ضمنی که Xiao Ji Zhi Tong San مداوم داشتند و ۳۰ بیمار تنها شیمی درمانی دریافت کردند. در گروه مشاهده ۳ نمونه کاملاً بهبودی داشته ۹ نمونه قسمتی بهبودی داشته و ۳ نمونه تخریب در حد پیشرفته داشتند و میزان جواب ۳۸/۷٪ بود.

Feng Wu و همکارانش (71) یک مطالعه در سال ۲۰۰۵ در چین انجام دادند که هدف آن ارزیابی آینده نگر درمان مراحل پیشرفته کانسر پانکراس با هایفو که تحت هدایت سونوگرافی انجام گردیده است. ۸



بیمار که تحت عمل با هایفو بوده‌اند بعد از عمل تحت آزمایشات آزمایشگاهی و رادیولوژیک قرار گرفتند. تغییرات در علایم و زمان بقا تحت بررسی نبودند. هیچ عارضه‌ای دیده نشد و درد شدید پشت بعد از عمل جراحی رفع گردید. تصاویر فالوآپ کوچک شدن تومر و یا عدم رویت تومر را نشان می‌دادند. ۴ بیمار فوت نموده و ۴ بیمار با میانه بقا ۱۱.۲۵ ماهه در قید حیات هستند. نتیجه آنکه هایفو در بیماران با کانسر پانکراس ایمن و کارا است.

این ۸ نفر از بین بیمارانی انتخاب شد که امکان استفاده از سایر روش‌ها برای درمان بیماری آنها وجود نداشت. مثلاً بعضی از این افراد توان تحمل عمل جراحی را نداشتند، در برخی دیگر مکان قرارگیری تومور اجازه عمل را نمی‌داد و ... همه این بیماران از درد کمر در رنج بوده و ابعاد تومورها بین ۸-۴/۵ در ۷/۵-۴ سانتیمتر (به طور متوسط ۵/۸۹ در ۵/۴) بود. از HIFU ساخت چین برای درمان استفاده شد. بدینصورت که با استفاده از یک منبع (transducer) به قطر ۱۲ سانتیمتر، آلتراساندی با فاصله کانونی ۱۳۵ میلی متر و فرکانس ۰/۸ مگاهرتز ایجاد گردید.

کاربرد هایفو - در فیبروئید رحم:

قبل از استفاده بالینی تعدادی مطالعات استفاده هایفو برای درمان فیبروئید رحم نشان دادند (72) (73). یافته‌ها کاهش حجم فیبروئید رحم و یک توانایی برای درمان عود لیو میو سارکوم رحم در مدل‌های حیوانی را بیان می‌دارند. Zhang L. و همکارانش جهت ارزیابی مناسب بودن تبخیر فیبروئید رحمی در بیماران با قرارگیری پیشین روده مطالعه‌ای روی ۲۱ بیمار با ۲۳ فیبروئید رحمی انجام داد که عمل جراحی با هایفو و هدایت MRI که بلافاصله و سه ماه بعد از عمل توسط آن کنترل شد.

کاربرد هایفو - در تومورهای بدخیم استخوان:

پرتو در داخل استخوان منتشر نمی‌شود چراکه بافت استخوان به شکل بسیار زیادی حالت آکوستیک داشته و جلوی انتشار امواج آلتراساند را می‌گیرد. اما وجود هرگونه تخریب درغشای بافت تومور این امکان را فراهم می‌آورد که امواج HIFU در داخل تومور نفوذ کرده و این بافت را از بین ببرد.

Wenzhi Chen و همکارانش (74) در سال ۲۰۰۵ در یک مرور روی مطالعات انجام در استفاده هایفو در تومر اولیه استخوان انجام دادند. یافته‌های اولیه یک روش غیرتهاجمی را نسبت به روش‌های جراحی نشان می‌داد که در کشور چین بطور فراوانی روی بیماری‌های انسان بکار برده می‌شود. با استفاده از CT و MRI و آزمایشات پاتولوژیک کارایی آن در تومر اولیه استخوان مقایسه شد که کارایی خوب هایفو دیده



شد. نتیجه آنکه با وجودیکه نیاز به بررسی طولانی مدت اثرات هایفو وجود دارد اما این یک روش مناسب در آینده به نظر می‌رسد.

کاربرد هایفو - در سرکوب سیستم ایمنی:

Qiang Zhou و همکارانش (75) سرکوب سیستم ایمنی در یک بیمار با تومر بدخیم یکی از راه‌های مهم در درمان کانسر است. در این بررسی تمام تغییرات سیتوکینازها در خون قبل و بعد از درمان با هایفو بررسی شد. در ۱۵ بیمار با تومر توپر بدخیم بوسیله روش ELAISA آنزیم‌های فاکتور رشداندوتلیال عروقی VEGF، TGF_1، TGF_2 و IL_10 تحت بررسی قبل و بعد از هایفواندازه گیری شدند. در بین آنها ۷ بیمار متاستاز دور دست داشتند و ۸ بیمار هیچ متاستازی نداشتند. تمام بیماران یک نوبت هایفو دریافت داشتند که در بیماران بدون متاستاز تبخیر کامل و در آنهایی که متاستاز داشتند ناحیه‌ای گردید. نتایج کاهش در سطح سیتوکین سرم را کاهش نشان داد که بغیر از IL_10 هر سه آنزیم کاهش معنی دار را داشته‌اند. این کاهش در بیماران با متاستاز بیشتر معنی دار بوده است.

F.WU و همکارانش (76) در سال ۲۰۰۷ در کشور چین در یک بررسی روی تومورهای زیر جلدی افزایش پاسخ ایمنی سیستمیک را در محل هایفوترایی نشان دادند و اینکه این باعث کنترل میکرومتاستاتیک تومور آن ناحیه می‌شود. و در نتیجه پاسخ ایمنی در ناحیه هایفوترایی باعث مقاومت ناحیه‌ای و کنترل متاستاز می‌شود.

Xueqin Yang و همکارانش (77) در کشور چین اثر هایفو را در فاکتور رشداندو تلیال عروقی در ملانوم B16 موشها با تقسیم آنها به دو گروه تصادفی مطالعه کردند. در گروه کنترل تنها نرمال سالین تزریق و بعنوان گروه جراحی و گروه دیگر با هایفو درمان شدند. با روش هیستوشیمیایی و ELISA در بافت‌ها واحشا فاکتور رشداندو تلیال عروقی^۱ را استخراج کردند. نمونه بافتی قبل و سه روز بعد از جراحی در گروه هایفوترایی و نمونه خون قبل و روز اول، سوم و هفتم بعد از جراحی در تمام گروهها گرفته شد. در ۸۰٪ موارد VEGF در ملانوما بافتی دیده شد اما بعد از هایفوترایی در هیچ بافتی دیده نشد.

Feng Wu و همکارانش (78) (20) از دسامبر سال ۱۹۹۷ تا اکتبر سال ۲۰۰۱ حدود ۱۰۳۸ بیمار با تومور توپر را در چین تحت درمان با هایفو قرار دادند. ۳۱۳ نفر در دانشگاه Chongqing تخریب کامل سلولی بدون آسیب بافتی سالم نشان داد و هیچ کاهشی در خونرسانی دیده نشد. کنترل با تصویر برداری نیز این را تأیید کرد. ۶ تا ۱۲ ماه بعد تصویر برداری مجدد بهبودی قابل مشاهده را نشان می‌داد و ۴ سال



¹ - Vascular endothelial growth factor

بعد تصویربرداری نتایج خوب در کارسینوم هیپاتوسلولار و استئوسارکوم و کانسر سینه را نشان داد. و نتیجه بررسی نشان داد که هایفو روشی ایمن، مؤثر و مناسب برای درمان کارسینوم است.

الف ۱۱- کاربرد دیگر هایفو:

درمغز به علت ضعیف کردن زیاد اولتراسوند و تغییر مسیر و شکل ایجاد شده توسط استخوان جمجمه درمان غیر تهاجمی هایفو مشکل به نظر می‌رسد. اخیراً ظرفیت نفوذپذیری هایفو به بافت‌های واقع شده در عمق مغز نشان داده شده است (79) (80) (81). در باز کردن سد مغزی خونی^۱ داخل یک ناحیه مورد نظر مغز هایفو توصیه شده است.

از سال ۱۹۸۰ چندین مطالعه نشان داد که هایفو می‌تواند فعالیت بیولوژیک مغز را با تغییر نفوذپذیری غشا نرون‌ها تغییر بدهد (82) (83). این نشان می‌دهد که هایفو می‌تواند به سلول‌ها کمک کند که داروهای سیتوتوکسیک را برداشت کنند و به نوعی بر مقاومت دارویی سلول‌های تومور غلبه شود MDR. به نظر می‌رسد در سیستم حمل دارو به بافت تومور هایفو یک تکنیک باشد.



^۱ -BBB (blood brain barrier)

روش‌های جستجو:

این بررسی تلاش نموده است که براساس الگوی ارائه شده توسط «موسسه تحقیقات ملی سلامت» برای انجام «ارزیابی سریع فن‌آوری سلامت» اقدام و در نحوه انجام کار و ارائه گزارشات مربوط مطابق آن پیش برود.

پس از تعیین سؤالات پژوهشی مرور نظام مند با جستجوی منابع و یافتن شواهد مرتبط شروع شد. منابع مورد جستجو شامل:

۱. کتابخانه کاکرین

۲. Science Citation Index و EMBASE و MEDLINE

۳. Centre for Reviews and dissemination (DARE and HTA, NHS EED)

۴. وب سایت آژانس‌های مرتبط با ارزیابی فن‌آوری سلامت (مانند CCOHTA, NICE و ...)

۵. موتور جستجوگر GoogleTM و گزینه جستجوی پیشرفته آن

۶. استفاده از منابع و مقالات داخلی از طریق IranMedex و تماس با متخصصین و سازمان‌های تخصصی مربوطه

در جریان جستجو سعی شده با استفاده از کلید واژه مناسب اطلاعات مورد نیاز برای تحلیل و تعیین جواب سؤالات پژوهش استخراج گردد که شامل موارد:

۱. کاربرد فن‌آوری

۲. کارایی فن‌آوری در موارد بکار برده شده

۳. ایمنی فن‌آوری در آن موارد

۴. هزینه استفاده از فن‌آوری و هزینه اثر بخش بودن فن‌آوری در موارد کاربرد آن

ارزیابی نقادانه مقالات بدست آمده با استفاده از چک‌لیست‌های استاندارد انجام و سپس اقدام به استخراج اطلاعات لازم از آنها شد. ارزیابی اقتصادی به صورت تحلیل هزینه-اثر بخشی با توجه بررسی‌های موجود



بعمل آمد و بومی و یا بومی سازی هزینه‌های مطالعات مشابه انجام نشده است. اطلاعات و مقالات بدست

آمده از جنبه‌های زیر بررسی و ارزیابی شدند:

۱. مرتبط بودن
۲. نزدیک بودن شرایط افراد جمعیت این مطالعات با بیماران ایرانی
۳. روایی مطالعات (validity)
۴. تست آماری و اندازه اثر مطالعات



ملاحظات اخلاقی:

مشکل خاصی از نظر ملاحظات اخلاقی به نظر نمی‌رسد.

محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش آنها:

۱. نبود مطالعات داخلی- اکتفا نمودن به مطالعات خارجی و نهایتاً تشکیل پانل خبرگان و

متخصصین در صورت لزوم

۲. نبود تجهیزات مشابه برای برآورد هزینه‌ها - استفاده از روش‌های تخمین و برآورد در هزینه یابی

و بررسی منابع خارجی و بومی سازی هزینه‌ها

۳. محدودیت استفاده از منابع خارجی خصوصاً دسترسی به منابع کامل نشریات

فرضیه‌ها یا سوالات پژوهش:

۱. فن آوری هایفو چیست و در بازار چه نوعی از آن موجود است؟

۲. موارد و نحوه کاربرد فن آوری هایفو در نظام سلامت چیست؟

۳. اندیکاسیون‌های استفاده از فن آوری هایفو چیست؟

۴. آلترناتیوهای موجود (در نظام سلامت کشور) در استفاده از فن آوری هایفو چیست؟

۵. آیا استفاده از فن آوری هایفو در موارد کاربرد آن ایمنی لازم را دارد؟

۶. آیا استفاده از فن آوری هایفو در موارد کاربرد آن اثربخشی لازم را دارد؟

۷. آیا استفاده از فن آوری هایفو در موارد کاربرد آن هزینه اثر بخش می‌باشد؟

اهداف اصلی طرح:

ارزیابی سریع فن آوری اولتراسوند متمرکز با شدت بالا (HIFU)

اهداف اختصاصی طرح:

۱. شناسایی فن آوری هایفو و انواع موجود آن در بازار



۲. بررسی موارد و نحوه کاربرد فن آوری هایفو
۳. شناسایی اندیکاسیون های استفاده از فن آوری هایفو
۴. شناسایی آلترناتیوهای موجود (در نظام سلامت کشور) در استفاده از فن آوری هایفو
۵. بررسی ایمنی فن آوری هایفو در موارد کاربرد آن
۶. بررسی اثربخشی فن آوری هایفو در موارد کاربرد آن
۷. بررسی هزینه اثر بخشی فن آوری هایفو در موارد کاربرد آن

اهداف کاربردی طرح:

۱. ارائه نتیجه گیری در خصوص موارد قابل استفاده از فن آوری هایفو در کشور
 ۲. ارائه نتیجه گیری در ضرورت و یا چگونگی حضور فن آوری هایفو در نظام سلامت کشور
 ۳. ارائه نتایج مربوط به ایمنی، اثر بخشی، هزینه - اثربخشی استفاده از فن آوری هایفو
- جهت استخراج داده ها و اطلاعات و تهیه متون لازم برای رسیدن به جواب سوالات پژوهش و اهداف ارزیابی منابع زیر مورد جستجو قرار گرفت:

1. PubMed, MEDLINE و EMBASE
2. Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews {CDSR}
3. National Health System Economic Evidence Database {NHSEED}, National Health System
4. Database of Abstracts of Reviews of Effect {DARE}
۵. وب سایت آژانس های مرتبط با ارزیابی فن آوری سلامت (مانند CCOHTA, NICE و ...), INAHTA
۶. موتور جستجوگر GoogleTM و گزینه جستجوی پیشرفته آن



۷. استفاده از منابع و مقالات داخلی از طریق IranMedex و تماس با متخصصین و سازمان‌های

تخصصی مربوطه

هدف از جستجو آشنایی با فن‌آوری، نحوه کارکرد آن، موارد کاربرد فن‌آوری، آلترناتیوهای آن، ایمنی و کارایی فن‌آوری، هزینه‌ها و در صورت دستیابی هزینه اثربخشی فن‌آوری بوده است.

عبارات جستجوی مورد استفاده High intensity focused ultrasound یا بطور خلاصه HIFU، MRI-guided HIFU، ultrasonography، Whole Body HIFU، Safety، Efficacy، Cost و Cost effectiveness بودند.

در جستجو از ترکیب عبارات با AND و در موارد اندکی OR استفاده شده و هیچ محدودیت زمانی بکار برده نشد. به جهت محدودیت زمانی اجرای پروژه در جستجو هیچ محدودیت زمانی بکار برده نشد ولی در انتخاب آنها مقالات انگلیسی زبان انتخاب شدند.

در انتخاب مقالات الویت در گزارشات ارزیابی فن‌آوری، مقالات مروری نظام مند و مقالات ارزشیابی اقتصادی بوده است و در مقام بعدی مقالات موضوعی با توجه به موضوع جستجو (آشنایی با فن‌آوری، نحوه کارکرد آن، موارد کاربرد فن‌آوری، آلترناتیوهای آن، ایمنی و کارایی فن‌آوری، هزینه‌ها) و سال انتشار و اینکه مطلب به شکل مقاله یا گزارش یا کنفرانس بوده قرار داشتند.

مطالعات توسط چک لیست استاندارد (CASP) Program Critical Appraisal Skills مورد ارزیابی کیفی قرار گرفتند که نتایج آنها در جداول پیوست یک آمده است.

بررسی کیفیت مقالات توسط دو نفر به‌طور مستقل و گاه‌ها همزمان انجام گرفت و موارد لازم مورد بحث و تبادل نظر

قرار گرفت. استخراج یافته‌ها فرم‌های تهیه شده به این منظور انجام گردید. استخراج اطلاعات مربوط اکثراً توسط دو نفر استخراج شدند و در مواردی نفر سوم نیز مطلب مورد نظر را جهت افزایش دقت مرور می‌کرد. در نهایت شواهد

استخراج شده از مطالعات مختلف، برحسب اندیکاسیون با هم ترکیب شدند.

جستجوی اولیه در PubMed با عبارت "Hifu" حدود ۸۷۳ یافته را شامل می‌شد که ۱۵۱ مورد Review و ۹۸ مورد Full text را شامل بود. جستجو با عبارت "Hifu Whole Body" حدود ۴ یافته داشت که یک مورد Full text را در بر داشت. در جستجوی PubMed با عبارت "Hifu Efficacy" حدود ۱۴۶ مورد یافته وجود داشت که حاوی ۴۰ مورد Review و ۱۵ مورد Full text بود و در



جستجوی با عبارت "Hifu Safety" حدود ۸۷ یافته بدست آمد که ۱۵ مورد Review و ۳ مورد Full text بود. در ضمن جستجو با عبارات "Hifu MRI" و یا عبارات مشابه برای یافتن موارد لازم بعمل آمد. در جستجوی اولیه Cochrane با عبارت "Hifu" حدود ۲۰ یافته بدست آمد که شامل ۱۵ مورد Clinical Trials و ۴ مورد HTA و یک مورد Review بود. جستجوی Cochrane با عبارت "Hifu Whole Body" هیچ یافته‌ای را بدست نیاورد. در ضمن جستجو با عبارات مشابه برای یافتن موارد لازم بعمل آمد.

در جستجوی اولیه NHS با عبارت "Hifu" حدود ۱۴ یافته بدست آمد که ۱۰ مورد آن HTA و ۱ مورد به آدرس NHSEED و ۳ مورد به آدرس DARE بافته بدست آمد. جستجوی IHAHTA با عبارت "Hifu Whole Body" و عبارت "Hifu MRI" هیچ یافته‌ای را شامل نگردید. جستجو در Canada HTA با عبارت "Hifu" حدود ۶ یافته را شامل شد که تمامی آنها گزارش آژانس دارو و فن‌آوری آن کشور بود. در جستجوی سایت HTA با عبارت "Hifu" استرالیا حدود ۵ بافته بدست آمد که ۴ مورد گزارش و یک مورد Review را شامل شد.

شواهد ایمنی:

از مزایای استفاده از هایفو اینکه برخلاف روش‌های متداول، استفاده از HIFU موجب تضعیف سیستم ایمنی بدن نمی‌گردد، اثرات جانبی کمتری نسبت به سایر روش‌ها دارد، ریسک ایجاد عوارض بعدی کمتر است، برخلاف رادیوتراپی که درمان در چندین جلسه انجام میشود در درمان به طریق HIFU اکثراً فقط یکبار حضور بیمار در کلینیک کافی است.

در مورد ایمنی این روش نیز مطالعات متعددی صورت گرفته که یک مورد مطالعه‌ای است که توسط Oosterhof و همکاران انجام شده است. در این مطالعه به بررسی سرطان پروستات در Rat پرداخته و نشان دادند که تفاوتی بین تعداد متاستازها ایجاد شده در گروهی که با روش HIFU و یا با روش sham مورد درمان قرار گرفته‌اند وجود ندارد. نتایج مطالعه دیگری که توسط Wu و همکاران روی انسان انجام شده، نشان می‌دهد که استفاده از روش HIFU باعث تغییر در تعداد بیمارانی که سلول‌های تومور در بدن آنها در حرکت می‌باشد نمی‌گردد فلذا این روش باعث افزایش ریسک متاستازها نمی‌گردد.

اثرات جانبی این روش برای درمان سرطان پروستات تقریباً مشابه اثرات جانبی سایر روش‌های متداول برای این نوع بیماری (همانند جراحی و رادیوتراپی) می‌باشد.



استفاده از روش HIFU در دنیا اخیراً متداول گردیده و مرحله نوزادی خود را طی می کند فلذا مدارک و شواهد در مورد سودمندی بلندمدت این روش هنوز کامل نمی باشد. اگر چه به نظر می رسد استفاده ترکیبی از HIFU و سایر روش ها همانند شیمی درمانی و یا رادیوتراپی برای رسیدن به سطح مطلوب از درمان ضروری باشد اما نحوه و چگونگی ترکیب این روش ها و نیز پروتکل تراپی آن مشخص نمی باشد. تعداد زیادی از بیماران دارای توده بدخیم سفت در کشور چین با استفاده از این روش تحت درمان قرار گرفته اند که این تجربه های کلینیکی ایمنی، کارایی و امکان پذیری استفاده از این روش را نشان می دهند.

درمان با هایفو چندین فایده واضح در مقایسه با سوزاندن (Ablation) حرارتی مثل کرایوتراپی، لیزر ابلیشن، انعقاد با میکروویو و ابلیشن با امواج رادیو رادیو فرکانسی¹ دارد. هایفو یک روش غیر تهاجمی و غیر یون زا است که به این خاطر می شود بر طبق نیاز مکرراً استفاده شود بدون آنکه هیچ اثر تجمعی طولانی مدت داشته باشد. آن دمای بافت را در یک ناحیه به بالای ۶۰ تا ۱۰۰ درجه سلسیوس در عرض چند ثانیه می رساند، که برای انعقاد حرارتی کافی است در ضمنی که اثرات جریان خون را به حداقل می رساند. انرژی می تواند بطور دقیق روی بافت هایی با حجم کوچکتر از ۲ میلی متر بدون تخریب بافت های حدفاصل ممرکز شود.

بنابر این محدودیت بالقوه برای استفاده از هایفو هنوز وجود ندارد. اخیراً هایفو تحت بیهوشی بکاربرده شده است که برای بعضی بیماران با شرایط بد می تواند خطرناک باشد. نتیجه بد دیگر، زمان طولانی مدت درمان است. اما با توسعه تکنیک های هایفو زمان بطور مؤثری کاهش می یابد تا بطور قابل توجهی راضی کننده باشد. در بعضی موارد بیماران از در ناحیه ای بعد از هایفو تراپی شاکی هستند، اگر چه خیلی عمومی نیست. بالاخره نظر به محدودیت های اولتراسوند با بافت های انسانی مثل ریه و استخوان هایفو از نظر بالینی در این بافتها نمی تواند بکار برده شود (5).

ایمنی بالینی هایفو - در تومورهای کبد:

در بررسی Chen w و همکارانش (22) در سال ۲۰۰۲ که با هدف نشان دادن کاربرد هایفو برای درمان تومورهای توپیر با حدود ۳۰ انجام شده بود. بیماران از نظر علایم حیاتی، عمل ارگانهای مهم و همچنین بررسی توسط CT، MRI و Angigraphy و SPECT و بیوپسی و نیز عوارض و متاستاز تحت بررسی قرار گرفتند. نتایج بدست آمده نشان داد که علایم حیاتی بعد از درمان با هایفو ثابت می ماند و عمل



ارگان‌هایی چون قلب، ریه، کلیه، کبد و کلیه نرمال بوده است. Digital Subtraction (DSA) Angiography) عدم آسیب عروق بزرگ و کوچک را نشان داد. ۳ مورد عود دیده شد که ۲ مورد مجدداً تحت هایفو قرار گرفتند. متاستاز در ۵ بیمار و آسیب اعصاب محیطی در ۲ بیمار و یک مورد زخم پوستی مشاهده شد. نتیجه گرفته شد که هایفو مؤثر و ایمن در درمان بیماران با تومر بدخیم توپر است.

در بررسی Ro illing و همکارانش (23) در سال ۲۰۰۵ جهت نشان دادن کارایی و ایمنی هایفو (JC 200) در درمان کلیه و کبد در جمعیت غربی با ۳۰ بیمار که در ۴ دسته بکار بردند. حدود ۱۲ روز بعد از درمان با هایفو با MRI ارزیابی بعمل آمد و سپس به دو گروه تقسیم شدند که یک عده بوسیله رادیولوژی و یک عده با بیوپسی پیگیری شدند. عوارض در مقایسه با روش‌های مهاجم کمتر بوده است. که غیر مهاجم بودن و عدم افزایش خطر متاستاز و ایمنی کمتر در مقایسه با جراحی و همچنین درد ناحیه و ادم و سوختگی پوست را مشاهده نمودند که در جمع بندی نیاز به مطالعات بیشتر را اشاره نمودند.

در بررسی Li Cx و همکارانش (24) در سال ۲۰۰۴ که جهت آنالیز کاربرد و اثرات بالینی هایفو در کانسر کبد با ۱۰۰ بیمار انجام شده بود. ارزیابی کارایی براساس بررسی علائم بالینی، تست‌های کبدی، AFP، MRI یا CT scan قبل و بعد از عمل جراحی بوده است. آنها مؤثر بودن هایفو در کانسر کبد را نتیجه گرفته و آن را بعنوان یک روش غیر تهاجمی پیشنهاد کردند. اما به ایمنی آن اشاره‌ای نداشتند.

در گزارش آژانس CATALAN (CAHTA) (25) در سال ۲۰۰۸ در خصوص کاربرد هایفو در درمان کانسر کبد بیان شده است که هایفو با وجود در ابتدای مسیر بودن یک آلت‌رناتیو در درمان آن به‌نظر می‌رسد. یک بقا بیشتر در افراد درمان شده با این روش نسبت به در مان نشده با آن در گزارشات منتشر شده دیده می‌شود، ولی به علت کمی مطالعات و نواقص طراحی ارزیابی صحیح هایفو را محدود می‌کند و کارایی و ایمنی و هزینه اثربخش بودن این روش با سایر روش‌های درمانی (اندکی مهاجم یا جراحی) قابل تصمیم گرفتن نیست.

در بررسی Lian Zhang و همکارانش (26) سال ۲۰۰۹ که با هدف ارزیابی کارایی هایفو در نکروز تبخیری بافت‌های هدف و تعیین چگونگی خطرناک بودن هایفو در عروق اصلی مجاور بافت مطالعه ای ترتیب داده بودند. بالای ۷ سال، ۳۹ بیمار با HCC در این مطالعه تحت کنترل واقع شدند و وید وناکاوای تحتانی IVC، شاخه اصلی وریدهای کبدی و ورید کبدی و شاخه‌های اصلی آن مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از ۲۳/۸ ماه فالوآپ هیچ آسیب رگی مشاهده نشد. در طی ۳-۲ روز (۹ بیمار)، درد خفیف ناحیه‌ای در ۲۳/۱٪ دیده شده که باضد درد خوراکی کنترل شد و بین آن ۹ بیمار ۵ بیمار سوختگی پوست داشتند که یکی تاول و بقیه قرمزی نشان دادند. (قسمت بحث مطالعه نشده) در نهایت بیان داشتند



که مطالعات کوتاه و بلند ایمنی و کارایی هایفو در درمان تومورهای کبد مجاور عروق بزرگ را نشان می‌دهد.

در بررسی Zhu, H و همکارانش (84) در سال ۲۰۰۸ که با هدف نقش دنده‌های کناری در درمان کانسر کبد با هایفو در کشور چین روی ۱۶ بیمار که هیچ روش آلترا ناتیبو برای درمان سرطان سلول‌های کبدی^۱ برای آنها مناسب نبود را انجام داده بودند که با کنار زدن دنده‌ها به طریق Invasive انجام و نتایج درمانی خوب و مطلوبی بدست آورده بودند اما به ایمنی کار اشاره نداشتند.

در بررسی Li, Y و همکارانش (27) که در سال ۲۰۰۷ جهت بررسی کارایی کوتاه مدت و بلند مدت هایفو درمانی برای کارسینوم پیشرفته کبد در بیمارانی که نمی‌توانستند جراحی HCC داشته باشند هایفو به‌علاوه درمان نگهدارنده (۱۵۱ نفر) یا درمان نگهدارنده تنها (۳۰ نفر) بر طبق تمایل شان مورد بررسی قرار گرفتند. کارایی کوتاه مدت شامل: توسعه اندازه تومر، کاهش در سطح آلفا فیتوپروئین سطح سرم و کارایی دراز مدت شامل: افزایش در میزان بقا سوردیوال، و افزایش کیفیت زندگی^۲. میزان کیفیت زندگی قبل از هایفو درمانی $5/9 \pm 67/7$ و در گروه کنترل QOL، $8/5 \pm 69/0$ (PL % و دو) بود که سه ماه بعد از هایفو $8 \pm 83/1$ بطور معنی داری بزرگتر بود. هیچ عارضه شدید بعد از هایفو مشاهده نشده بود و در نتیجه هایفو را یک روش ایمن و کارا معرفی نموده با میزان رضایت کوتاه و بلند مدت که کارایی برای بیماران با HCC پیشرفته مناسب است.

در بررسی Chuan-Xing Li و همکارانش (24) در سال ۲۰۰۴ در چین که جهت ارزیابی کارایی هایفو در کانسر کبد، با ۱۰۰ بیمار انجام شده بود در نتیجه‌گیری بیان شده که هایفو می‌تواند بطور مؤثری در درمان کانسر کبدی بکار برده و یک روش غیر تهاجمی خوب است.

در بررسی Jian-Jun Li و همکارانش (93) در سال ۲۰۰۷ در چین جهت بررسی عوارض هایفو در بیماران با تومورهای شکمی عود کننده و متاستاتیک از ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۴، ۱۷ بیمار با تومور شکمی عود کننده متاستاتیک را بررسی کردند، سونوگرافی همزمان و علائم حیاتی، کبدی، کلیه، سوختگی پوست، واکنش‌های ناحیه ای، اثرات سیستمیک قبل و بعد از هایفو بررسی شدند. MRI, CT نیز قبل و بعد انجام شد. تمام ۱۷ بیمار سوختگی پوست و درد داشتند و عارضه بعدی Neurapraxia معده یا روده با درجاتی متفاوت در همه بیماران بود. عوارض شدید در ۲ بیمار بود یکی آنفراکت شریانی مزانتریک فوقانی که



¹ -HCC

² - (QOL) Quality of Life

نکروز کل روده را باعث شد و در یکی سوراخ شدن انتهای ایلئوم دیده شد. نتیجه آنکه تعدادی عوارض با هایفو وجود دارد که نیاز به بررسی بیشتر است.

ایمنی هایفو - در تومورهای پروستات:

در بررسی Blana A و همکارانش (85) در سال ۲۰۰۴ در کشور آلمان جهت مقایسه کارایی هایفو و مرگ و میر آن در درمان کانسر ناحیه‌ای پروستات با هایفو در طی ۵ سال تجربه، حدود ۱۴۶ بیمار با Stage T1-T3 N0M0 را تحت مطالعه قرار دادند. میانگین پیگیری^۱ ۲۲ ماه بود و شامل کنترل PSA بیوپسی Sextant^۲ بود. یک مورد فیستول رکتواورترال بعد از نوبت دوم هایفو دیده شد که سابقه عمل کوله ستومی نصف و فیستول مکرر داشتند. ۱۲٪ از کل بیماران به عمل ترانس اورتال به علت انسداد بعد از هایفو کاندید شدند. کیفیت زندگی و علایم اصلی پروستات بعد و قبل عمل فرقی نکرده بود. نتایج کارایی خوب و مرگ و میر خوب هایفو را نشان می‌دهد و قابل تکرار بودن عمل با هایفو و به نظر آلترناتیو ایمن برای افرادی که رادیکال سرجری را تحمل نکنند خوب است.

NHS در یک گزارش (69) در سال ۲۰۰۵ جهت بررسی کارایی و ایمنی هایفو در کانسر پروستات بیان داشت که مدارک اخیر در خصوص ایمنی و کارایی هایفو که بتوسط اندازه گیری سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات PSA و یافته‌های بیوپسی، در استفاده این روش برای درمان کانسر پروستات به نظر کافی می‌رسند. در خصوص ایمنی هایفو اینکه عارضه عفونت ادراری و بی اختیاری ادرای ناشی از استرس شایع‌ترین عارضه بود. که بین ۲۸-۴٪ و ۲۳-۸٪ در دو مطالعه بیان شده است. فیستول رکتواورترال در ۰.۷ و ۳٪ بیماران گزارش شده است. مشکل ضعف جنسی^۳ بین ۲۴ و ۱۰۰٪ گزارش کرده‌اند. متخصص‌ها بی اختیاری ادرای، فیستول رکتوآنال، سوراخ شدن روده و مشکل جنسی را از عوارض هایفو شمرند ولی نهایتاً هایفو از آلترناتیوهای رادیکال درمانی کانسر پروستات ایمن‌تر به نظر می‌رسد.

در بررسی C. Obyn و همکارانش (86) در سال ۲۰۰۹ در بلژیک که جهت بررسی کاربرد، ایمنی و کارایی هایفو در کانسر پروستات انجام شد. ۷۳۰ بیمار از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۸ در ۴ بیمارستان درمان شده بودند. یک سیستماتیک ریویو انجام شد. عوارض درمان اولیه شامل مشکلات نعوذ ۳.۵ تا ۹٪، عفونت ادراری ۰.۴ تا ۴۷ درصد، تنگی مسیر ادراری ۱٪ تا ۱۹٪، بی اختیاری ادراری ۵.۷٪ تا ۱۶٪ دیده شد.

¹ - follow up

² - sextant biopsy(Urology A series of 6 biopsies from the right and left upper, middle and lower lobes of the prostate, which ↑ diagnostic yield, and likelihood of detecting prostate CA)

³ - Impotence



چون مطالعات مقایسه‌ای انجام نشده لذا نتیجه‌گیری نهایی در خصوص عوارض نمی‌توان داشت و نیاز به بررسی بیشتر برای تصمیم در خصوص ایمنی هایفو لازم است.

J Wheelahan و همکارانش (87) در سال ۲۰۰۰ (HTA) زیر نظر موسسه Asernips استرالیا یک سیستماتیک ری ویو روی تکنیک‌های اندکی مهاجم برای رفع انسداد خروجی ادرار براساس بررسی کارایی و ایمنی در مقایسه با استاندارد طلایی TURP انجام دادند که در نتیجه بررسی به اینکه در حال حاضر ایمنی و کارایی هایفو (HIFU)، قابل بررسی نیست و RCT بیشتر توصیه نمودند

Scott N A, و همکارانش (88) در سال ۲۰۰۲ (HTA) یک سیستماتیک ری ویو روی تکنیک‌های اندکی مهاجم برای رفع انسداد خروجی ادرار براساس بررسی کارایی و ایمنی در مقایسه با استاندارد طلایی TURP¹ انجام گرفت که: الف- پروستاتکتومی بالیزر، تبخیر پروستات با لیزر مرئی (VLAP)، ایمنی و کارایی در حال حاضر به علت مدارک ناکافی یا با کیفیت پایین قابل تعیین نیست. یک مطالعه RCT مناسب برای بررسی ایمنی و کارایی توصیه نمود. ب- ماکروویوتراپی ترانس اورترال (TUMT)، در حال حاضر ایمنی و کارایی قابل استخراج نیست و برای بررسی ایمنی و کارایی یک RCT توصیه می‌شود. ج- الکتروویوریشن ترانس اورترال (TUVF)، ایمنی و کارایی آن تأیید شده و روش جراحی قابل توصیه است. د- تبخیر سوزنی ترانس اورترال (TUNT)، در حال حاضر ایمنی و کارایی آن قابل استخراج نبوده و توصیه به بررسی بیشتر نمودند. ه- هایفو (HIFU)، در حال حاضر ایمنی و کارایی قابل بررسی نیست و RCT بیشتر توصیه نمودند.

در گزارش (89) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health در سال ۲۰۰۹ در کانادا، هایفو را یک روش کمتر مهاجم در کانسر پروستات خوانده است. HIFU یک آلترناتیو برای رادیکال پروستاتکتومی و رادپاسیون با امید به زندگی Life Expectancy مورد انتظار ۵ ساله است. فواید شامل میزان کم عوارض، توانایی تکرار عمل، استفاده از روش‌های دیگر در صورت لزوم و استفاده بعنوان روش اولیه یا همراه است. در سال ۲۰۰۶ حدود ۲۰۷۰۰ نفر کانادایی با کانسر پروستات تشخیص داده شد و ۴۲۰۰ نفر از این بیماری می‌میرند. در کانادا به دو دستگاه آلباتروم در سال ۲۰۰۳ و سونابلیت در سال ۲۰۰۵ مجوز داده شده است.

موسسه Asernips استرالیا (94) در سال ۲۰۰۶ روی بیماران با کانسر پروستات توسط Sonablate 500 system عمل هایفو تراپی انجام دادند و بعد از بررسی نتایج با radical prostatectomy نتایج خوب با



ایمنی مناسبی بدست آمد اما برای اینکه در ابتدای مسیر استفاده از این فن آوری هستیم ۱۲ ماه فالوآپ را توصیه نمودند.

ایمنی بالینی هایفو - در تومورهای سینه:

در بررسی Wu F, و همکارانش (51) در سال ۲۰۰۳ در چین با هدف بررسی ایمنی و کارایی هایفو در کانسر سینه لوکالیزه یک RCT طراحی شد. ۴۸ خانم با بیوپسی ثابت شده تومور سینه T1-2 N0-2 M0 به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که یک گروه کاستکتومی رادیکال و یک گروه تحت هایفو درمان شدند. نتایج هیچ عارضه شدیدی در هایفو نشان نداد و سلول‌ها توانایی برای تقسیم شدن، تهاجم و متاستاز را از دست دادند. نتیجه گرفته شد که هایفو می‌تواند مؤثر ایمن و قابل امکان در کانسر لوکالیزه سینه باشد.

در بررسی Foley J, و همکارانش (90) در سال ۲۰۱۰ در کشور امریکا ضمن شرح عوارض و ایمنی هایفو، فواید حباب‌ها در جلوگیری از عوارض هایفو توسط حباب‌ها را توضیح داده است. تشکیل زخم هایفو در پروسه حباب ممکن است چند فایده داشته باشد: الف- زخم‌ها ی بزرگ می‌توانند طی یک درمان سریع اتفاق بیفتند. ب- این نسخه‌ها به صورت نواحی هیپراکوتیک ریه می‌شوند در طی دو ماه و مانیتور کردن بالاخره تشکیل حباب ممکنه بافت را محافظت کند.

ایمنی بالینی هایفو - در تومورهای مثانه:

در خصوص ایمنی هایفو اینکه عارضه عفونت ادراری و بی اختیاری ادرای ناشی از استرس شایع‌ترین عارضه بود. که بین ۲۸-۴٪ و ۲۳-۸٪ در دو مطالعه بیان شده است. فیستول رکتواورترال در ۰.۷ و ۳٪ بیماران گزارش شده است. مشکل ضعف جنسی بین ۲۴ و ۱۰۰٪ گزارش کرده‌اند. متخصص‌ها بی اختیاری ادرای، فیستول رکتوآنال، سوراخ شدن روده و مشکل جنسی را از عوارض هایفو شمردند ولی نهایتاً هایفو از آلترناتیوهای رادیکال درمانی کانسر پروستات ایمن‌تر به نظر می‌رسد.

ایمنی بالینی هایفو - در هموستاز:

در گزارش NICE (69) در سال 2005 در مورد هایفو و فیبریلاسیون دهلیزی بعنوان یک جراحی وابسته به سایر جراحی‌ها که با یک مرور جهت کمک به اعضای کمیته مشاوره روش‌های مداخله Interventional Procedures Advisory Committee (IPAC) در ایجاد توصیه در خصوص ایمنی و کارایی روش‌های مداخله انجام گردیده است. هایفو در فیبریلاسیون دهلیزی می‌تواند در بای پس کرونری



با بدون آن انجام گیرد. در حال حاضر یک دستگاه برای این کار ساخته شده است. مزیت هایفو راحت و سریع بودن نسبت به عمل Cox Maze و عدم آسیب بر نواحی و عروق است. که بدون نیاز به جراحی باز قلب قابل انجام است. یافته‌های ایمنی روی یک case series استوار بود. عوارض سریع و دیر هنگام گزارش شد که ارتباطی به دستگاه یا روش کار نداشتند. از عوارض اولیه خون ریزی در ۵.۸٪ و بلوک کامل قلبی در ۴٪ و بد کار کردن سینوس در ۱٪ دیده شدند. عوارض دیر هنگام شامل بد کار کردن سینوس که نیاز به Pacemaker دائمی داشت در ۲.۹٪ و اختلالات سیستم تنفسی در ۱٪ و تامپوناد قلبی در ۱٪ دیده شد. مورتالیتی بعد از ۶ ماه پیگیری ۵.۸٪ بود، که ۳.۸٪ مرگ زودرس و ۱.۹٪ مرگ دیر رس بودند. که نهایتاً مشخص نبودن ایمنی را بیان نمودند.

در خصوص ایمنی و کارایی و میزان کارکرد هایفو در فیبریلاسیون بطنی اطمینان نیست. پزشکانی که بخواهند این شیوه را بکار برند باید کلینیکال گاورننس را مد نظر قرار داده و بیمار را با یک نوشته کتبی از آن مطلع نموده باشند. برای این عمل باید تیم کامل و آموزش دیده بکار برده و افراد باید تخصص لازم را دیده باشند. انجام مجدد مطالعه با مدارک بیشتر لازم است (69).

ایمنی بالینی هایفو - در تومورهای پانکراس:

در بررسی Ge X-G₂ و همکارانش (70) برای بررسی اثر هایفو در سال ۲۰۰۶ در چین برای بررسی اثر هایفو و ایمنی ترکیب هایفو و Xiao Ji Zhi Tong San در درمان کارسینوم پانکراس ۶۱ بیمار بر دو گروه تقسیم نمودند. ۳۱ بیمار ۱۲-۳ بار (میانگین ۶ بار) هایفو دریافت کردند در ضمنی که Xiao Ji Zhi Tong San مداوم داشتند و ۳۰ بیمار تنها شیمی درمانی دریافت کردند. عوارضی چون سوختگی پوست، پرولیفراسیون، فیستول پانکراس و خونریزی دیده نشد. نتیجه که ترکیب هایفو و Xiao Ji Zhi Tong San در درمان تومور پانکراس می‌تواند پیشرفت تومور را کنترل و کیفیت زندگی را بهبود بخشد و بقا را افزایش داده و سطح CA199 و CEA را بکاهد اما به ایمنی اشاره‌ای نداشتند.

ایمنی بالینی هایفو - در تومورهای رحم:

در بررسی Suzanne D و همکارانش (91) در سال ۲۰۱۰ در امریکا که با هدف ارزیابی میزان تبخیر و چروکیدگی لیومیوم توسط هایفو تحت هدایت MRI و براساس کارآزمایی تجاری FDA این مطالعه با ۱۴۷ لیومیوم در ۸۰ بیمار انجام شد. جمع‌بندی بررسی اینکه کوچک شدگی بیشتر قابل امکان پذیر است ولی به ایمنی اشاره‌ای نداشته است.



در بررسی Zhang L و همکارانش (92) در سال ۲۰۱۰ جهت ارزیابی مناسب بودن تبخیر فیبروئید رحمی در بیماران با قرار گیری پیشین روده به رحم روی ۲۱ بیمار با ۲۳ فیبروئید رحمی انجام شده بود. نتیجه آنکه در این بیماران هایفو درمان ایمن و مناسبی است.

جمع بندی ایمنی هایفو - در کاربردهای بالینی

در بیشتر بررسی‌های انجام شده کاربرد هایفو را در کانسر کبد و تومرهای توپر مؤثر و ایمن دانسته و چون عوارض در مقایسه با روش‌های مهاجم کمتر بوده است غیر مهاجم بودن و عدم افزایش خطر متاستاز از مزیت‌های آن بر شمرده شده است. اما درد ناحیه و ادم و سوختگی پوست دیده شده در جمع بندی تعدادی از برریب‌ها نیاز به مطالعات بیشتر را اشاره نموده‌اند. درد خفیف ناحیه‌ای در ۲۳/۱٪ دیده شده است. در نهایت مطالعات کوتاه و بلند ایمنی و کارایی هایفو در درمان تومورهای کبد مجاور عروق بزرگ را نشان می‌دهد. عوارض شدید در در تعداد بسیار اندک از بیماران بود، آنفراکت شریانی مزانتریک فوقانی که نکروز کل روده را باعث شد و در یکی سوراخ شدن انتهای ایلئوم دیده شد. نتیجه آنکه تعدادی عوارض با هایفو وجود دارد که نیاز به بررسی بیشتر است.

عارضه عفونت ادراری و بی اختیاری ادراری ناشی از استرس شایع‌ترین عارضه بود. که بین ۲۸-۴٪ و ۲۳-۸٪ در دو مطالعه بیان شده است. فیستول رکتواورترال در ۰.۷ و ۳٪ بیماران گزارش شده است. مشکل Impotence بین ۲۴ و ۱۰۰٪ گزارش کرده‌اند. متخصص‌ها بی‌اختیاری ادراری، فیستول رکتوآنال، سوراخ شدن روده و مشکل جنسی را از عوارض هایفو شمرند ولی نهایتاً هایفو از آلترناتیوهای رادیکال درمانی کانسر پروستات ایمن‌تر به نظر می‌رسد. قابل تکرار بودن عمل با هایفو به نظر آلترناتیو ایمن برای افرادی که رادیکال سرجری را تحمل نکنند خوب است. چون مطالعات مقایسه‌ای انجام نشده لذا نتیجه‌گیری نهایی در خصوص عوارض نمی‌توان داشت و نیاز به بررسی بیشتر برای تصمیم در خصوص ایمنی هایفو لازم است. در کانادا، هایفو را یک روش کمتر مهاجم در کانسر پروستات خوانده است و فواید شامل میزان کم عوارض، توانایی تکرار عمل، استفاده از روش‌های دیگر در صورت لزوم و استفاده بعنوان روش اولیه یا همراه است.

در کانسر سینه هیچ عارضه شدیدی در هایفو نشان نداد و سلول‌ها توانایی برای تقسیم شدن، مهاجم و متاستاز را از دست دادند. نتیجه آنکه هایفو می‌تواند مؤثر ایمن و قابل امکان در کانسر لوکالیزه سینه باشد.

در سیستم هموستاز یافته‌های ایمنی روی یک case series استوار بود. از عوارض اولیه خون ریزی در ۵.۸٪ و بلوک کامل قلبی در ۴٪ و بد کار کردن سینوس در ۱٪ دیده شدند. مورتالیتی بعد از ۶ ماه پیگیری



۵.۸٪ بود، که ۳.۸٪ مرگ زودرس و ۱.۹٪ مرگ دیر رس بودند. که نهایتاً مشخص نبودن ایمنی را بیان نمودند.

در خصوص ایمنی هایفو در پانکراس با آنکه عوارضی چون سوختگی پوست، پرولیفراسیون، فیستول پانکراس و خونریزی دیده نشد اما به ایمنی نیز کمتر اشاره شده است.

در کانسر رحم ب لیومیوم و فیبروئید رحم ررسی‌ها ایمن و مناسب بودن آن را اشاره کرده‌اند. و بیان داشته‌اند که در این بیماری‌ها هایفو درمان ایمن و جایگزین مناسبی است.



شواهد اثربخشی بالینی:

جهت بررسی کارایی تصویربرداری‌های سه بعدی برای ارزیابی ablation هم به شکل تصویر برداری آناتومیکی (CT و MRI و سونوگرافی، آنژیوگرافی دیجیتالی DSA و...) و هم بشکل تصویر برداری فیزیولوژیکی (SPECT و PET) می‌توانند برای Follow up تغییرات بعد از ablation بکار روند. این موارد هم برای سائز و هم برای بررسی عروق ناحیه تومر بکار می‌روند.

در طی درمان چند تغییر کوچک آناتومیکی در بافت درمان شده به عنوان نتیجه عملیات درمانی و پاسخ میزبان به تبخیر دمایی مثل ادم دیده می‌شود.

برخلاف رادیوتراپی و شیمی درمانی، در روش HIFU هیچگونه محدودیتی از نظر نوع بافت و ... وجود نداشته و از این روش می‌توان برای اغلب انواع تومورها استفاده کرد. البته محدودیت‌هایی نیز برای روش HIFU وجود دارد مثلاً اولتراسوند نمی‌تواند در اندام‌هایی که در داخل آنها هوا وجود دارد (همانند ریه و روده) نفوذ نماید فلذا HIFU برای درمان تومورهای موجود در اینگونه اندامها مناسب نمی‌باشد.

برای درمان با روش HIFU معمولاً زمان زیادی نیاز است مثلاً برای درمان یک تومور سطحی به قطر ۳ سانتیمتر در سینه کمتر از ۱ ساعت و برای درمان توموری به قطر ۱۰ سانتیمتر در کبد بیش از ۶ ساعت زمان لازم است. به همین دلیل برای بی حرکت نمودن بیمار باید از بی حسی موضعی یا بیهوشی استفاده نمود (1).

استفاده از روش HIFU در دنیا اخیراً متداول گردیده و مرحله نوزادی خود را طی می‌کند فلذا مدارک و شواهد در مورد سودمندی بلند مدت این روش هنوز کامل نمی‌باشد. اگر چه به نظر می‌رسد استفاده ترکیبی از HIFU و سایر روش‌ها همانند شیمی درمانی و یا رادیوتراپی برای رسیدن به سطح مطلوب از درمان ضروری باشد اما نحوه و چگونگی ترکیب این روش‌ها و نیز پروتکل‌تراپی آن مشخص نمی‌باشد. تعداد زیادی از بیماران دارای solid malignancy در کشور چین با استفاده از این روش تحت درمان قرار گرفته‌اند که این تجربه‌های کلینیکی ایمنی، کارایی و امکان‌پذیری استفاده از این روش را نشان می‌دهند.

اثربخشی هایفو - در تومورهای کبد:

Chen w. و همکارانش (22) در سال ۲۰۰۲ با هدف نشان دادن کاربرد هایفو برای درمان تومورهای توپر با حدود ۳۰ بیمار که از جراحی امتناع ورزیده و یا مقاوم به شیمی درمانی بودند تحت درمان با هایفو قرار



دادند. بیماران از نظر علائم حیاتی، عمل ارگان‌های مهم و همچنین بررسی توسط MRI، CT و Angiography و SPECT و بیوپسی و نیز عوارض و متاستاز تحت بررسی قرار گرفتند. نتایج بدست آمده نشان داد که علائم حیاتی بعد از درمان با هایفو ثابت می‌مانند و عمل ارگان‌هایی چون قلب، ریه، کلیه، کبد و کلیه نرمال بوده است. DSA (Digital Subtraction Angiography) عدم آسیب عروق بزرگ و کوچک را نشان داد. بعد از یک فالوآپ ۱۰ تا ۳۸ ماهه (۲۳/۱ ماهه) روی ۲۶ بیمار (۸۷٪ بیماران) همگی زنده بوده و حجم تومور عمل شده در ۱۰ بیمار کاملاً پسرقت نموده بود. چروکیدگی در حجم تومور در ۱۳ مورد (۵۰٪ بیماران) دیده شد. ۳ مورد عود دیده شد که ۲ مورد مجدداً تحت هایفو قرار گرفتند. متاستاز در ۵ بیمار و آسیب اعصاب محیطی در ۲ بیمار و یک مورد زخم پوستی مشاهده شد. نتیجه گرفته شد که هایفو مؤثر و ایمن در درمان بیماران با تومور بدخیم توپر است.

Ro illing و همکارانش (23) در سال ۲۰۰۵ جهت نشان دادن کارایی و ایمنی هایفو (JC 200) در درمان کلیه و کبد در جمعیت غربی با ۳۰ بیمار در ۴ دسته بکار بردند. حدود ۱۲ روز بعد از درمان با هایفو با MRI ارزیابی بعمل آمد و سپس به دو گروه تقسیم شدند که یک عده بوسیله رادیولوژی و یک عده با بیوپسی پیگیری شدند. هایفو در ۲۵ بیمار از ۲۷ بیمار قابل پیگیری نتیجه بخش بود. تبخیر در تومرهای کبد بهتر از تومرهای کلیه (۱۰۰٪ در مقابل ۶۷٪) انجام شد. عوارض در مقایسه با روش‌های مهاجم کمتر بوده است. موارد زیر در خصوص فواید و محدودیت هایفو در این مطالعه بدست آمد که شامل:

فواید هایفو:

- غیر مهاجم
- ایمنی کمتر از جراحی
- تصویر برداری همزمان ارزیابی با چند عمل را می‌دهد
- هیچ خطری برای افزایش متاستاز نیست
- پتانسیل بالقوه تطابق با آن
- درمان بالقوه (پتانسیل)
- قابل تکرار بوده
- منابع کلی



محدودیت هایفو:

- احتیاج به بیهوشی عمومی
- زمان طولانی لازم برای تبخیر
- محل تومور برای تحت تاثیر واقع شده برای درمان
- درد ناحیه ، ادم و سوختگی پوست، تب

Li Cx و همکارانش (24) در سال ۲۰۰۴ جهت آنالیز کاربرد و اثرات بالینی هایفو در کانسر کبد مطالعه‌ای با ۱۰۰ بیمار که تحت بیهوشی با هایفو درمان شده ترتیب دادند. ارزیابی کارایی براساس بررسی علائم بالینی، تست‌های کبدی، AFP، MRI یا CT scan قبل و بعد از عمل جراحی بوده است. علائم بالینی بعد از عمل در ۸۷٪ بهتر شده بود. آسیب در ۶ بیمار ناپدید شده بود. آنزیم‌های کبدی کاهش و به حد نرمال (در ۸۳٪ بیماران) رسیده بود. AFP در ۶۵٪ بیماران به پائین‌تر از ۵۰ رسیده بود. MRI و CT scan نکرده انعقادی و کاهش مصرف خون و یا ناپدید شدن تومور در ناحیه را نشان دادند. آنها مؤثر بودن هایفو در کانسر کبد را نتیجه گرفته و آن را بعنوان یک روش غیر تهاجمی پیشنهاد کردند.

آژانس CATALAN (CAHTA) در یک گزارش (25) در سال ۲۰۰۸ در خصوص کاربرد هایفو در درمان کانسر کبد بیان می‌کند که هایفو با وجود در ابتدای مسیر بودن یک آلتر ناتو در درمان آن به‌نظر می‌رسد. یک بقا بیشتر در افراد درمان شده با این روش نسبت به در مان نشده با آن در گزارشات منتشر شده دیده می‌شود، علاوه بر آن کاهش اندازه تومور و کاهش سطح آلفا فیتو پروتئین در مقایسه با سطح پایه دیده شده است. با وجود تحمل درمان با هایفو توسط بیماران، به علت کمی مطالعات و نواقص طراحی ارزیابی صحیح هایفو را محدود می‌کند و کارایی و ایمنی و هزینه اثربخش بودن این روش با سایر روش‌های درمانی (اندکی مهاجم یا جراحی) قابل تصمیم گرفتن نیست. این موارد در گزارش دیگری در سال ۲۰۰۹ این آژانس نیز آورده شده است.

Lian Zhang و همکارانش (26) سال ۲۰۰۹ با هدف ارزیابی کارایی هایفو در نکرور تبخیری بافت‌های هدف و تعیین چگونگی خطرناک بودن هایفو در عروق اصلی مجاور بافت کبدی مطالعه‌ای ترتیب دادند. برای درمان کانسر کبد HCC، تبخیر با رادیوفرکوسنی با تزریق اتانول از طریق پوست، آمبولیزاسیون توسط عروق، کرایوتراپی، انعقاد با امواج ماکروویو و تومورتراپی با لیزر از طریق روده درمان‌های آلترناتو برای HCC هستند. بالای ۷ سال، ۳۹ بیمار با HCC در این مطالعه تحت کنترل واقع شدند و ورید و ناکاوای تحتانی IVC، شاخه اصلی وریدهای کبدی و ورید کبدی و شاخه‌های اصلی آن مورد بررسی قرار گرفتند. فاصله بین تومور و این وریدها کمتر از 1cm بود. برای ارزیابی پرفیوژن تومور و عروق اصلی



MRI استفاده شد. هایفو برای درمان ۳۹ بیمار با ۴۲ تومور با حدود $4/3 \pm 7/4$ (۲۲CM- ۱/۵) بکار برده شد. بیماران ۲۳ نفر مرد و ۱۶ زن بودند. میانگین سن بیماران ۵۳/۲ سال (۷۷- ۲۵) بود. ۳۷ بیمار یک زخم، یک بیمار ۲ و یک بیمار ۳ زخم داشت. از ۴۲ تومور ۲۵ عدد مجاور یک رگ و ۱۲ عدد مجاور ۲ رگ و ۲ عدد مجاور ۳ رگ و یکی مجاور ۴ رگ بزرگ بود. بعد از یک جلسه هایفو ۲۱ عدد از ۴۲ عدد کاملاً تبخیر شدند و بقیه بالای ۵۰٪ تبخیر شدند. بعد از ۲۳/۸ ماه فالوآپ هیچ آسیب رگی مشاهده نشد. مطالعات کوتاه و بلند ایمنی و کارایی هایفو در درمان تومور هی کبد مجاور عروق بزرگ نشان می دهد . در طی ۲-۳ روز (۹ بیمار)، درد خفیف ناحیه‌ای در ۲۳/۱٪ دیده شده که باضد درد خوراکی کنترل شد و بین آن ۹ بیمار ۵ بیمار سوختگی پوست داشتند که یکی تاول و بقیه قرمزی نشان دادند. در مواقعی که روش‌های دیگر خطرناک هستند هایفو بعنوان یک روش غیر تهاجمی می‌تواند بکار برده شود.

Zhu, H و همکارانش (84) در سال ۲۰۰۸ با هدف نقش دنده‌های کناری در درمان کانسر کبد با هایفو در کشور چین، مطالعه روی ۱۶ بیمار که هیچ روش آلترا ناتیو برای درمان HCC برای آنها مناسب نبود برای به دست آوردن نتیجه خوب با اخذ رضایت و به دست آوردن بهترین آکوستیک و نداشتن برگشت امواج و کاسته شدن انرژی آنها کنار زدن دنده به طریق اینویزیو انجام و نتایج درمانی خوب و مطلوبی بدست آمد.

Yu-Yuan Li, و همکارانش (27) در سال ۲۰۰۷ در چین جهت بررسی کارایی کوتاه مدت و دراز مدت هایفو بر روی کارسینوم کبد، ۱۵۱ بیمار با کارسینوم کبدی پیشرفته کبد هایفو به‌علاوه درمان نگهدارنده دریافت کرده و ۳۰ بیمار تنها درمان نگهدارنده طبق نظر خودشان دریافت کردند. کارایی کوتاه مدت شامل پیشرفت در پارامترهای تومور، کاهش در سطح فیتوپروتئین (AFP)، کاهش علائم و میزان جواب و کارایی دراز مدت شامل افزایش در میزان بقا و توسعه کیفیت زندگی QOL تحت بررسی قرار گرفت. پارامترهای اندازه تومور، AFP سرم و درجه علائم در گروه هایفو نسبت به گروه کنترل توسعه یافتند ($P < 0.05$). در گروه هایفو یک جواب کامل و قسمتی Partial بدست آمد در ۲۸/۵٪ ($n=43$) و ۶۰/۳٪ ($n=43$) مورد، در حالیکه در گروه کنترل صفر درصد و ۱۶٪ ($n=5$) میزان جواب کلی ۸۸/۸٪ بوده که بطور معنی دار بزرگتر بود در گروه هایفو (در گروه شاهد ۱۶٪) که ($p < 0.01$) داشت. علاوه بر این میزان بقا ۱-۲ ساله ۵۰٪ و ۳۰/۹٪ بزرگتر بود در مقایسه با گروه کنترل ۳/۴٪ و صفر درصد که ($p < 0.01$) در هر دو بود. میزان QOL حدود ۸۳/۱ درسه ماه بعد از هایفو بود که به‌طور معنی داری بزرگتر در گروه قبل هایفو (۶۶/۷) و میزان بعد از سه ماه درمان (۸۵+/-۶۹) در گروه کنترل ($P < 0.05$). هیچ عارضه پیچیده در طی هایفو اتفاق نیفتاد. نتیجه اینکه هایفو یک روش تبخیر درمانی مؤثر و ایمن با رضایت مندی کوتاه و بلند مدت برای بیماران با HCC پیشرفته است.



Chuan-Xing Li و همکارانش (24) در سال ۲۰۰۴ چین جهت ارزیابی کارایی هایفو در کانسر کبد، ۱۰۰ بیمار را با هایفو درمان نمودند و کارایی با سنجش علائم کلینیکی، تست‌های کبدی، AFP، MRI یا CT قبل یا بعد درمان انجام گردید. علائم کلینیکی در ۸۶٪ (۷۱/۸۲) از بیماران، ناپدید شدن آسب در ۶ بیمار، ALT و AST در ۸۳٪ (۳۰/۳۶) و ۷۹٪ (۳۵/۳۸) بیماران به حد قبلی کاهش یافت. AFP در ۵۰٪ بیماران کاهش یافت و MRI و CT نکروز انعقادی و کاهش جریان خون و ناپدید شدن تومر در ناحیه دیده شد. نتیجه اینکه هایفو می‌تواند بطور مؤثری در درمان کانسر کبدی بکار برده و یک روش غیر تهاجمی خوب است.

اثر بخشی هایفو - در تومورهای پروستات:

Blana A. و همکارانش (85) در سال ۲۰۰۴ در کشور آلمان جهت مقایسه کارایی هایفو و مرگ و میر پروستات با هدف درمان کانسر ناحیه‌ای پروستات با هایفو در طی ۵ سال تجربه، حدود ۱۴۶ بیمار با Stage T1-T3 N0M0 ثابت شده با بیوپسی تحت درمان هایفو قرار داد. تمام بیماران PSA (آنتی ژن اختصاصی پروستات) 15ng/ml یا کمتر و Gleason Score هفت یا کمتر داشتند (کریتریای وارد شده به مطالعه). میانگین فالوآپ ۲۲ ماه بود و شامل کنترل PSA بیوپسی Sextant بود. میانه Median بعد از سه ماه درمان 0.07ng/ml و ۲۲ ماه بعد حدود 0.15ng/ml بود و ۸۷٪ از بیماران PSA پایین و کمتر از 1ng/ml داشتند و ۹۳٪ بیوپسی منفی داشتند. یک مورد فیستول رکتواورترال بعد از نوبت دوم هایفو دیده شد که سابقه عمل کوله ستومی نصف و فیستول مکرر داشتند. ۱۲٪ از کل بیماران به عمل ترانس اورتال به علت انسداد بعد از هایفو کاندید شدند. کیفیت زندگی و علایم اصلی پروستات بعد و قبل عمل فرقی نکرده بود. نتایج کارایی خوب و مرگ و میر خوب هایفو را نشان می‌دهد و قابل تکرار بودن عمل با هایفو و به نظر آلترناتیو برای افرادی که رادیکال سرجری را تحمل نکنند خوب است.

NHS در یک گزارش (69) در سال ۲۰۰۵ جهت بررسی کارایی و ایمنی هایفو در کانسر پروستات بیان داشت که مدارک اخیر در خصوص ایمنی و کارایی هایفو که بتوسط اندازه گیری سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات PSA که کاهش نشان داده و یافته‌های بیوپسی، در استفاده این روش برای درمان کانسر پروستات به نظر کافی می‌رسند. اثر هایفو برای کانسر پروستات روی کیفیت زندگی و سورویوال طولانی مدت نامشخص است. کلینیسین‌ها بنابراین بایستی آلترناتیوها و نامطمئن‌ها (نامشخص‌ها) را برای بیماران توضیح بدهند و آنها را با نام توصیه‌های موسسه NHS به کلینیسین‌ها توصیه کرده‌اند.



ترکیب نمودن اطلاعات مشکل بود چونکه از اطلاعات مشخص نبود که چه موقع این روش بکار برده شده و اینکه بعنوان درمان اول یا کمکی بوده و بایستی مطالعات بیشتر در خصوص نتایج بالینی، بقا طولانی مدت واندیکاسیون‌های درمان بعمل آید.

اندیکاسیون هایفو می‌تواند هم بعنوان درمان اولیه و هم درمان مکمل در کانسر پروستات بکار رود. نوع درمان بستگی به Stage سرطان دارد. درمان اولیه برای کانسر محدود لوکالیزه Watchful Waiting، رادیوتراپی و رادیکال پروستاتکتومی است. کانسر متاستاتیک پروستات معمولاً با هورمون درمانی معالجه می‌شود. درمان برای کانسر عود کننده پروستات بعد از رادیوتراپی پروستاتکتومی کامل یا قسمتی از آن، کرایوتراپی کمکی و براکیوتراپی است.

هایفو برای پروستات تحت بی حسی نخاعی یا بیهوشی انجام می‌شود. یک پروب اندروکتال شامل یک پروب که اسکتر اولتراسوند و اپلبکاتورها هایفو را دارست میباشد. با ارسال امواج اولتراسوند و جذب انرژی آن یک افزایش در دما تولید می‌شود که بافت را تخریب می‌کند. یک بالون خنک کننده پروب را برای حفاظت بافت موکوسی رکتوم از دمای بالا احاطه کرده است. یک سوند مثانه یا سوپراپوبیک بعد از عمل استفاده می‌شود. پروستاتکتومی ترانس اورترال ممکنه بلافاصله قبل از هایفو برای کاهش سایز و کاستن از تکه‌های نکروتیک بعمل آید.

کارایی هایفو طبق مدارک موجود نشان از سطح کم PSA و میزان بیوپسی است. بعضی مطالعات سوویرال آزاد را بیان کرده‌اند ولی کریتاریاها برای نشان دادن فرق می‌کند. یک سیستماتیک میزان منفی بیوپسی را در ۶۰٪ و ۸۰٪ بیان کرده است. سه مطالعه Case series میزان بیوپسی منفی را حدود ۸۷٪ در فالوآپ ۱۲ ماهه و ۹۳٪ در فالوآپ ۲۲ ماهه نشان داده است اما مطالعات طولانی مدت لازم است تا کارایی طولانی مدت آن و مرگ و میر آن نشان داده شود.

C. Obyn, و همکارانش (86) در سال ۲۰۰۹ در بلژیک جهت بررسی کاربرد، ایمنی، کارایی هایفو در کانسر پروستات مطالعه ای ترتیب دادند. چون درمان‌های استاندارد در کانسر پروستات عاری از عوارض نیستند (پروستاتکتومی و رادیوتراپی). لذا برای ارزیابی، مفید و ایمن بودن هایفو در پروستات این مطالعه طراحی شده است. به نظر می‌رسد هایفو یک آلت‌تراتیو در درمان اولیه برای تومورهای T1-2 N0-x M0-x پروستات باشد. مخصوصاً در بیماران با خطر کم و متوسط که برای جراحی مناسب نیستند و همچنین درمان کمکی برای عود ناحیه‌ای پروستات بعد از درمان اولیه باشد. در بلژیک ۷۳۰ بیمار از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۸ در ۴ بیمارستان درمان شده بودند. یک سیستماتیک ریویو انجام شد. عوارض درمان اولیه شامل مشکلات نعوذ ۳.۵ تا ۹٪، عفونت ادراری ۰.۴ تا ۴۷ درصد، تنگی مسیر ادراری ۱٪ تا ۱۹٪، بی اختیاری ادراری ۵.۷٪ تا ۱۶٪ دیده شد.



J Wheelahan و همکارانش (87) در سال ۲۰۰۰ (HTA) یک سیستماتیک ری ویو روی تکنیک‌های اندکی مهاجم برای رفع انسداد خروجی ادرار براساس بررسی کارایی و ایمنی در مقایسه با استاندارد طلایی TURP انجام دادند که:

الف- پروستاتکتومی با لیزر، تبخیر پروستات با لیزر مرئی (VLAP)، ایمنی و کارایی در حال حاضر به علت مدارک ناکافی یا با کیفیت پایین قابل تعیین نیست. یک مطالعه مناسب برای بررسی ایمنی و کارایی لازم است، انعقاد بین بافتی پروستات با لیزر باز قابل تعیین نیست و توصیه یک RCT شده است.

ب- ماکروویوتراپی ترانس اورترال (TUMT)، در حال حاضر ایمنی و کارایی قابل استخراج نیست و برای بررسی ایمنی و کارایی یک RCT توصیه می‌شود.

ج- الکترو و پوریشن ترانس اورترال (TUVP)، ایمنی و کارایی آن تأیید شده و روش جراحی قابل توصیه است.

د- تبخیر سوزنی ترانس اورترال (TUNT)، در حال حاضر ایمنی و کارایی آن قابل استخراج نبوده و توصیه به بررسی بیشتر می‌شود.

ه- هایفو (HIFU)، در حال حاضر ایمنی و کارایی قابل بررسی نیست و RCT بیشتر توصیه می‌شود.

Scott N A, و همکارانش (88) در سال ۲۰۰۰ (HTA) استرالیا جهت مقایسه کارایی و ایمنی روش‌های کمتر تهاجمی در کاستن انسداد خروجی ادرار مرور نظام مند توسط گروه سیستماتیک ریویو-Aspin-S طراحی شد. گروه مدارک را برای VLAP، ILC و LCV ناکافی دانسته و RCT برای ILC و مطالعه بیشتر را برای VLAP و LCV توصیه کرد. درارتباط با روش‌های غیر لیزری، TUVP مناسب‌تر از TURP مخصوصاً برای گروه‌های خاصی از بیماران میباشد. مدارک برای HIFU، TUMT و TUNA کافی نبوده و توصیه به RCT برای HIFU، TUMT و بررسی بیشتر برای TUNA شد.

گزارش (89) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health در سال ۲۰۰۹ در کانادا، هایفو را یک روش کمتر مهاجم در کانسر پروستات خوانده است. شرکت Maple Leaf Hifu Co، دستگاه Albathrom را ساخته، طبق بروشور شرکت به سه کلینیک خصوصی در کانادا کاربرد HIFU را توصیه کردند. تحت بیحسی عمومی یا بیهوشی یک پروب سیگنال هایفو را از طریق رکتوم به پروستات می‌فرستد. با سونوگرافی و MRI کنترل همزمان انجام نیز شد. یک تا سه ساعت طول میکشد و کاتر ادراری ۱۴-۷ روز را می‌طلبد. HIFU یک آلترناتیو برای رادیکال پروستاتکتومی و رادیاسیون با امید به زندگی Life Expectancy مورد انتظار ۵ ساله است. فواید شامل میزان کم عوارض، توانایی تکرار عمل، استفاده از روش‌های دیگر در صورت لزوم و استفاده بعنوان روش اولیه یا همراه است. در سال ۲۰۰۶



حدود ۲۰۷۰۰ نفر کانادایی با کانسر پروستات تشخیص داده شد و ۴۲۰۰ نفر از این بیماری می‌میرند. در کانادا به دو دستگاه آلباتروم در سال ۲۰۰۳ و سونابلیت در سال ۲۰۰۵ مجوز داده شده است.

اثر بخشی هایفو - در تومورهای سینه:

Wu F, و همکارانش (51) در سال ۲۰۰۳ در چین با هدف بررسی ایمنی و کارایی هایفو در کانسر سینه لوکالیزه یک RCT طراحی نمودند. ۴۸ خانم با بیوپسی ثابت شده تومور سینه T1-2 N0-2 M0 به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که یک گروه کاستکتومی رادیکال و یک گروه تحت هایفو درمان شدند. در فالوآپ کوتاه مدت، پاتولوژی و آزمایشات پاتولوژیک برای ارزیابی اثرات هایفو و عوارض انجام شد. نتایج هیچ عارضه شدیدی در هایفو نشان نداد و هیچ اثری از PCNA و MMP-9 و CD44v6 در آزمایشات استخراج نشد. سلول‌ها توانایی برای تقسیم شدن، تهاجم و متاستاز را از دست دادند. نتیجه گرفته شد که هایفو می‌تواند مؤثر ایمن و قابل امکان در کانسر لوکالیزه سینه باشد.

Foley J, و همکارانش (90) در سال ۲۰۱۰ در کشور آمریکا ضمن شرح عوارض و ایمنی هایفو، فواید حباب‌ها در جلوگیری از عوارض هایفو توسط حباب‌ها را داده است. تشکیل زخم هایفو در پروسه حباب ممکن است چند فایده داشته باشد.

اول، زخم‌ها ی بزرگ می‌توانند طی یک درمان سریع اتفاق بیفتند .

دوم: این نسخه‌ها به صورت نواحی هیپراکوتیک ریه می‌شوند در طی دو ماه و مانیتور کردن بالاخره تشکیل حباب ممکنه محافظت کند بافت را در درمان توسط معاینه .

ب۴- کارایی بالبنی هایفو - در هموستاز:

گزارش NICE (69) در سال ۲۰۰۵ در خصوص فیبریلاسیون دهلیزی و هایفو بعنوان یک جراحی وابسته به سایر جراحی‌ها جهت کمک به اعضای کمیته مشاوره روش‌های مداخله Interventional Procedures Advisory Committee (IPAC) در ایجاد توصیه در خصوص ایمنی و کارایی هایفو گردد. این مطالعه یک بررسی سریع و نظرات متخصص‌ها می‌باشد و یک ارزیابی توصیفی نمی‌باشد.

فیبریلاسیون دهلیزی ضربان سریع و نامنظم دو حفره بالای قلب است، که شکل شایع آریتمی قلب بوده و شایع در ۵٪ جمعیت است. با افزایش سن این موضوع بیشتر می‌شود. فیبریلاسیون دهلیزی ممکنه به نوع پاروکسیسمال، دائم یا مقاوم تقسیم بندی گردد. فیبریلاسیون دهلیزی پاروکسیسمال با اپیزودهای خود درمان شونده مشخص می‌شود. فیبریلاسیون دهلیزی پاروکسیسمال ممکنه به فیبریلاسیون مقاوم یا



دائم تبدیل گردد. بیماران با فیبریلاسیون ممکنه بدون علامت بوده یا ممکنه با علایمی چون تپش، سرگیجه، نبود نفس خود را نشان دهد. ممکنه خطر سکتة قلبی بعنوان نتیجه ایجاد لخته را افزایش دهد. درمان‌های غیر جراحی برای فیبریلاسیون دهلیزی شامل درمان دارویی برای کنترل ضربان قلب، ضد لخته‌ها برای پیشگیری از ایجاد لخته و الکتروشوک که همزمان با جراحی قلب انجام می‌شود. تمام روش‌ها با ایجاد یک بافت اسکار در مسیر Maze برای بلوک مسیره‌های انحرافی می‌باشند. متد آلترناتیو در ایجاد زخم در دهلیز رادیوفرکوتنسی، ماکروویو، کموتراپی، لیزر و اولتراسوند می‌باشد. هایفو در فیبریلاسیون دهلیزی می‌تواند در بای پس کرونری انجام گیرد. انجام تست‌های الکتروفیزیولوژی قبل از انجام هایفو جهت تعیین وضعیت سیگنال‌های غیر طبیعی لازم است. ultrasound device در خارج قلب در حال تپش قرار داده شده و و انرژی اولتراسوند متمرکز به موضع ارسال شده و تخریب بافت قلب در محل مورد نظر ایجاد می‌شود. در حال حاضر یک دستگاه برای این کار ساخته شده است. مزیت هایفو راحت و سریع بودن نسبت به عمل Cox Maze و عدم آسیب بر نواحی و عروق است. که بدون نیاز به جراحی باز قلب قابل انجام است.

کارایی ۸۵٪ در فالوآپ ۶ ماهه بوده که در ۸۰٪ بیماران با AF دائمی و ۱۰۰ بیماران بوده است. زمان عمل ۹/۴ دقیقه بود ایمنی خون ریزی در ۵/۸٪، بلوک کامل قلبی ۴٪، عدم انجام سینوس ۱٪ (که نیاز به بعمل آمد). عوارض طولانی شامل عدم کارایی گروه سینوس ۲/۹٪ تاخیری قلب ۱٪ حمله قلبی گذرا ۱٪ دیده شد. مورتالیتی در ۶ ماه فالوآپ ۵/۸٪ و مرگ زودرس ۳/۸٪ بوده است.

ب-۵- اثربخشی هایفو - در تومورهای پانکراس:

Ge X-G و همکارانش (70) برای بررسی اثر هایفو در سال ۲۰۰۶ در چین برای بررسی اثر هایفو و ایمنی ترکیب هایفو و Xiao Ji Zhi Tong San در درمان کارسینوم پانکراس ۶۱ بیمار بر دو گروه تقسیم شدند. ۳۱ بیمار ۱۲-۳ بار (میانگین ۶ بار) هایفو دریافت کردند در ضمنی که Xiao Ji Zhi Tong San مداوم داشتند و ۳۰ بیمار تنها شیمی درمانی دریافت کردند. در گروه مشاهده ۳ نمونه کاملاً بهبودی داشته ۹ نمونه قسمتی بهبودی داشته و ۳ نمونه تخریب در حد پیشرفته داشتند و میزان جواب ۳۸/۷٪ بود. در گروه کنترل ۱ نمونه کاملاً بهبودی داشته، ۶ نمونه اندکی بهبودی و ۱۴ نمونه تخریب در حد پیشرفته داشتند و میزان جواب ۲۳/۳٪ بود. جواب کلی هر دو گروه تفاوت کلی نداشتند ($p < 0.05$). میزان فواید ۶۷/۶٪ در گروه مشاهده و ۳۶/۷٪ در گروه کنترل بود. سطح CA199 و CEA در هر دو گروه کاسته شده بود. Variability در هر دو گروه قبل و بعد معنی دار بود ($P < 0.05$). میزان بقا در گروه مشاهده ۹۳/۵٪، ۷۷/۲٪، ۵۱/۶٪، ۲۸/۷٪ و ۳/۲٪ در ۳ ماه ۶ ماه و ۱ سال، ۲ سال و ۳ سال بود. تفاوت



معنی دار بقا را در سال ۱ و ۲ بین دو گروه مشاهده گردید. عوارضی چون سوختگی پوست، پرولیغراسیون، فیستول پانکراس و خونریزی دیده نشد. نتیجه که ترکیب هایفو و Xiao Ji Zhi Tong San در درمان تومور پانکراس می تواند پیشرفت تومور را کنترل و کیفیت زندگی را بهبود بخشد و بقا را افزایش داده و سطح CA199 و CEA را بکاهد.

ب ۶- اثربخشی هایفو - در تومورهای رحم:

Suzanne D و همکارانش (91) در سال ۲۰۱۰ در آمریکا با هدف ارزیابی میزان تبخیر و چروکیدگی لیومیوم توسط هایفو تحت هدایت MRI و براساس کارآزمایی تجاری FDA این مطالعه با ۱۴۷ لیومیوم در ۸۰ بیمار را انجام دادند. میانگین سن بیماران ۴۶ سال (سن ۳۴-۵۵)، میانگین فیبروئیدها ۱۷۵ سانتی مترمربع بود. قبل از درمان با MRI در سه جهت برای ارزیابی حجم لیومیوم هابکار رفت. بعد از عمل نیز دوباره با MRI بررسی شدند. بررسی مجدد در ۶ ماه بعد نیز انجام شد. ضمناً مطالعات کمی و کیفی نیز انجام شد. نتایج آن که حجم غیرپرفیوژ $25 \pm 55\%$ بلافاصله بعد از درمان بود و ۶ ماه بعد میانگین حجم به ۱۱۲ سانتی متر مکعب ($p < 0.0001$) با میانگین ۳۱٪ کاهش یافت. یک مدل رگراسیون خطی ارتباط قوی بین کوچک شدگی بعد درمان در ۶ ماه را نشان می داد. جمع بندی بررسی اینکه کوچک شدگی بیشتر قابل امکان پذیر است.

Zhang L و همکارانش (92) در سال ۲۰۱۰ جهت ارزیابی مناسب بودن تبخیر فیبروئید رحمی در بیماران با قرارگیری پیشین روده به رحم روی ۲۱ بیمار با ۲۳ فیبروئید رحمی انجام داد که عمل جراحی با هایفو و هدایت MRI که بلافاصله و سه ماه بعد از عمل توسط آن کنترل شد. نتیجه آنکه ۷۵٪ حجم فیبروئید درمان شد که کاهش آماری خوبی نشان می داد. سوختگی پوست در ۲ بیمار دیده شد. نتیجه آنکه در این بیماران هایفو درمان ایمن و مناسبی است.

جمع بندی اثربخشی بالینی - در انواع کاربردهای بالینی:

در اکثر مطالعات این بررسی هایفو مؤثر در درمان بیماران با تومر بدخیم توپر بیان شده است. حتی یک بررسی تومرهای کبد بهتر از تومرهای کلیه (۱۰۰٪ در مقابل ۶۷٪) به هایفو تراپی جواب داده است تصویر برداری همزمان ارزیابی این موضوع را ممکن ساخته است، قابل تکرار بودن انجام هایفو مؤثر بودن هایفو در کانسره های کبد را بیشتر میکند. تنها در چند مورد به علت کمی مطالعات و نواقص طراحی ارزیابی صحیح هایفو را محدود دانسته و کارایی این روش با سایر روش های درمانی (اندکی مهاجم یا جراحی) به



بررسی‌های بیشتر ملزم می‌داند. مطالعات کوتاه و بلند ایمنی و کارایی هایفو در درمان تومورهای کبد مجاور عروق بزرگ را نیز نشان می‌دهد.

در بیشتر بررسی‌ها کارایی هایفو را در کانسر پروستات با توجه به نتایج خوب و مرگ و میر آن مناسب ارزیابی نموده و استفاده از این روش برای درمان کانسر پروستات به نظر کافی می‌رسند به نظر می‌رسد هایفو یک آلت‌تاتیو در درمان اولیه برای تومورهای T1-2 N0-x M0-x پروستات باشد. مخصوصاً در بیماران با خطر کم و متوسط که برای جراحی مناسب نیستند و همچنین درمان کمکی برای عود ناحیه‌ای پروستات بعد از درمان اولیه باشد. HIFU یک آلت‌تاتیو برای رادیکال پروستاتکتومی و رادیاسیون با امید به زندگی Life Expectancy مورد انتظار ۵ ساله است و در اندک گزارش‌ها نیاز به بررسی‌ها و RCT بیشتر توصیه شده است.

نتیجه بررسی‌ها در استفاده از هایفو در کانسر لوکالیزه سینه مؤثر ایمن و قابل امکان آن را اشاره دارد و ایجاد زخم‌ها در طی یک درمان به صورت نواحی هیپراکوتیک دیده می‌شوند که در طی مانیتور کردن بهبود را نشان می‌دهند.

کاربرد هایفو در فیبریلاسیون دهلیزی بعنوان یک جراحی وابسته به سایر جراحی‌ها کارایی هایفو را ۸۵٪ در فالوآپ ۶ ماهه با یک زمان عمل ۹/۴ دقیقه نشان می‌دهد.

ترکیب هایفو و Xiao Ji Zhi Tong San در درمان تومور پانکراس می‌تواند پیشرفت تومور را کنترل و کیفیت زندگی را بهبود بخشد و بقا را افزایش داده و سطح CA199 و CEA را بکاهد یک مدل رگراسیون خطی ارتباط قوی بین کوچک‌شدگی بعد درمان در ۶ ماه را نشان می‌داد. جمع بندی بررسی اینکه کوچک‌شدگی بیشتر قابل امکان پذیر است تفاوت معنی دار بقا را در سال ۱ و ۲ بین دو گروه مشاهده گردید.

در کاربرد هایفو در رحم جهت ارزیابی مناسب بودن تبخیر فیروئید رحمی در بیماران با قرارگیری پیشین روده به رحم بلافاصله و سه ماه بعد از عمل توسط MRI کنترل شد نتیجه آنکه در این بیماران هایفو درمان ایمن و مناسبی است و کارایی مناسب در فیبروم و لیومیوم رحمی دارد.

د - بررسی شواهد ارزیابی اقتصادی استفاده از HIFU:

هزینه استفاده از روش‌های جدید برای درمان بیماری‌ها از مهمترین فاکتورهای دخیل در تصمیم‌گیری به شمار می‌رود. به عبارت دیگر، در تصمیم‌گیری برای استفاده از روش‌های جدید باید ویژگی‌های فنی، ایمنی و سودمندی این تکنیک‌ها همزمان با هزینه بهره‌گیری از این تکنیک‌ها مدنظر قرار گیرد. اگر روش‌های مختلف درمان بیماری دارای هزینه‌های یکسان باشند باید از روشی استفاده نمود که از نظر



ایمنی، کارایی و ... برتر از سایر روش‌ها می‌باشد. در مقابل اگر هزینه استفاده از روش‌های گوناگون برای درمان بیماری خاصی متفاوت از هم باشند باید اثربخشی هزینه تک تک این روش‌ها محاسبه شده و روشی مورد استفاده قرار گیرد که دارای اثربخشی هزینه بالاتری نسبت به بقیه روش‌ها بوده باشد. اهمیت این موضوع در سیستم‌هایی که با محدودیت شدید بودجه مواجهند بارزتر از سیستم‌هایی می‌باشد که توانایی مالی آنها در حد بالایی قرار دارد.

روش انجام کار با توجه به محدود بودن مطالعات انجام شده در زمینه اثربخشی هزینه کاربرد HIFU تعداد بسیار محدودی مطالعه در این زمینه یافت شد که در ادامه به آنها اشاره می‌گردد.

۱۵- مطالعه اول:

در مطالعه J, Wheelahan و همکارانش (87) در سال ۲۰۰۰ برای روش‌های minimally invasive که روی Relief of Bladder Outflow Obstruction انجام گردید. در این مطالعه که در دفتر بررسی‌های ایمنی و اثربخشی روش‌های نوین جراحی و interventional procedure کشور استرالیا انجام گردیده است محققین اشاره می‌کنند که در زمان انجام این مطالعه هیچگونه ارزیابی اقتصادی برای روش HIFU موجود نبوده است. با این وجود برخی بررسی‌ها نشان می‌دهد که تجهیزات HIFU گران بوده و نصب و راه‌اندازی تجهیزات این روش پیچیده می‌باشد. اما علیرغم اینکه هزینه اولیه این روش زیاد می‌باشد هزینه‌های جاری استفاده از روش HIFU پایین بوده و مواد مصرفی کمی در حین استفاده از این روش مورد نیاز می‌باشد. ضمناً امکان استفاده از local sedation و یا intravenous sedation برای انجام این پروسیجرها باعث صرفه جویی و کاهش هزینه انجام پروسیجرهای روش HIFU می‌گردد.

۲۰- مطالعه دوم:

Rosaria Perrin در گزارش شماره ۲۲ (سال ۲۰۰۴) CEDIT (95) آمده است که کل هزینه درمان و پیگیری‌های بعدی در سال اول برای سرطان پروستات با استفاده از HIFU (Abatherm) بین ۴۷۲۰ تا ۶۴۵۰ یورو بوده است که حدود ۶۰٪ از این هزینه‌ها مربوط به مرحله عمل می‌باشد. ۵ تا ۱۰ درصد مربوط به مراحل قبل از عمل بوده و سهم مراحل بعد از عمل (surveillance consultations برای ۱۲ ماه) بین ۲۰ تا ۳۰٪ بوده است. هزینه HIFU کمتر از روش prostatectomy با هزینه‌ای معادل ۶۹۰۰ یورو و brachytherapy با هزینه ۷۲۰۰ یورو بوده است در حالیکه از روش external radiotherapy با هزینه ۳۲۰۰ یورو گرانتر بوده است. البته لازم به ذکر است که هزینه‌های بلند مدت یا هزینه‌های درمان‌های deferred شده در محاسبات لحاظ نشده‌اند.



۳- مطالعه سوم:

Lamotte و همکارانش (96) در سال ۲۰۰۷ با استفاده از مدل‌های مارکوف به پیش‌بینی هزینه-اثر بخشی ۴ روش برای درمان atrial fibrillation پرداخته‌اند. این چهار روش عبارت بودند از: ۱- تبخیر بتوسط هایفو با کمک جراحی ۲- عمل جراحی Maze ۳- تبخیر از روی پوست ۴- درمان دارویی. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تمام این روش‌ها در مقایسه با درمان دارویی (pharmacological treatment) دارای incremental cost-effectiveness ratios خوبی بوده‌اند. هزینه-اثر بخشی هر دو روش HIFU ablation و Cox-Maze (که همزمان با bypass grafting انجام شده‌اند) بسیار بالا بوده‌است (به ترتیب از ۴۰۰۵ پوند تا ۷۴۴۸ پوند برای هر سال زندگی تعدیل شده براساس QALY که فرد بیشتر زندگی می‌کند [QALYG] در صورت استفاده از HIFU و ۱۳۴۱ پوند تا ۳۴۷۱ پوند در صورت استفاده از Cox-Maze). نتیجه آنکه انجام یک جراحی Maze یا تبخیر بتوسط هایفو با کمک جراحی نسبت به دارو درمانی یا والوپلاستی خیلی هزینه اثر بخش است. انجام تبخیر از روی پوست نیز اندکی هزینه اثر بخش است. هر دو جراحی Maze یا تبخیر بتوسط هایفو با کمک جراحی نسبت به دو روش دیگر ارزاتر و بیشتر اثر بخش است.

۴- مطالعه چهارم:

Lourenco و همکارانش (97) در سال ۲۰۰۸ به بررسی سیستماتیک روش‌های متداول و نو برای درمان بزرگ شدگی خوش خیم پروستات PBE پرداخته‌اند. نتایج این مطالعه سیستماتیک در جدول (۱) آورده شده است. این جدول ویژگی‌های هر کدام از روش‌های اصلی جراحی برای PBE را به شکل مقایسه‌ای نشان می‌دهد.

برای انجام این مطالعه از آمار مربوط به ۳۰۰۰۰ پروسیجر در سال ۲۰۰۶ استفاده گردیده است. براساس نتایج این مطالعه استفاده از روش HIFU نسبت به تمام روش‌های موجود برای PBE، به جز روش Laser Coagulation، ارزاتر می‌باشد. در عین حال مدت زمان بستری شدن در بیمارستان نیز به حداقل ممکن رسیده و بیمار همان روز از بیمارستان مرخص می‌گردد.



TABLE 1 Comparative characteristics of main surgical treatment options for clinical BPE

Procedure	Hospital stay	Energy source	Method of tissue removal	Period of Catheterization	NHS procedures (per year) ^a	Cost (£) ^b
Ablative						
TUMT	Day case	Microwave	Coagulative necrosis	1–2 weeks	300	1800
TUNA	Day case	Radio frequency	Coagulative necrosis	3 days	100	1600
HIFU	Day case	Ultrasound	Coagulative necrosis	2 weeks	100	1000
Laser coagulation	1–2 days	Laser	Coagulative necrosis	3–7 days	500	750
Minimally invasive						
TUIP	1–2 days	Diathermy	None	1–2 days	2500	1800
TURP	3–5 days	Diathermy	Resection	1–3 days	20000	2000
Laser vaporization	1–2 days	Laser	Vaporisation	1–2 days	3000	2600
TUVP	2–3 days	Diathermy	Vaporisation	1–2 days	2000	1800
HoLEP	2–3 days	Laser	Enucleation	1–2 days	1500	1900
<p>HIFU, high-intensity focused ultrasound ; HoLEP, holmium laser enucleation of the prostate ; TUIP, transurethral incision of the prostate; TUMT, transurethral microwave thermotherapy; TUNA, transurethral needle ablation; TURP, transurethral resection of the prostate; TUVP, transurethral vaporisation of the prostate.</p> <p>a: Estimated from a total of 30,000 procedures from hospital episode statistics data (NHS Health and Social Care Information Centre, 2006).</p> <p>b: Estimated from NHS and manufacturer cost data</p>						

۵د - مطالعه پنجم:

Zhang و همکاران (98) به بررسی تأثیر و کارایی HIFU برای درمان hepatocellular carcinoma که در مجاورت وریدهای hepatic واقع شده‌اند پرداخته‌اند. در این مطالعه که نتایج آن در سال ۲۰۰۹ چاپ شده، محققین ادعان می‌کنند که هیچ موردی برای استفاده از این روش برای بیماری فوق وجود ندارد. ضمناً هزینه درمان HCC و metastases کبد با استفاده از روش HIFU که به وسیله سونوگرافی کنترل می‌شود بسیار پایین می‌باشد. اگرچه باید خاطر نشان شد که این مطالعه یک بررسی امکان سنجی بوده و



روی تعداد محدود و کمی از بیماران صورت گرفته فلذا نتایج این مطالعه بسیار محدود می‌باشد و نیاز به بررسی بیشتر دارد.

۶د- مطالعه ششم:

در گزارش ماه می ۲۰۰۹ آژانس ارزیابی و پژوهش‌های تکنولوژی پزشکی (99) کاتالین بیان شده است که براساس شواهد علمی موجود، اطلاعات کافی در مورد سودمندی/کارایی، ایمنی و اثربخشی هزینه‌های روش HIFU برای درمان سرطان کبد وجود ندارد. در واقع نحوه طراحی و نیز محدود بودن تعداد مطالعات انجام شده در این زمینه باعث می‌گردد تا نتوان به نتیجه‌گیری درستی دست پیدا کرد. بنابراین بهتر است فعلاً این روش به صورت آزمایشات رندوم کلینیکی با تعداد نمونه قابل قبول مورد آزمون قرار گیرد. براساس گزارش آژانس تکنولوژی‌های سلامت و داروی کانادامنتشر شده در نوامبر ۲۰۰۹، از روش HIFU فقط در ۶ استان کانادا برای درمان سرطان پروستات استفاده می‌گردد که به‌طور متوسط ۲۲۰۰۰ دلار کانادا هزینه دارد.

۷د- جمع بندی شواهد ارزیابی اقتصادی استفاده از HIFU:

جستجوی منابع الکترونیکی نشان داد که مطالعات جامع و کاملی در زمینه هزینه - اثربخشی این دستگاه انجام نشده است اگرچه برخی مطالعات محدود نشان می‌دهد، هزینه استفاده از HIFU در سرطان کبد کمتر از روش‌های دیگر درمانی می‌باشد (۹۸) و یادر درمان سرطان پروستات هزینه استفاده از این دستگاه کمتر از پروستکتومی و یا براکی‌تراپی می‌باشد (۹۵) اما مطالعه جامعی که در کانادا در سال ۲۰۰۹ انجام شد ضمن اشاره به اینکه شواهد علمی کافی در زمینه سودمندی و ایمنی و اثربخشی و هزینه این دستگاه برای سرطان کبد وجود ندارد توضیح می‌دهد که در کانادا تا آن زمان ۶ دستگاه مذکور وجود داشته که آن هم برای درمان سرطان پروستات بکار می‌رود که هزینه آن به‌طور متوسط ۲۲۰۰۰ دلار کانادا ذکر شده است

از آنجا که به نظر می‌رسد دستگاه HIFU پروستات در ایران نصب و راه‌اندازی شده باشد لذا لازم است مطالعات بومی اقتصادی برای این دستگاه انجام شده تا امکان برآورد صحیحتری از هزینه اثربخشی دستگاه HIFU Whole body صورت پذیرد.



ه - بحث و جمع‌بندی نهایی:

روش اولتراسونیک متمرکز با شدت بالا (HIFU)، روشی غیرتهاجمی است که جهت تخریب بافتی در بافت‌های عمقی بدن به کار می‌رود. به‌نظر می‌رسد از فواید این روش، عدم آسیب‌رسانی به بافت‌های مجاور بافت هدف و یا بافت‌هایی است که در مسیر امواج قرار دارند. درمان با HIFU تنها روشی است که به معنای واقعی یک روش غیرتهاجمی به شمار می‌رود.

در حال حاضر دو نوع از تجهیزات برای درمان بیماران با تومورهای solid در دنیا گزارش شده است. اولین مورد MRI-guided HIFU که توسط FDA برای درمان بیماران uterine fibroid تأیید شده است و دیگری HIFU مبتنی بر کنترل توسط اولتراسوند که برای درمان سرطان‌های کبد و کلیه به تأیید CE رسیده است. استفاده از HIFU مبتنی بر کنترل از طریق اولتراسوند در موارد بسیار بیشتری برای درمان انواع بیماری‌ها استفاده شده است. از جمله آنها می‌توان مواردی همچون سرطان کبد، تومور بدخیم استخوان، سرطان سینه، soft tissue sarcoma، سرطان کلیه، پانکراتیک، تومورهای بدخیم، uterine fibroid، benign breast tumor، benign soft tissue tumor، hepatic hemangioma اشاره نمود.

دو مکانیسم اصلی، هیپرترمی و حباب‌زایی توسط صوت مسئول تخریب بافت هستند. در مقایسه با هیپرترمی حباب صوتی پیچیده‌تر و غیر قابل پیش‌بینی است. تخریب عروق خون رسان تومور به عنوان مکانیسم سوم نام برده شده است. که با ایجاد اختلال در تأمین اکسیژن و غذای سلول‌های تومور نکروز را باعث می‌شود. به‌نظر می‌رسد افتراق بین مکانیسم عمل دمایی با مکانیسم حباب‌زایی و تخریب عروق خونی مشکل باشد.

برای هدایت انجام هایفو هم اولتراسونوگرافی B-mode و هم MRI بکار می‌رود. در هر دو نوع وسیله مزایا و محدودیت هنگام استفاده همزمان با هایفو وجود دارد. تصویر سازهای اولترا سونوگراف ارزان، قابل دسترس، متحرک، سریع و قابل استفاده در درمان ارگان‌هایی مثل سینه، کبد، کلیه، استخوان و... که با تنفس حرکت می‌کنند است.

برای درمان با روش HIFU معمولاً زمان زیادی نیاز است مثلاً برای درمان یک تومور سطحی به قطر ۳ سانتیمتر در سینه کمتر از ۱ ساعت و برای درمان توموری به قطر ۱۰ سانتیمتر در کبد بیش از ۶ ساعت زمان لازم است. به همین دلیل برای بی حرکت نمودن بیمار باید از بی حسی موضعی یا بیهوشی استفاده نمود.



در خصوص کاربرد این فن‌آوری در کانسر کبد اگر چه بیشتر بررسی‌ها در مورد اثر بخشی به صورت مطالعات RCT با نمونه حجم‌های متفاوت می‌باشد و اکثریت قریب به اتفاق، آن را تأیید کرده‌اند مک‌معدالک در مطالعه‌ای که در آژانس CATALAN (CAHTA) (25) در سال ۲۰۰۸ در خصوص کاربرد هایفو در درمان کانسر کبد انجام شد بیان شده است اگر چه هایفو در ابتدای مسیر بودن به عنوان یک آلترناتیو در درمان به نظر می‌رسد ولی به علت کمی مطالعات و نواقص طراحی ارزیابی صحیح هایفو را محدود می‌کند و کارایی و ایمنی و هزینه اثربخش بودن این روش با سایر روش‌های درمانی (اندکی مهاجم یا جراحی) قابل تصمیم گرفتن نیست.

برای استفاده این روش در کانسر پروستات مطالعات نوع دوم بیشتری صورت گرفته است که بیشتر بررسی‌ها کارایی آن را تأیید کرده‌اند (۶۹، ۸۸، ۸۷، ۸۶، ۸۹) به طوری که در مطالعه‌ای که در کانادا در سال ۲۰۰۹ انجام شده است HIFU رایک آلترناتیو برای رادیکال پروستاتکتومی و رادیاسیون با امید به زندگی Life Expectancy مورد انتظار ۵ ساله معرفی می‌نماید و تنها در تعداد اندکی از مطالعات قدیمی به لزوم بررسی بیشتر در زمینه هایفو پروستات اشاره شده است. اما در خصوص ایمنی هایفو در کانسر پروستات با وجود اشاره به عوارضی چون مشکلات سیستم مجاری ادراری و مشکل نعوذ، چندین مورد فیستول رکتوآنال گزارش شده که نیاز به بررسی بیشتر را اکثراً بیان کرده‌اند مطالعاتی کاربرد هایفو را در کانسر سینه کارا و ایمن بیان داشته‌اند و عارضه چندانی در بررسی‌های بعمل آمده به استفاده هایفو در کانسر سینه بیان نشده است. معذاک به علت کمبود مطالعات اثربخشی در این زمینه را باید منوط به بررسی‌های بیشتر دانست

در کاربرد هایفو در سیستم هموستاز با وجود کارایی ۸۵٪ اما در عوارض اولیه خون ریزی در ۵.۸٪ و بلوک کامل قلبی در ۴٪ و بد کار کردن سینوس در ۱٪ دیده شدند. مورتالیتی بعد از ۶ ماه پیگیری ۵.۸٪ بود، که ۳.۸٪ مرگ زودرس و ۱.۹٪ مرگ دیر رس بودند. که نهایتاً مشخص نبودن ایمنی را بیان نمودند. برای کاربرد هایفو در کلیه و مثانه و ایمنی استفاده هایفو در این دو ارگان بررسی و مطالعات کافی جهت بررسی در دسترس نبوده است.

با وجود آنکه مطالعات اندکی در مورد کانسر پانکراس در دسترس است اما تفاوت معنی دار بقا را در سال ۱ نشان داده و عوارضی چون سوختگی پوست، پرولیفراسیون، فیستول پانکراس و خونریزی دیده نشده اما با وجود کارایی به ایمنی آن اشاره‌ای نشده است.

کارایی هایفو لیومیوم و فیبروئید رحم در تعداد محدودی از مطالعات متعدد دیده شده و نتیجه بررسی‌ها هایفو را درمان کانسرهای رحمی ایمن و مناسب دانسته‌اند. معذالک نیاز بررسی‌های بیشتر را می‌طلبد.



علیرغم اینکه هزینه اولیه راه‌اندازی هائیفو زیاد می‌باشد اما هزینه‌های جاری استفاده از روش HIFU پایین بوده و مواد مصرفی کمی در حین استفاده از این روش مورد نیاز می‌باشد. ضمناً امکان استفاده از local sedation و یا intravenous sedation برای انجام پروسیجرها باعث صرفه جویی و کاهش هزینه انجام پروسیجرهای روش HIFU می‌گردد.

که کل هزینه درمان و پیگیریهای بعدی در سال اول برای سرطان پروستات با استفاده از HIFU (Abatherm) بین ۴۷۲۰ تا ۶۴۵۰ یورو بوده است.

هزینه HIFU کمتر از روش prostatectomy با هزینه‌ای معادل ۶۹۰۰ یورو و brachytherapy با هزینه ۷۲۰۰ یورو بوده است در حالیکه از روش external radiotherapy با هزینه ۳۲۰۰ یورو گرانتر بوده است.

Lamotte و همکارانش در سال ۲۰۰۷ با استفاده از مدل‌های مارکوف به پیش‌بینی هزینه-اثربخشی ۴ روش برای درمان atrial fibrillation پرداختند که نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تمام این روش‌ها در مقایسه با درمان دارویی (pharmacological treatment) دارای incremental cost-effectiveness ratios خوبی بوده‌اند. هزینه-اثربخشی هر دو روش HIFU ablation و Cox-Maze (که همزمان با concomitantly with coronary artery bypass grafting انجام شده‌اند) بسیار بالا بوده‌است (به ترتیب از ۴۰۰۵ پوند تا ۷۴۴۸ پوند برای هر سال زندگی تعدیل شده براساس QALY که فرد بیشتر زندگی می‌کند [QALYG] در صورت استفاده از HIFU و ۱۳۴۱ پوند تا ۳۴۷۱ پوند در صورت استفاده از Cox-Maze). نتیجه آنکه انجام یک جراحی Maze یا تبخیر بتوسط هائیفو با کمک جراحی نسبت به دارو درمانی یا والوپلاستی خیلی هزینه اثر بخش است. انجام تبخیر از روی پوست نیزاندرکی هزینه اثر بخش است. هر دو جراحی Maze یا تبخیر بتوسط هائیفو با کمک جراحی نسبت به دو روش دیگر ارزانتر و بیشتر اثر بخش است.

براساس نتایج بررسی Lourenco و همکارانش در سال ۲۰۰۸ روش HIFU نسبت به تمام روش‌های موجود برای پروستات PBE، به جز روش Laser Coagulation، ارزانتر می‌باشد. در عین حال مدت زمان بستری شدن در بیمارستان نیز به حداقل ممکن رسیده و بیمار همان روز از بیمارستان مرخص می‌گردد.

در گزارش ماه می ۲۰۰۹ آژانس ارزیابی و پژوهش‌های تکنولوژی پزشکی کاتالن و ۷ از روش HIFU فقط در ۶ استان کانادا برای درمان سرطان پروستات استفاده می‌گردد که به‌طور متوسط ۲۲۰۰۰ دلار کانادا هزینه دارد.



و- پیشنهاد:

نظر به اینکه شواهد قوی و محکم در زمینه اثربخشی، ایمنی و هزینه اثربخشی دستگاه HIFU Whole body به دست نیامده است لذا پیشنهاد می‌شود مجوز اختصاص فقط ۱ دستگاه را به هر یک از دانشگاه‌های تیپ ۱ که متقاضی ورود برای مراکز آموزشی، درمانی دولتی را داشته باشند به منظور انجام فعالیت‌های پژوهشی اعطا گردد.



پیوست‌ها





جداول ضمیمه:

جدول ضمیمه ۱- خلاصه ارزیابی اثر بخشی و ایمنی هایفو در ارگانهای مختلف:

نام مطالعه	تعداد نمونه	علت مطالعه	روش کنترل	کارایی	ایمنی
Chen w و همکارانش (22) سال ۲۰۰۲	مطالعه با ۳۰ بیمار	هایفو برای درمان تومورهای توپر	بیماران از نظر علائم حیاتی، عمل ارگانهای مهم و همچنین بررسی توسط MRI, CT و Angiography و SPECT و بیوپسی و نیز عوارض و متاستاز تحت بررسی قرار گرفتند عدم آسیب عروق بزرگ و کوچک دیده شد	هایفو موثر در درمان بیماران با تومر بدخیم توپر	نتیجه هایفو موثر و ایمن در درمان بیماران با تومر بدخیم توپر است
Ro illing و همکارانش (23) در سال ۲۰۰۵	مطالعه با ۳۰ بیمار در ۴ دسته	نشان دادن کارایی و ایمنی هایفو در درمان کلیه و کبد	حدود ۱۲ روز بعد از درمان با هایفو با MRI ارزیابی بعمل آمد و سپس به دو گروه تقسیم شدند که یک عده بوسیله رادیولوژی و یک عده با بیوپسی پیگیری شدند.	تومورهای کبد بهتر از تومورهای کلیه (۱۰۰٪ در مقابل ۶۷٪) انجام شد. تصویر برداری همزمان ارزیابی با چند عمل را ممکن می سازد، پتانسیل بالقوه تطابق با آن، قابل تکرار بوده	عوارض در مقایسه با روش های مهاجم کمتر بوده است. که غیر مهاجم بودن و عدم افزایش خطر متاستاز و ایمنی کمتر در مقایسه با جراحی و همچنین درد ناحیه و ادم و سوختگی پوست را

ایمنی	کارایی	روش کنترل	علت مطالعه	تعداد نمونه	نام مطالعه
مشاهده نمودند که در جمع بندی نیاز به مطالعات بیشتر را اشاره نمودند					
به ایمنی آن اشارهای نداشتند.	مؤثر بودن هایفو در کانسر کبد را نتیجه گرفته	تست های کبدی، MRI, AFP، یا CT scan قبل و بعد از عمل جراحی	آنالیز کاربرد و اثرات بالینی هایفو در کانسر کبد براساس بررسی علائم بالینی،	مطالعه با ۱۰۰ بیمار	Li Cx و همکارانش (24) در سال ۲۰۰۴
یک بقیه بیشتر در افراد درمان شده با این روش نسبت به در مان نشده با آن در گزارشات منتشر شده دیده می شود، ولی به علت کمی مطالعات و نواقص طراحی ارزیابی صحیح هایفو را محدود می کند و کارایی و ایمنی و هزینه اثربخش بودن این روش با سایر روش های	به علت کمی مطالعات و نواقص طراحی ارزیابی صحیح هایفو را محدود می کند و کارایی این روش با سایر روش های درمانی (اندکی مهاجم یا جراحی) قابل تصمیم گرفتن نیست	برای ارزیابی پرفیوژن تومور و عروق اصلی MRI استفاده شد	کاربرد هایفو در درمان کانسر کبد		آژانس CATALAN (CAHTA) در یک گزارش (25) در سال ۲۰۰۸

ایمنی	کارایی	روش کنترل	علت مطالعه	تعداد نمونه	نام مطالعه
درمانی (الدکی مهاجم یا جراحی) قابل تصمیم گرفتن نیست.	مطالعات کوتاه و بلند ایمنی و کارایی هایفو در درمان تومورهای کبد مجاور عروق بزرگ را نشان می دهد .	ورید وناکاوای تحتانی IVC، شاخه اصلی وریدهای کبدی و ورید کبدی و شاخه های اصلی آن مورد بررسی قرار گرفتند.	با هدف ارزیابی کارایی هایفو در تکرور تبخیری بافت های هدف و تعیین چگونگی خطرناک بودن هایفو در عروق اصلی مجاور بافت کبدی HCC	۳۹ بیمار با روی ۱۴ بیمار	Lian Zhang و همکارانش (26) سال ۲۰۰۹
به ایمنی کار اشاره نداشتند.	نتایج درمانی خوب و مطلوبی		نقش دنده های کلاری در درمان کانسر کبد		Zhu, H و همکارانش (84) در سال ۲۰۰۸
میزان QOL کیفیت زندگی سه ماه بعد از هایفو ۸۳/۱ ± ۸ بطور معنی	هایفو یک روش ایمن و کارا بوده با میزان رضایت کوتاه و بلند مدت که کارایی برای بیماران با HCC پیشرفته	کاهش علائم و میزان جواب و کارایی دراز مدت شامل افزایش در میزان بقا و توسعه کیفیت زندگی QOL	جهت بررسی کارایی کوتاه مدت و بلند مدت هایفو درمانی برای کارسینوم پیشرفته کبد شامل پیشرفت در پارامترهای تومور،	هایفو به علاوه درمان نگهدارنده (۱۵۱ نفر) یا درمان نگهدارنده تنها (۳۰ نفر)	Zi, Y و همکارانش (27) در سال ۲۰۰۷

ایمنی	کارایی	روش کنترل	علت مطالعه	تعداد نمونه	نام مطالعه
<p>داری بزرگتر بود. هیچ عارضه شدید بعد از هایفو مشاهده نشده بود و در نتیجه هایفو را یک روش ایمن و کارا معرفی نمودند</p>	<p>مناسب است.</p>	<p>روش کنترل</p>	<p>کاهش در سطح فیتوپروتئین (AFP)،</p>	<p>۱۰۰ بیمار</p>	<p>Chuan-Xing Li و همکارانش (24) در سال ۲۰۰۴ چین،</p>
<p>به ایمنی کار اشاره نداشتند.</p>	<p>نتیجه اینکه هایفو می تواند بطور موثری در درمان کبدی بکار برده و یک روش غیر تهاجمی خوب</p>	<p>با سنجش علائم کلینیکی، تست های کبدی، AFP، MRI یا CT قبل یا بعد درمان</p>	<p>جهت ارزیابی کارایی هایفو در کانسر کبد</p>	<p>از ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۴، ۱۷ بیمار</p>	<p>Jian-Jun Li و همکارانش (93) در سال ۲۰۰۷ چین</p>
<p>تمام ۱۷ بیمار سوختگی پوست و درد داشتند و عارضه بعدی Neurapraxia معده با روده با درجانی متفاوت در همه بیماران بود. عوارض شدید در ۲ بیمار بود یکی آنفراکت شریانی مزانتیریک فوقانی که نکرور کل روده را باعث شد و در</p>	<p>که نیاز به بررسی بیشتر است.</p>	<p>سونوگرافی همزمان و علائم حیاتی، کبدی، کلیه، سوختگی پوست، واکنش های ناحیه ای، اثرات سیستمیک قبل و بعد از هایفو بررسی شدند. MRI, CT نیز قبل و بعد انجام شد.</p>	<p>جهت بررسی عوارض هایفو در بیماران با تومورهای شکمی عود کننده و مناساتیکی</p>		

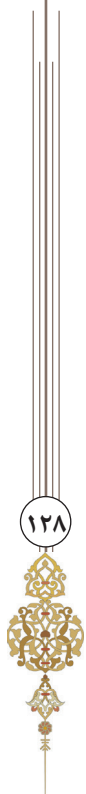
ایمینی	کارایی	روش کنترل	علت مطالعه	تعداد نمونه	نام مطالعه	
یکی سوراخ شدن انتهای ایلیوم دیده شد. نتیجه آنکه تعدادی عوارض با هایفو وجود دارد که نیاز به بررسی بیشتر است.	نتایج کارایی خوب و مرگ و میر خوب هایفو را نشان می دهد	کنترل PSA بیوسی Sextant	جهت مقایسه کارایی هایفو و مرگ و میر پروستات	حدود ۱۴۶ بیمار	Blana A و همکارانش (85) در سال ۲۰۰۴ در کشور آلمان	پروستات
یک مورد فیستول رکتواورترال بعد از نوبت دوم هایفو دیده شد که سابقه عمل گوله ستومی نصف و فیستول مکرر داشتند. ۱۲٪ از کل بیماران به عمل ترانس اورتال به علت انسداد بعد از هایفو کاندید شدند. قابل تکرار بودن عمل با هایفو به نظر آلترناتیو ایمن برای افرادی که رادیکال سرجری را تحمل نکنند خوب						

نام مطالعه	تعداد نمونه	علت مطالعه	روش کنترل	کارایی	ایمنی است.
NHS در یک گزارش (69) در سال ۲۰۰۵		جهت بررسی کارایی و ایمنی هایفو در کانسر پروستات	اندازه گیری سطح آنتی ژن اختصاصی پروستات PSA که کاهش نشان داده و یافته‌های بیوپسی،	استفاده این روش برای درمان کانسر پروستات به نظر کافی می‌رسند	عارضه عفونت ادراری و بی اختیاری ادراری ناشی از استرس شایع‌ترین عارضه بود که بین ۲۸-۴٪ و ۳۳-۸٪ در دو مطالعه بیان شده است. فستول رکتواورترال در ۰.۷ و ۳٪ بیماران گزارش شده است. مشکل Impotence بین ۲۴ و ۱۰۰٪ گزارش کرده‌اند. متخصص‌هایی اختیاری ادراری، فستول رکتوآنال، سوراخ شدن روده و مشکل جنسی را از عوارض هایفو شمردند ولی نهایتاً هایفو از آلت‌ناتیوهای رادیکال درمانی کانسر پروستات



ایمنی	کارایی	روش کنترل	علت مطالعه	تعداد نمونه	نام مطالعه
ایمن تر به نظر می‌رسد. عوارض درمان اولیه شامل مشکلات نعوظ ۳.۵ تا ۹٪؛ عفونت ادراری ۰.۴ تا ۴۷ درصد، تنگی مسیر ادراری ۱٪ تا ۱۹٪؛ بی اختیاری ادراری ۵.۷٪ تا ۱۶٪ دیده شد. چون مطالعات مقایسه‌ای انجام نشده لذا نتیجه‌گیری نهایی در خصوص عوارض نمی‌توان داشت و نیاز به بررسی بیشتر برای تصمیم در خصوص ایمنی هاینفو لازم است	بنظر می‌رسد هاینفو یک آلت‌ناتیو در درمان اولیه برای تومورهای T1-2 N0-X M0-X پروستات باشد. مخصوصاً در بیماران با خطر کم و متوسط که برای جراحی مناسب نیستند و همچنین درمان کمکی برای عود ناحیه‌ای پروستات بعد از درمان اولیه باشد.		جهت بررسی کاربرد، ایمنی، کارایی هاینفو در کانسر پروستات	۷۳۰ بیمار از سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۰ و با یک سیستماتیک ری ویو	C. Obyn, و همکارانش (86) در سال ۲۰۰۹ در بلژیک
در حال حاضر ایمنی و کارایی قابل بررسی نیست و RCT بیشتر توصیه می‌شود	در حال حاضر ایمنی و کارایی قابل بررسی نیست و RCT بیشتر توصیه می‌شود		روی تکنیک‌های اندکی مهاجم برای رفع انسداد خروجی ادرار براساس بررسی کارایی و ایمنی در مقایسه با استاندارد طلایی		Wheelahan, J و همکارانش (87) در سال ۲۰۰۰ (HTA)

ایمنی	کارایی	روش کنترل	علت مطالعه	تعداد نمونه	نام مطالعه	سینه
<p>مدارک برای HIFU، TUNA و TUMT کافی نبوده و توصیه به RCT برای HIFU، TUMT و بررسی بیشتر برای TUNA شد.</p>	<p>مدارک برای HIFU، TUNA و TUMT کافی نبوده و توصیه به RCT برای TUMT، HIFU و بررسی بیشتر برای TUNA شد.</p>		<p>تURP</p> <p>جهت مقایسه کارایی و ایمنی روش‌های کمتر تهاجمی در کاستن انسداد خروجی ادرار</p>	<p>مروور نظام مند توسط گروه سیستماتیک ریبویو-Aspin-S</p>	<p>Scott N A, همکارانش (88) در سال (HTA) ۲۰۰۰ استرالیا.</p>	
<p>در کانادا، هایفو را یک روش کمتر مهاجمه در کانسر پروستات خوانده است و فواید شامل میزان کم عوارض، توانایی تکرار عمل، استفاده از روش‌های دیگر در صورت لزوم و استفاده بعنوان روش اولیه یا همراه است.</p>	<p>HIFU یک آلترناتیو برای رادیکال پروستاتکتومی و رادیاسیون با امید به زندگی Life Expectancy مورد انتظار ۵ ساله است.</p>	<p>روش کنترل کوتاه مدت، پاتولوژی و آزمایشات پاتولوژیک برای فالوآپ</p>	<p>هایفو را یک روش کمتر مهاجمه در کانسر پروستات</p>	<p>با هدف بررسی ایمنی و کارایی هایفو در کانسر سینه لوکالیزه</p>	<p>۴۸ خانم با بیوپسی ثابت شده تومور سینه</p>	<p>گزارش Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (89) در سال ۲۰۰۹ در کانادا.</p>
<p>نتایج هیچ عارضه شدیدی در هایفو نشان</p>	<p>هایفو می‌تواند مؤثر ایمن و قابل امکان در کانسر لوکالیزه</p>				<p>Wu F, و همکارانش (51)</p>	<p>سینه</p>



ایمنی	کارایی	روش کنترل	علت مطالعه	تعداد نمونه	نام مطالعه	هموستاز
نناد و سلول‌ها توانایی برای تقسیم شدن، تهاجم و متاستاز را از دست دادند. نتیجه آنکه هایفو می‌تواند مؤثر ایمن و قابل امکان در کانسرو کالیزه سینه باشد.	سینه باشد	ارزیابی اثرات هایفو و عوارض	یک RCT طراحی نمودند.		۲۰۰۳ در سال چین	
ضمن اشاره به ایمنی هایفو، فواید حباب‌ها در جلوگیری از عوارض هایفو را توضیح داده است.	اول، زخم‌های بزرگ می‌توانند طی یک درمان سریع اتفاق بیفتند. دوم: این نسخه‌ها به صورت نواحی هیپراکوئیک ریه می‌شوند در طی دو ماه و مانیپول کردن بالاخره تشکیل حباب ممکنه بافت را محافظت کند		جهت شرح عوارض و ایمنی هایفو،		Foley J, همکارانش (90) در سال ۲۰۱۰ در کشور امریکا	
بافته‌های ایمنی روی یک case series استوار بود. از عوارض اولیه خون ریزی در ۵/۸٪ و بلوک کامل	کارایی ۸۵٪ در فالوآپ ۶ ماهه بوده زمان عمل ۹/۴ دقیقه بود		در خصوص فیبریلایسئون دهلیزی و هایفو بعنوان یک جراحی وابسته به سایر جراحی‌ها بخصوص ایمنی و کارایی هایفو گردد.	این مطالعه یک بررسی سریع و نظرات متخصص‌ها می‌باشد	NICE گزارش (9) در سال ۲۰۰۵	هموستاز

ایمنی	کارایی	روش کنترل	علت مطالعه	تعداد نمونه	نام مطالعه	پانکراس
<p>قلبی در ۴٪ و بد کار کردن سیتوس در ۱٪ دیده شدند. مورثالیتی بعد از ۶ ماه پیگیری ۵۸٪/۳۸٪ بود، که ۱۰۹٪/۱۰۹٪ مرگ دیر رس بودند. که نهایتاً مشخص نبودن ایمنی را بیان نمودند.</p>	<p>تفاوت معنی دار بقا را در سال ۱ و ۲ بین دو گروه مشاهده گردید. نتیجه که ترکیب هایفو و Xiao Ji Zhi Tong San در درمان تومور پانکراس می تواند پیشرفت تومور را کنترل و کیفیت زندگی را بهبود بخشد و بقا را افزایش داده و سطح CEA، CA199 و CA199 را بکاهد</p>	<p>سطح CA199 و CEA در هر دو گروه کاسته شده بود. Variability در هر دو گروه قبل و بعد معنی دار بود ($P < 0.05$).</p>	<p>برای بررسی اثر هایفو و ایمنی ترکیب هایفو و Xiao Ji Zhi Tong San در درمان کارسینوم پانکراس</p>	<p>۶ بیمار بر دو گروه تقسیم شدند. ۳۱ بیمار ۳-۱۲ بار (میانگین ۶ بار) هایفو دریافت کردند در ضمنی که Xiao Ji Zhi Tong San مداوم داشتند و ۳۰ بیمار تنها شیمی درمانی دریافت کردند</p>	<p>Ge-X-G, و همکارانش (70) برای بررسی اثر هایفو در سال ۲۰۰۶ در چین.</p>	<p>پانکراس</p>



نام مطالعه	تعداد نمونه	علت مطالعه	روش کنترل	کارایی	ایمنی
رحم	با ۱۴۷ لیوموم در ۸۰ بیمار را انجام دادند.	با هدف ارزیابی میزان تبخیر و چروکیدگی لیوموم توسط هایفو تحت هدایت MRI و براساس کارآزمایی تجاری FDA این مطالعه	قبل از درمان با MRI در سه جهت برای ارزیابی حجم لیوموم هایکار رفت. بعد از عمل نیز دوباره با MRI بررسی شدند. بررسی مجدد در ۶ ماه بعد نیز انجام شد	یک مدل رگراسیون خطی ارتباط قوی بین کوچک شدگی بعد درمان در ۶ ماه را نشان می داد. جمع بندی بررسی اینکه کوچک شدگی بیشتر قابل امکان پذیر است	ولی به ایمنی اشاره ای نداشته است.
Suzanne D همکارانش (91) در سال ۲۰۱۰ در امریکا	۲۳ بیمار با ۲۳ روی ۲۱ فیبروئید رحمی انجام داد	جهت ارزیابی مناسب بودن تبخیر فیبروئید رحمی در بیماران با قرار گیری پیشین روده به رحم	MRI که بلافاصله و سه ماه بعد از عمل توسط آن کنترل شد	نتیجه آنکه در این بیماران هایفو درمان ایمن و مناسبی است.	
Zhang L و همکارانش (92) در سال ۲۰۱۰					

جدول ضمیمه ۲- خلاصه ارزیابی هزینه اثر بخشی ها یفوی:

نتیجه ارزیابی هزینه ها	هزینه ها	روش کنترل	علت مطالعه	موضوع بررسی	نام مطالعه
اما علیرغم اینکه هزینه اولیه این روش زیاد می باشد هزینه های جاری استفاده از روش HIFU پایین بوده و مواد مصرفی کمی در حین استفاده از این روش مورد نیاز می باشد. ضمناً امکان استفاده از local sedation و یا intravenous sedation برای انجام این پروسیجرها باعث صرفه جویی و کاهش هزینه انجام پروسیجرهای روش HIFU می گردد.	اشاره ای نشده است	تجهیزات HIFU گران بوده و نصب و راه اندازی تجهیزات این روش پیچیده می باشد.	هیچگونه ارزیابی اقتصادی برای روش HIFU موجود نبوده است	برای روش های minimally invasive که روی Relief of Bladder Outflow Obstruction انجام گردید.	Scott N A و همکارانش (88) در سال ۲۰۰۰
که کل هزینه درمان و پیگیریهای بعدی در سال اول برای سرطان پروستات با استفاده از HIFU ۶۴۵۰ تا ۴۷۳۰ بین یورو بوده است. هزینه HIFU کمتر از روش prostatectomy با هزینه های معادل	که حدود ۶۰٪ از این هزینه ها مربوط به مرحله عمل می باشد. ۵ تا ۱۰ درصد مربوط به مراحل قبل از عمل بوده و سهم مراحل بعد از عمل (surveillance consultations برای ۱۲ ماه) بین ۲۰ تا ۳۰٪ بوده است.				در گزارش شماره ۲۲ (سال ۲۰۰۴) CEDIT



نتیجه ارزیابی هزینه ها	هزینه ها	روش کنترل	علت مطالعه	موضوع بررسی	نام مطالعه
۶۹۰۰ یورو و brachytherapy با هزینه ۷۲۰۰ یورو بوده است در حالیکه از روش external radiotherapy با هزینه ۳۲۰۰ یورو گرانتر بوده است.	هزینه اثر بخشی هر دو روش Cox- و HIFU ablation Maze (که همزمان با concomitantly with coronary artery bypass grafting شده‌اند) بسیار بالا بوده‌است (به ترتیب از ۷۴۴۸ تا ۴۰۰۵ پوند برای هر سال زندگی تعدیل شده براساس QALY که فرد بیشتر زندگی می کند[QALYG] در صورت استفاده از HIFU و ۱۳۴۱ پوند تا ۳۴۷۱ پوند در صورت استفاده از Cox-Maze).	نتایج این مطالعه نشان می دهد که تمام این روش ها در مقایسه با درمان دارویی (pharmacological treatment) دارای incremental cost-effectiveness ratios خوبی بوده‌اند.	این چهار روش عبارت بودند از: ۱- تیخیر بتوسط هایفو با کمک جراحی ۲- عمل Maze ۳- جراحی تیخیر از روی پوست ۴- درمان دارویی.	به بررسی سیستماتیک روش های متداول و نو برای درمان	Lamotte و همکارانش (96) در سال ۲۰۰۷ با استفاده از مدل های مارکوف به پیش بینی هزینه- اثر بخشی ۴ روش برای درمان atrial fibrillation پرداخته‌اند
براساس نتایج این مطالعه استفاده از روش HIFU نسبت به تمام روش های موجود برای PBE، به جز روش Laser Coagulation		برای انجام این مطالعه از آمار مربوط به ۳۰۰۰۰ پروسیجر در سال ۲۰۰۶ استفاده گردیده است.			Lourenco و همکارانش (97) در سال ۲۰۰۸

نتیجه ارزیابی هزینه ها	هزینه ها	روش کنترل	علت مطالعه	موضوع بررسی	نام مطالعه
ارزانتر می باشد. در عین حال مدت زمان بستری شدن در بیمارستان نیز به حداقل ممکن رسیده و بیمار همان روز از بیمارستان مرخص می گردد.				بزرگ شدگی خوش خیم پروستات PBE پرداخته اند	Zhang و همکاران
هزینه درمان HCC و metastases کبد با استفاده از روش HIFU که به وسیله سونوگرافی کنترل می شود بسیار پایین می باشد.		اگر چه باید خاطر نشان شد که این مطالعه یک بررسی امکان سنجی بوده و روی تعداد محدود و کمی از بیماران صورت گرفته فلذا نتایج این مطالعه بسیار محدود می باشد و نیاز به بررسی بیشتر دارد.		به بررسی تأثیر و کارایی HIFU برای درمان hepatocellular carcinoma که در مجاورت وریدهای hepatic واقع شده اند پرداخته اند.	
در نوامبر ۲۰۰۹، از روش HIFU فقط در ۶ استان کانادا برای درمان سرطان پروستات استفاده می گردد که به طور متوسط ۲۲۰۰۰ دلار کانادا هزینه دارد.		بیان شده است که براساس شواهد علمی موجود، اطلاعات کافی در مورد سودمندی اکرایبی، ایمنی و اثربخشی هزینه روش HIFU برای درمان سرطان کبد وجود ندارد. در واقع نحوه طراحی و کبد محدود بودن تعداد مطالعات انجام شده نیز محدود بودن تعداد مطالعات انجام شده			در گزارش ماه می ۲۰۰۹ آژانس ارزیابی و پژوهش های تکنولوژی پزشکی کانادا و ۷

نتیجه ارزیابی هزینه ها	هزینه ها	روش کنترل	علت مطالعه	موضوع بررسی	نام مطالعه
		در این زمینه باعث می گردد تا نتوان به نتیجه گیری درستی دست پیدا کرد. بنابراین بهتر است فعلا این روش به صورت آزمایشات زردوم کلینیکی با تعداد نمونه قابل قبول مورد آزمون قرار گیرد.			

the:

- individual
- policy makers and professionals
- family/carers
- wider community

10. Should policy or practice change as a result of Yes Can't tell No the evidence contained in this review?

Consider:

- Whether any benefit reported outweighs any harm and/or cost. If this information is not reported can it be filled in from elsewhere?

جدول ضمیمه ۳ - نتایج بررسی کیفیت مقالات مرور سیستماتیک توسط چک لیست CASP در ارزیابی فن آوری های نو:

ردیف		Ques.1	Ques.2	Ques.3	Ques.4	Ques.5	Ques.6	Ques.7	Ques.8	Ques.9	Ques.10
A systematic review of minimally invasive techniques for relief of bladder outflow obstruction	Marshall V, et al... 2000 (87)	yes	yes	Cant tell	yes	-	-	yes	yes	-	yes
A systematic review of minimally invasive techniques for the relief of bladder outflow obstruction	Scott N A, et al 2002 (88)	yes	yes	Cant tell	yes	-	-	yes	yes	-	yes
Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement	T Lourenco, et al 2008	yes	yes	-	yes	yes	yes	yes	-	yes	yes
Minimally Invasive Techniques for Relief of Bladder Outflow Obstruction Review Hifu	Wheelahlan j,et al... 2000	yes	yes	Cant tell	yes	-	-	yes	yes	Yes	Yes



پیوست دو: جهت بررسی کیفیت مطالعات ارزیابی فناوری سلامت از چک لیست استاندارد

INAHTA استفاده گردید.

A checklist for health technology assessment reports

1. Are there appropriate contact details for provision of further information?

Include a contact person or position with appropriate addresses.

2. Are those who prepared the HTA report identified as authors or in other ways?

Approaches and conventions will vary, but it will be desirable to have a clear indication of persons

who were involved in preparing the report and of their roles. These persons may include authors,

committee members {if that has been the approach used} and persons providing technical or

administrative support.

It may be helpful to include a statement to the effect that the assessment has drawn on available

published material and expert comment and is intended to be current at the date of publication.

3. Is there a statement regarding conflict of interest?

Conflict of interest is of concern here because of the perception that it could lead to unreasonable

bias in an HTA report. A statement on conflict of interest would refer to those who prepared the

report. There may be a need only to indicate there is no conflict of interest. It will be appropriate for

reports to indicate whether funding for the assessment has been provided by sources other than

those responsible for the author agency's usual budget.

It should be noted that conflict of interest may arise in relation to non financial matters.

4. Is there a statement on whether the report has been externally reviewed?

External review of a report is generally regarded as a measure that improves its quality and

credibility. Details provided regarding the review process will vary, but it is helpful to include names

and affiliations of persons who have provided comment or information during preparation of the



report.

5. Is there a short summary that can be understood by the non technical reader?

This is a highly desirable feature of an HTA report. Many of the policy makers and other nontechnical

recipients of the report will only read the summary. This is a major aid to getting the message of the assessment across to a wider audience. The summary might cover the purpose and

scope of the assessment, refer to the approach taken, give leading results and include clear

conclusions. It should preferably not exceed two pages

— Longer summaries tend not to be read.

It is highly desirable for non English language HTA reports to include an English version of the summary.

Inclusion of a structured abstract can be a helpful approach to concise presentation of essential details.

6. Is reference made to the question that is addressed and the context of the assessment?

The context of an HTA report is an important aspect in considering its contribution to knowledge about a technology.

Reports should specify why an assessment has been undertaken and, where appropriate, who has

requested this work. It will also be important to outline the relationship of the HTA question to the

health care system, with reference to related health services and technologies, and the population

for whom the technology is intended.

7. Is the scope of the assessment specified?

The report should indicate which attributes of the technology are addressed and preferably also

clearly indicate areas that are not included in the assessment.

8. Is there a description of the health technology that has been assessed?

A short description of the technology will be helpful for the general reader. Details of what the

technology does and how it works will be useful but should be concise a text book approach is not



needed. Brief reference to alternative or competing technologies may also be helpful.

9. What sources of information have been used?

- Details of the literature search should be provided. These should include data bases used, years covered, any language restrictions and key search terms.

Details of other sources of information should also be given.

- Details of the source and basis of any cost data should be given, preferably with comment on their accuracy.
- Information on the source of any other administrative data should be provided, with comment on their scope and accuracy.
- A list of references/ bibliography should be included.

Some reports will include more extensive details of the literature search. It is suggested that full

details of the literature search should be available on request, but not necessarily included in the

report. Quality and relevance of cost data will vary with their source and nature, which may range

from administrative data collected for other purposes to a bottom up approach specifically directed

towards the assessment being undertaken. If arbitrary values have been assigned to costs,

appropriate justification should be provided.

Usually, only references selected for inclusion in the analysis or commentary will be cited in the

report. However, details of rejected references should be available on request.

10. Is there information on the process for selecting material for assessment?

- Process used by assessors

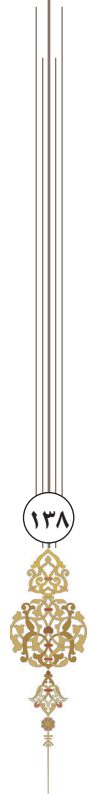
{The report should indicate who has undertaken selection and extraction of data and how this processing has been done.}

- Technical issues

{If these are addressed, include the source of material, and the basis for selection.}

- Safety

{For example, regulatory decisions; information on adverse effects. The basis for selection of material should be indicated.}



- Efficacy/effectiveness

{Details of the basis for selection should be given — for example, consideration of study design,

numbers of subjects. Is it made clear why the selected papers have been chosen and not others?}

- Economic impact

{May include cost or economic studies of similar applications; the basis for selection should be given.}

- Equity

{Material relevant to the local health care system and community, possibly also to the disease or

condition for which the technology is to be used. Details of the basis for selection should be given.}

- Societal and Ethical issues

{Any specific issues relevant to the technology and its use should be included.}

- Organisational issues

{Any issues specific to the local health care system that are related to the acquisition and operation

of the technology.}

11. Is there information on the basis for interpretation of selected data ?

- Technical issues

{If technical issues related to the technology have been assessed, they should be addressed clearly

and appropriately.}

- Safety

{The relevance to the specific application and the local health care system should be made clear.}

- Efficacy/effectiveness

{The report should describe results of relevant studies and consider their quality and limitations.

There should be an indication of how these results have been synthesised; the approach taken to any

none — quantitative synthesis should be outlined.}

- Economic impact

{The approach to any synthesis and extrapolation of results from the literature selected should be

described. If the HTA report includes cost or economic analysis, details of methods used and



assumptions made are required. The quality of available studies should be considered. There should be adequate sensitivity analysis.}

- Equity

{There should be a description of what has been done in the analysis, including the arguments and approaches used.}

- Societal and ethical issues

{The basis for discussion should be clearly outlined.}

- Organisational issues

{Sources of information should be clear and analysis transparent.}

Appraisal of the quality of the available material should be an important component of an HTA

report. Assessment of quality of life studies should consider whether valid instruments have been

used. For these and other types of study attention should be paid to whether there is good

comparison between groups.

12. Are the results of the assessment clearly presented?

There will be a synthesis from the analysis of the material selected for assessment — quantitative or

non quantitative. Absolute values should be presented, not just relative values.

Estimates or

indications of uncertainty and potential bias should be included.

13. Is there interpretation of the assessment results?

There should be a clear interpretation of the results. It will be helpful to include comment on their

likely relevance to clinical practice and to the health care system.

Tabular presentation of material is a commonly used and helpful approach.

14. Are the findings of the assessment discussed?

Discussion of the findings should include:

- The relationship of the results obtained to the question being addressed by the assessment.

{Information from the literature may help only to a limited extent.}

- Comment on missing or uncertain information, and the reliability of the analysis

{This may perhaps be brief.}

- The basis for the opinions and conclusions in the report.

{Do the assessment findings follow from the data? Are additional assumptions or opinions



contributing to the position taken? If so, what are they? Has the report addressed all the potential benefits and disadvantages of the intervention? Have the objectives of the assessment been met?}

The discussion should be bringing earlier components of the report together in the context of the question that has been asked.

Frequently, judgements will have to be taken in the absence of definitive data on the performance of a technology. The nature and basis of such judgements should be made explicit. As in other parts of the report, transparency should be a key feature. The reader should be given a clear account of what has been done, what has been assumed and what has not been done.

15. {If relevant to the assessment, are medico legal implications considered?}

16. Are the conclusions from the assessment clearly stated?

The report should reach clear conclusions, which will make reference to the question addressed by

the assessment and, where appropriate, its context. The conclusions should flow from the evidence

that has been reviewed. Some HTA reports will include recommendations. Not all agencies will have

a mandate to make explicit recommendations, but the conclusions of the assessment should be clear

to the reader.

17. {Are there suggestions for further action?}

It may be helpful for the HTA report to include discussion of current research/information gaps,

directions for future research and assessment and approaches to dissemination of findings.

It may be useful for HTA reports to address the implications of their findings for policy, where such

analysis is within the mandate of the assessment organisation.





جدول ضمیمه ۳- جدول نتایج بررسی کیفیت مقالات ارزیابی فن آوری سلامت:

Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement	T Lourenc o, et al 2008	yes	committe e members, named	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
High-intensity focused ultrasound for prostate cancer	Andrew Dillon Chief Executive 2005 (69)	no	Author	no	no	yes	no	no	yes	no	no	No	no	no	no	yes	yes	yes
A health economic evaluation of	Lamotte M, et al 2009	no	Author	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes

concomitant surgical ablation for atrial fibrillation																																		
Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement	T Lourenc o, et al 2008	no	Author	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	no	no	No	yes	-	yes	yes														
		Ques. 1		Ques. 2		Ques. 3		Ques. 4		Ques. 5		Ques. 6		Ques. 7		Ques. 8		Ques. 9		Ques. 10		Ques. 11		Ques. 12		Ques. 13		Ques. 14		Ques. 15		Ques. 16		Ques. 17



منابع:

1. **E.Kennedy, James.** *hIFU in the treatment of solid tumors.* uk: Nature review cancer online, Nature Publishing Group, 18 march 2005. doi:10.1038/nrc1591.
2. *Application of ultrasound in medicine.* **PP., Lele.** 286(24):1317–8., N Engl J Med 1972.
3. *cancer thrapy with ultrasound.* **FW, kremakau.** s.l.: j clin ultrasound, 1979, Vols. 7(4):278-300.
4. **مرکز تعالی خدمات بالینی دانشگاه شهید.** ارزیابی سلامت، روش اولتراسونیک، بهبهشتی، 1389، دانشگاه شهید بهبهشتی: با شدت بالا. تهران
5. *Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy.* **Feng, WU.** 2006, minimally invasive therapy, Vol. 15(1), pp. 26-35.
6. *Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound.* **Fry FJ, Ades HW, Fry WJ.** s.l.: Science, 1958, Vols. 127(3289):83–4.
7. *Precision high intensity focusing ultrasonic machines for surgery.* **FJ., Fry.** s.l.: Am J Phys Med, 1958, Vols. 37(3):152– 6.
8. *Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature.* **Bamber JC, Hill CR.** s.l.: Ultrasound Med Biol, 1979, Vols. 5(2):149–57.
9. *Uber Linseneränderungen An Heraus Genommenen Rinderlinsen durch Ultraschallein Wirkung.* **Zeiss, E.** s.l.: Arch F Ophth 1938, 1938, Vols. 139:301–22.
10. *Effects of ultrasonic waves on the refractive media of the eye.* **Lavine O, Langenstrass KH, Bowyer CM, et al.** s.l.: AMA Arch Ophthalmol, 1952, Vols. 47(2):204-19.
11. *MR imaging-guided focoused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast.* **Baum, J, Singer, S and Jolesz, FA.** s.l.: Radiology, 2001, Vols. 219(1):179-85.
12. *Focal chorioretinitis produced by ultrasound.* **Purnell, EW, et al., et al.** s.l.: Invest Ophthalmol, 1964, Vols. 3:657-64.
13. *thrapeutic ultrasound in the production of ocular lesion.* **Coleman, DJ, Lizzi, FL and Jakobi, FA.** s.l.: AM.J Ophthalmol, 1978, Vols. 86:185-92.
14. *Thermal model for ultrasonic treatment of glocoma.* **Lizzi, FL, Driller, J and Ostromgilsky, M.** s.l.: Ultrasound Med Biol, 1984, Vols. 10(3):289-98.



15. *High intensity focused ultrasound-asurgical technique for the tretment of discete liver tumours.* **Ter Harger, G, Sinnett, D and Rivens, I.** s.l.: Phys Med Biol, 1989, Vols. 34(11):1743-50.
16. *High-intensity focoused ultrasound in the tretment of experimental liver tumor.* **Cheng, SQ, Zhou, XD and Tang, ZY.** s.l.: J Cancer Res Clin Oncol, 1997, Vols. 123(4):219-23.
17. *Extracorporeal higt-intensity focused ultrasound for VX2 liver tumors in the rabbit.* **Part, F, Centarti, M and Sibille, A.** s.l.: Hepatology , 1995, Vols. 21(3):832-6.
18. *Extracorporeal ablation of liver tissue by high-intensity focused ultrasound.* **Sibille, A, Prat, F and Chapelonjy.** s.l.: Oncology, 1993, Vols. 50(5):375-9.
19. *High-intensity focused ultrasound in the treatment of experimental liver cancer.* **Yang, R, Reilly, CR and Rescorla, FJ.** s.l.: Arch Surg, 1991, Vol. 126(8).
20. *Extracorporeal high intensity focoused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patient with solid carsinomas in china.* **Wu, F, Wang, ZB and Chen, WZ.** s.l.: Ultrason Sonochem, 2004, Vols. 11(3-4):149-54.
21. *Advanced hepatocellular carcinoma:treatment with focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization.* **Wu, F, Wang, ZB and Chen, WZ.** s.l.: Radiology, 2005, Vols. 235(2):659-67.
22. *High intensity foucoused ultrasound alone for malignant solid tumors.* **Chen, W, et al., et al.** s.l.: Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2002, Vols. 24(3):278-81.
23. *The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population.* **Illing, RO, et al., et al.** England: British Journal of Cancer, 2005, Vols. 93, 890 – 895.
24. *Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer.* **Li, CX, et al., et al.** China: World J Gastroenterol., 2004, Vols. 1;10(15):2201-4.
25. **Navarro, Laura.** *HIFU, a new treatment option for liver cancer.* canada: CATALAN AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND RESEARCH, 2008.
26. *High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins.* **Lian, Zhang, et al., et al.** 2, Berlin: Springer Berlin / Heidelberg, 2009, European Radiology, Vol. Volume 19, pp. 437-445.
27. *Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma.* **Li, y, et al., et al.** Issue 12, China: s.n., December 2007, Journal of Gastroenterology and Hepatology, Vol. Volume 22, pp. 2148-2154.



28. *High-intensity focoused ultrasound in the treatment of prostate.* **Bihrlle, R, Foster, RS and Sanghvi, NT.** 1994, Urology, Vol. 43(2 Suppl), pp. 21-6.
29. *High intensity focoused ultrasound in the treatment of Prostate disease.* **Foster, RS, Bihrlle, R and Sanghvi, NT.** 1993, Eur Urol, Vol. 239(suppl 1), pp. 29-33.
30. *High intensity focoused ultrasound experimentation on human benign prosttic hypertrophy.* **Gelet, A, Chapelon, JY and Margonari, J.** 1993, Eur Urol, pp. 44-7.
31. *High- intensity focused ultrasound(hifu) in the treatment of benign prostatic hyperplasia.* **Ebert, T, Graefen, M and Miller, S.** s.l.: 50. Ebert T, Graefen M, Miller S, et al. High-intensity, 1995, Keio J Med, Vol. 44(4), pp. 146-9.
32. *Treatment of benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound: an initial clinical trial in Japan with magnetic resonance imaging of the treated area.* **Nakumura, K, Baba, S and Fukazawa, R.** Japan: s.n., 1995, Int J Urol, Vol. 2(3), pp. 176-80.
33. *Hifu Energy for benign prostatic hyperplasis:clinical response at 6 months to treatment using Sonatable 200.* **Nakamura, K, Baba, S and Saito, S.** Japan: s.n., 1997, J Endourol, Vol. 11(3), pp. 197-203.
34. **Sanghvi, NT, Foster, RS and Bihrlle, R.** *Noninvasive surgery of prostate tissue by hifu: an update report.* s.l.: Eur J Ultrasound, 1999. pp. 19-29.
35. *Canadian experiance with high intensity focoused ultrasound for the treatment of BPH.* **Sullivan, L, Casey, RW and Pommerville, PJ.** Canada: s.n., 1999, can J Urol, Vol. 6(3), pp. 799-805.
36. *Clinical outcome of hifu for treating benign prostatic hyperplasia: perliminary report.* **Uchida, T, Muramoto, M and Kyunou, H.** Japan: s.n., 1998, Urology, Vol. 52(1), pp. 66-71.
37. *Hifu for benign prostatic hyperplasia.* **Uchida, T, Yokoyama, E and Iwamura, M.** Japan: s.n., 1995, Int J Urol, Vol. 2(3), pp. 181-5.
38. *In vivo effects of hifu on prostatic adenocarsinoma Dunning R3327.* **Chapelon, JY, Margonari, J and Vernier, F.** 1992, Cancer Res, Vol. 52(22), pp. 6953-7.
39. *Effect of hifu on human prostate cancer in vivo.* **Madersbacher, S, Pedevilla, M and Vingers, L.** 1995, Cancrer Tes, Vol. 55(15), pp. 3346-51.
40. *High intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of localized prostate carsinoma .* **Beerlage, HP, Pedevilla, M and Vingers, L.** 1999, Urology, Vol. 54(2), pp. 273-7.
41. *treatment of prostate cancer with transrectalfocused uktrasound;early clinical expriance.* **Gelte, A, Chapelon, JY and Bouvier, R.** 1996, Eur Urol, Vol. 29(2), pp. 174-83.
42. *Transrectal hifu in the treatment of localized prostate csncer.* **Rebillard, X, Gelet, A and Davin, JL.** 2005, J Endourol, Vol. 19(6), pp. 693-701.

43. *Hifu and localized prostate cancer: efficacy result from the European multicentric study.* **Thuroff, S, Chaussy, C and Vallancien, G.** 2003, J Endourol, Vol. 17(8), pp. 673-7.
44. *Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study .* **Vallancien, G, Prapotnich, D and Cathelineau, X.** 2004, J Urol, Vol. 171(6Pt!), pp. 2265-7.
45. **Sanghvi, NT, Foster, RS and Bihrl, R.** *Noninvasive surgery of prostate tissue by hifu: an update report.* 1999. pp. 19-29.
46. *High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience.* **Blana, a, et al., et al.** Germany: Elsevier, 2004, Urology, Vol. 63(2), pp. 297-300.
47. *A clinical noninvasive, MR imaging-monitored ultrasound surgery method.* **Hynnen, K, Freund, WR and Cline, HS.** 1996, Radiographics, Vol. 16(1), pp. 185-95.
48. *MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast.* **Hynnen, K, Pomeroy, O and Smith, DN.** 2001, Radiology, Vol. 219(1), pp. 176-85.
49. *A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided ultrasound surgery.* **Huber, PE, Jenne, JW and Rastert, R.** 2001, Cancer Res, Vol. 61(23), pp. 8441-7.
50. *MR imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathologic findings.* **Gianfelice, D, Khiat, A and Amara, M.** 2003, Breast cancer Res Treat, Vol. 82(2), pp. 93-101.
51. *A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer.* **Wu, F, et al., et al.** 12, China: s.n., 2003, British journal of cancer, Vol. 89, pp. 2227-33.
52. *Expression of tumor antigen and heat-shock protein 70 in breast cancer cells after hifu ablation.* **Feng, WU, et al., et al.** China: s.n., 2006, Annals Of Surgical Oncology, Vol. 14(3), pp. 1237-1242.
53. *“Wide Local Ablation” of Localized Breast Cancer using HIFU.* **Feng, WU, et al., et al.** China: s.n., 2007, Journal of Surgical Oncology, Vol. 96, pp. 130-136.
54. *High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors.* **Adams, JB, Moore, RG and Anderson, JH.** 1996, J Endourol, Vol. 10(1), pp. 71-5.
55. *Effects of Hifu on kidney tissue in the rat and the dog.* **Chapelon, JY, Margonari, J and Theille re, Y.** 1992, Eur Urol, Vol. 22(2), pp. 147-52.
56. *In vitro and in vivo ablation of porcine renal tissues Hifu.* **Daminanou, C.** 2003, Ultrasound Med Biol, Vol. 29(9), pp. 1321-30.



57. *MRI monitoring of the effect of tissue interdaces in the penetration of Hifu in the kidney in vivo.* **Damianou, C.** 2004, *Ultrasound Med Biol* , Vol. 30(9), pp. 1209-15.
58. *Morphology of tissue destruction induced by foused ultrasound.* **Susani, M, Madersbacher, S and Kratzik, C.** 1993, Vol. 23(1), pp. 34-8.
59. *Hifu as noninvasive therapy for multilocal renal carsinoma:case study and review of literature.* **Kohrmann, Ku, Michel, MS and Gaa, J.** 2002, *J Uorl*, Vol. 167(6), pp. 2397-403.
60. *PRELIMINARY EXPERIENCE USING HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED STAGE RENAL MALIGNANCY.* **FENG, WU, et al., et al.** China: s.n., 2003, *THE JOURNAL OF UROLOGY*, Vols. 170,2237-2240, pp. 2237-2240.
61. *The effects of the focused extracorporeal pyrotherapy on a human bladder tumor cell line(647 V).* **Chartier-Kastler, E, Chopin, D and Vallancien, G.** 1993, *J Urol*, Vol. 149(3), pp. 634-7.
62. *Focused extracorporeal therapy.* **Vallancien, G, Chartier-Kastler, E and Bataille, N.** 1993, *Eur Urol*, Vol. 23(1), pp. 48-52.
63. *An experimental study on Hifu combined with mitomycin treatment of bladder tumor.* **Wang, GM, Yang, YF and Sun, LA.** 2003, *ZhonghuA Wai Ke Za Zhi*, Vol. 41(12), pp. 897-900.
64. *A feasibility study for the non-invasive treatment of superficial bladder tumors with focused ultrasounded.* **Watkin, NA, Morris, SB and Rivens, IH.** 1996, Vol. 78(5), pp. 715-21.
65. *Ablation of superficial bladder tumors with focused extracorporeal pyrothrapy.* **Vallancien, G, Harouni, M and Guilonneau, B.** 1996, *Urology*, Vol. 47(2), pp. 204-7.
66. *High energy underwater shock wave treatment on implanted urinary bladder cancer in rabbits.* **Hoshi, S, Orikasa, S and Kuwahara, M.** 1991, Vols. 81(4):317-9.
67. *Noninvasive arterial occlusion using MRI-guided focused ultrasound.* **Hyneyen, K, Colucci, V and Chung, A.** 1996, *Ultrasound Med Biol*, Vol. 22(8), pp. 1071-7.
68. *Hifu a method of hemostasis.* **Vaezy, S, Martin, R and Crum, L.** 2001, *Echocardiography*, Vol. 18(4), pp. 309-15.
69. **Dillon, Andrew.** *High-intensity focused ultrasound for atrial fibrillation in association with other cardiac surgery.* NHS. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. clinical guideline. reference number N1082.
70. *Combination of high intensity focused ultrasound and Xiao Ji Zhi Tong San in treating pancreatic carcinoma.* **Ge, X-G, et al., et al.** Chaina: s.n., 2006, *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, Vol. 22(8), pp. 1223-6.



71. *Feasibility of US-guided Hifu in patients with advanced Pancreatic cancer: Initial Experience.* **Wu, Feng, et al., et al.** 2005, Radiology, pp. 1034-1036.
72. *Treatment of uterine leiomyosarcoma nude mouse model using hifu.* **Keshavarzi, A, Vaezy, S and Noble, ML.** 2002, Gynecol Oncol, Vol. 86(3), pp. 344-50.
73. *Treatment using hifu.* **Keshavarzi, A, Vaezey, S and Noble, ML.** 2003, Fertil Steril, Vol. 80(2), pp. 61-7.
74. *hifu: a new strategy to manage primary bone tumors.* **chen, wenzhi and zhou, kun.** 16, china: s.n., 2005, Vols. 494-500.
75. *changes in circulating immunosuppressive cytokine levels of cancer after hifu treatment.* **zhou, qiang, et al., et al.** changqing-china: ultrasound in med. & bio, 2008, Vols. 34-no.1-pp.81-87.
76. *CHANGES IN CIRCULATING IMMUNOSUPPRESSIVE CYTOKINE levels of cancer patient after hifu treatment.* **wu, f., zhou, l. and chen, w.r.** chongqing-china: int.hypertermia, 2007, Vol. 239(2):1650171.
77. *Effects of High Intensity Focused Ultrasound on Vascular Endothelial Growth Factor in Melanoma Bearing Mice.* **yang, xueqin, et al., et al.** chongqing-china: ultrasonic sonochemistry, 2004, Vols. 11:149-154.
78. *Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation.* **wu, feng, et al., et al.** china: elsevier B.V., 2004.
79. *Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull.* **Hynynen, K and Jolesz, FA.** 1998, Ultrasound Med Biol, Vol. 24(2), pp. 275-83.
80. *The potential of transskull ultrasound therapy surgery using the maximum available skull surface area.* **Sun, J and Hynynen, K.** 1999, J Acoust Soc Am, Vol. 105(4), pp. 2519-27.
81. *Focusing and steering through absorbing and aberrating layers: application to ultrasound propagation through the skull.* **Tanter, M, Thomas, JL and Fink, M.** 1998, J Acoust Soc Am, Vol. 103(5 pt 1), pp. 2403-10.
82. *Modulation of the functional state of the brain using focused ultrasound.* **Velling, VA and Shklyaruk, SP.** Russian: s.n., 1987, Fiziols ZH SSSR Im I M Sechenova, Vol. 73(6), pp. 708-14.
83. *Modulation of the functional state of the brain with the aid of focused ultrasonic action.* **Velling, VA and Shklyaruk, SP.** 1988, Neurosci Behav Physiol, Vol. 18(5), pp. 369-75.
84. *High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma: role of partial rib resection.* **Zhu, H, et al., et al.** China: s.n., 2009, Eur J Radiol., Vol. 72(1), pp. 160-6.



85. *High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience.* **Blлена, A, et al., et al.** Germany: Elsevier, 2004, Urology, Vol. 63(2), pp. 297-300.
86. *Assessment of High Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate cancer.* **Obyn, C and Mambourg, F.** Brussel: s.n., 2009, Acta Chir Belg, Vol. 109, pp. 581-586.
87. *A systematic review of minimally invasive techniques for relief of bladder outflow obstruction.* **Wheelahan , J, et al., et al.** Australia: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S), 2001, ASERNIP-S, Vol. 132.
88. *A systematic review of minimally invasive techniques for the relief of bladder outflow obstruction.* **Scott, N A, Wheelahan, J and Cartmill, R.** Australia: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical, 2002, ASERNIP-S, Vol. 92.
89. **Society, Canadian Cancer.** *High-intensity focused ultrasound (HIFU) is a minimally invasive technology that destroys cancerous prostate tissue.* Toronto: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006.
90. *Prevention of post-focal thermal damage by formation of bubbles at the focus during high intensity focused ultrasound therapy.* **Foley, J, Luo, W and Vaezy, Sh.** 2008, Medical Physics, Vol. 35(10), pp. 4292-99.
91. *Leiomyoma Shrinkage After MRI-Guided Focused Ultrasound Treatment: Report of 80 Patients.* **Suzanne, D LeBlang, Hctor, Katherine and Steinberg, Fred L.** 2010, American Journal of Roentgenology, Vol. 194, pp. 274-280.
92. *Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus.* **Zhang, L, et al., et al.** China: Elsevier, 2010, Eur J Radiol., Vol. 73(2), pp. 396-403.
93. *Complications of high intensity focused ultrasound in patients with recurrent and metastatic abdominal tumors.* **Jian-Jun, Li, et al., et al.** 2007 May , World J Gastroenterol , Vol. 13(19), pp. 2747-2751.
94. *Sonablate® 500 System for prostate cancer.* **Irving , Lee.** s.l.: ASERNIP-S, March 2006.
95. **Rosaria Perrini, Maria, et al., et al.** *HTA REPORT HIFU for the treatment of prostate cancer.* s.l.: National Health Service (NHS), July 2011.
96. *A health economic evaluation of concomitant surgical ablation for atrial fibrillation.* **Lamottea, M, et al., et al.** Belgium: Elsevier, 2007, Eur J Cardiothorac Surg , Vol. 32, pp. 702-710.
97. *Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement.* **Lourenco, T, et al.,**



et al. UK: NIHR HTA Programme, 2008, Health Technology Assessment , Vol. 12:35.

98. *High-intensity focused ultrasound (HIFU):effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins.* **Zhang, Lian , et al., et al.** China: Eur Radiol, 2009, Vols. 19: 437–445.

99. **Navarro, Laura .** *HIFU in the treatment of liver cancer.* s.l.: CATALAN AGENCY FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND RESEARCH, MAY'09.



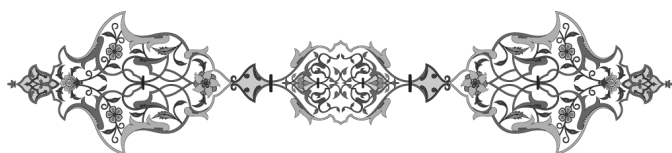
گزارش ارزیابی فناوری سلامت
روش القای تحمل ایمنی (Immune Tolerance Induction)
در کودکان مبتلا به بیماری هموفیلی A

پژوهشگر و همکاران:

دکتر پیمان عشقی، دکتر عبدالمجید چراغعلی، دکتر راضیه حنطوش زاده

مجری:

موسسه ملی تحقیقات سلامت



گزارش کامل:

مقدمه و توصیف فن آوری:

هموفیلی

قدیمی‌ترین نوشته‌ای که حاکی از شناخت این بیماری می‌باشد به قواعد خاخام‌های یهودی به دو قرن بعد از میلاد مسیح برمی‌گردد که طبق آن چنانچه پسر بچه‌ای دارای دو برادر باشد که هر دوی آنها در اثر خونریزی بدنبال ختنه کردن فوت کرده باشند آن پسر بچه از ختنه کردن معاف خواهد بود. پزشک عرب، ابوالقاسم بن العباس الزهراوی (سال ۱۰۱۳-۱۱۰۶) پدر علم جراحی که در قرن دوازدهم میلادی می‌زیست خانواده‌ای را شرح می‌دهد که پسران این خانواده به علت خونریزی در اثر کوچکترین آسیبی از بین می‌رفتند. سپس در سال ۱۸۰۳ یک پزشک فیلادلفیایی به نام دکتر اتو (John otto) گزارشی با عنوان استعداد خونریزی بیش از حد در بعضی خانواده‌ها منتشر کرد. وی دریافت که این بیماری ارثی است و افراد مذکر را درگیر می‌کند. او این بیماری را تا سه نسل قبل ردیابی کرد. اولین بار کلمه هموفیلی در توضیح این بیماری توسط Hopff در دانشگاه زونیخ در سالهای ۱۸۲۸ بکار رفت. هموفیلی به نام بیماری شاهان نیز نامیده می‌شود. این بدان علت است که ملکه ویکتوریا، ملکه انگلستان در سال‌های ۱۸۳۷ تا ۱۹۰۱ ناقل بیماری بود و هشتمین فرزند وی هموفیلی داشت و از خونریزی‌های مکرر رنج می‌برد. در قرن ۲۰ پزشکان بدنبال علت هموفیلی بودند. تا قبل از این زمان آنها بر این عقیده بودند که عروق افراد هموفیلی شکننده است. در دهه ۱۹۳۰ علت هموفیلی را نقص پلاکتی می‌دانستند تا اینکه در سال ۱۹۳۷ Taylor و patek، دو پزشک هاروارد، یافتند که می‌توان اختلال انعقادی هموفیلی را با افزودن ماده‌ای از پلاسما اصلاح کرد. آنها این ماده را کلوبراین ضد هموفیلی نامیدند (۱).

در سال ۱۹۴۴، pavlosky دریافت که خون یک بیمار هموفیلی می‌تواند اختلال انعقادی در بیمار دیگر را اصلاح کند. او اینگونه فرض کرد که دو نوع هموفیلی با کمبود دو نوع پروتئین وجود دارد. در سال ۱۹۶۴ فاکتورهای انعقادی به تفصیل شرح داده شدند. در اوایل دهه ۱۹۶۰ بیماران هموفیلی با خون کامل یا پلاسمای تازه درمان می‌شدند ولی متأسفانه در این محصولات میزان کافی فاکتور ۸ یا ۹ به منظور جلوگیری از خونریزی وجود نداشت و اکثر مبتلایان به هموفیلی شدید در کودکی یا اوان جوانی در اثر



خونریزی در ارگان‌های حیاتی می‌مردند. در دهه ۱۹۶۰ دکتر پول (pool) کرایو پرسیپیتیت را کشف نمود. وی دریافت که کرایو غنی از فاکتور هشت است. در این زمان بود که فاکتور کافی به بیماران هموفیلی می‌رسید و جراحی در این بیماران امکان پذیر شد. در دهه ۱۹۷۰ کنسانتره‌های حاوی فاکتور ۸ و ۹ تهیه گردید (۱).

هموفیلی یک بیماری خونریزی دهنده‌ی مادرزادی وابسته به جنس است که به دلیل اختلال در تولید فاکتورهای انعقادی ۸ (هموفیلی A) یا ۹ (هموفیلی B) و در نتیجه‌ی جهش ژن‌های مرتبط پدید می‌آید. در حدود یک مورد از هر ۱۰ هزار تولد رخ می‌دهد. برآورد می‌شود که ۴۰۰ هزار نفر در گستره‌ی جهان، به این بیماری دچار باشند. شیوع هموفیلی A از هموفیلی B بیشتر بوده و در حدود ۸۵-۸۰ درصد کل موارد را دربر می‌گیرد. (۳۰-۴۰ درصد موارد شدید و ۳۰ درصد خفیف). با وجود درمان‌های رایج کنونی، فرد مبتلا به هموفیلی در صورت دسترسی به درمان‌های کافی، باید طول عمری برابر افراد طبیعی جامعه داشته باشند (۱).

تشخیص هموفیلی

در حدود یک سوم بیماران هموفیلی هیچگونه پیشینه‌ی خانوادگی از این بیماری را ندارند، و بصورت New motasion ظهور می‌کنند. بنابراین تشخیص قطعی هموفیلی با اندازه‌گیری دقیق فاکتورها و اثبات کمبود فاکتورهای ۸ یا ۹ امکان پذیر است، چون ممکن است در هموفیلی خفیف PTT طبیعی باشد. به‌طور کلی شدت اختلالات خونریزی دهنده در بیماران هموفیلی با سطح فاکتورهای انعقادی در ارتباط است که در جدول شماره ۱ زیر نشان داده شده است (۱):

جدول شماره-۱

موارد خونریزی	سطح فاکتورهای انعقادی (واحد/سی سی) درصد فعالیت	شدت
خونریزی خودبه‌خود، به ویژه به درون مفاصل‌ها و ماهیچه‌ها	کمتر از ۱ IU/cc (کمتر از ۰.۱٪)	شدید
خونریزی‌های خودبه‌خودی موردی، خونریزی شدید به دنبال جراحی یا ضربات شدید	۱ تا ۵ IU/cc (۰.۱-۰.۵٪)	متوسط
خونریزی شدید به دنبال جراحی یا ضربات شدید	۴۰ IU/cc تا ۵ درصد (۰.۴-۰.۵٪)	خفیف



تظاهرات خونریزی در بیماران هموفیلی:

- محل و شیوع خونریزی

جدی	تهدید کننده‌ی زندگی
• خونریزی درون مفصلی (همارتروزانو-آرنج) ۷۰-۸۰٪	• دستگاه عصبی مرکزی (CNS) کمتر از ۵٪
• ماهیچه/ بافت نرم ۵-۱۰٪	• دستگاه گوارش (GI)
• دهان/ لثه‌ها/ بینی	• گردن/ گلو
• خون ادراری (هماچوری)	• ضربات شدید

عوارض بیماری هموفیلی

عوارض بیماری هموفیلی یا مربوط به خود بیماری است و یا مرتبط با عوارض ناشی از درمان‌های انجام شده می‌باشد. عوارض بیماری بدلیل ماهیت خونریزی بوده، بخصوص در انواع شدید هموفیلی A و کمتر در هموفیلی B گاه گاه خونریزی‌های جدی و تهدید کننده حیات دیده می‌شود (۲).

مشکلات مفصلی

مهمترین مشکل، خونریزی مکرر مفصل است که منجر به عوارض مفصلی و آرتروپاتی مزمن هموفیلی می‌شود. این پدیده در دهه دوم زندگی رخ می‌دهد. زمان ایجاد این پدیده به شدت خونریزی و درمان‌های انجام شده بستگی دارد. در نتیجه سینوویت مزمن پیوسته و خونریزی‌های پی در پی، آسیب برگشت ناپذیر غضروف مفصلی ایجاد می‌گردد. تغییرات ثانویه مانند انقباض بافت نرم، آتروفی ماهیچه‌ای و بدشکلی زاویه دار نیز روی می‌دهد و دامنه حرکات مفصل کاهش می‌یابد. این خونریزی‌ها^۱ ممکن است سبب ایجاد تغییر شکل در مفصل، از دست دادن حرکات، آتروفی عضلات، و ایجاد contracture مفصل در دهه اول و دوم زندگی بشوند که در مجموع منجر به کاهش قابل توجه در عملکرد (function) بیمار خواهد گردید. منشاء خونریزی مفاصل در بیمار هموفیل سینوویوم است. سینوویوم مفصل نسجی است بسیار پر خون و ظریف و شکننده که سطح مفاصل را می‌پوشاند و در واقع موجب نرمی و روانی حرکات مفصل می‌شود. بعد از اینکه حفره مفصل پر از خون شد، مفصل متورم، گرم و تندر می‌شود. تغییر وضعیت مفصل از این position منجر به بروز درد بیشتر در بیمار می‌گردد و به منظور جلوگیری از درد محدودیت حرکتی ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه بیمار سعی می‌کند که هیچ حرکتی به مفصل مبتلا



ندهد، اسپاسم در عضلات اطراف نیز بطور ثانویه ایجاد می‌شود. **هدف از درمان** در هماتروز حاد این است که هر چه زودتر جلوی خونریزی بیشتر را بگیریم. برای رسیدن به این منظور بهترین زمان شروع درمان در همان موقعی است که بیمار علائم هشدار دهنده (aura) را احساس نمود. مهمترین اقدام اولیه در درمان هماتروز حاد جایگزینی فاکتور در اسرع وقت می‌باشد. میزان تجویز فاکتور باید به اندازه‌ای باشد که سطح خونی مناسب برای توقف خونریزی را ایجاد نماید. **مؤثرترین روش** در شروع درمان، استفاده از یک برنامه درمانی در خانه (home therapy program) می‌باشد. در این برنامه به بیمار (یا خانواده او) آموزش‌های لازم برای تجویز فاکتور در زمان مناسب داده میشود (۳).

- هماتروز مزمن (۳)

خونریزی‌های مکرر در یک مفصل (target joint) با تغییرات مزمن در تمام نسوج داخل و اطراف مفصل شامل: سینوویوم، غضروف، کیسول، لیگامان‌ها، استخوان و عضلات همراه می‌گردد. سینوویت مزمن معمولاً در دهه اول و دوم زندگی دیده می‌شود. اداره و درمان آرتروپاتی مزمن هموفیلی به مرحله‌ای از بیماری که بیمار در آن قرار دارد بستگی دارد.

Target joint: مفصلی که در سه ماه گذشته بیش از سه بار خونریزی خودبخود داشته است.

- سینوویت مزمن (۳)

بدنبال خونریزی‌های مکرر در یک مفصل، سینوویوم دچار التهاب مزمن گردیده و نهایتاً هیپرتروفی شده و سبب می‌شود که مفصل در ظاهر هم متورم به نظر برسد. وجود هیپرتروفی سینوویوم را می‌توان با انجام سونوگرافی یا MRI اثبات کرد. هدف از درمان، کنترل سینوویت و حفظ عملکرد (function) خوب در مفصل می‌باشد. انواع روش‌هایی که برای انجام این کار وجود دارد عبارتند از:

سینوکتومی جراحی که به دو روش آرتروسکوپی و باز (arthroscopic and open synovectomy) قابل انجام است سینوکتومی جراحی، چه با روش آرتروسکوپی و چه باز، نیاز به یک تیم با تجربه، مرکز تخصصی هموفیلی، و مقادیر زیادی فاکتور دارد. امروزه بندرت نیاز به سینوکتومی جراحی پیدا می‌شود و تنها در صورتی که سایر درمان‌ها^۱ (که کمتر تهاجمی هستند ولی به همان نسبت مؤثر می‌باشند) بی‌اثر باشند، انجام می‌شود.

سینوکتومی مدیکال (سینوئورتزیس) که به دو روش شیمیایی و رادیوایزوتوپیک (chemical and radioisotopic synoviorthesis) روش انتخابی در درمان سینوویت مزمن بیماران هموفیلی سینوکتومی غیر جراحی می‌باشد. واضح است که سینوئورتزیس رادیوایزوتوپیک با یک دارویی که فقط



اشعه بتا دارد (فسفر-۳۲ یا ایتريوم-۹۰) مؤثرترین و غیرتهاجمی‌ترین روش موجود است، کمترین عوارض را دارد و و بطور سرپائی قابل انجام می‌باشد. برای اینکار هم می‌شود از ری‌فامپیسین استفاده کرد و هم از اکسی تتراسیکلین کلرهدرات. سینووکتومی شیمیائی تا زمان کنترل سینوویت نیاز به تزریقات هفتگی دارد. قیمت پایین‌تر عامل شیمیائی که در این روش به کار می‌رود با نیاز به تزریقات متعدد فاکتور و دارو در واقع جبران می‌شود.

– آرتروپاتی مزمن هموفیلی (۳)

بعد از دهه دوم زندگی ممکن است که ایجاد شود و بر حسب شدت خونریزی و درمان‌های انجام شده ممکن است زودتر یا دیرتر رخ دهد. علت بروز این مشکل ایجاد یک سینوویت مزمن پایدار و هم‌اتروزهای مکرر می‌باشد که منجر به تخریب غیرقابل برگشت در غضروف مفصل می‌گردد. ممکن است فیبروز و انکیلوز استخوانی ایجاد شود. هدف از درمان بهبود عملکرد مفصل و از بین بردن درد می‌باشد. انتخاب نوع درمان در آرتروپاتی مزمن هموفیلی بستگی دارد به مرحله (stage) بیماری و امکانات موجود و در دسترس دارد.

– پسودوتومور (pseudotumor) (۳)

مشکلی است که منحصراً در بیماران هموفیل بروز می‌کند و می‌تواند بالقوه تهدید کننده زندگی یا اندام بیمار باشد. شایعترین محل‌هایی که ممکن است بروز کند در استخوان‌های بلند یا لگن می‌باشد. در اثر درمان ناکافی خونریزی در نسوج نرم، معمولاً در عضله‌ای که در مجاورت استخوان است، ایجاد می‌شود. استخوان هم بطور ثانوی ممکن است درگیر شود. اگر درمان نشود ممکن است اندازه اش بسیار بزرگ شود و به عناصر عروقی، عصبی مجاور فشار شدیدی وارد کند و یا سبب بروز شکستگی پاتولوژیک در استخوان شود. همچنین ممکن است از پوست مجاور فیستولیزه شود. اگر ضایعه محیطی باشد و کاملاً لوکالیزه، ممکن است که آسپیراسیون ضایعه و تزریق چسب فیبرینی fibrin glue در داخل ضایعه مؤثر باشد.

– شکستگی‌ها (۳)

شکستگی در بیماران هموفیلی ناشایع نیست و شایعترین محل‌های آن عبارتند از اطراف زانو و هیپ. بیشترین احتمال بروز شکستگی در اطراف مفاصلی که محدودیت حرکتی پیدا کرده‌اند و دیگری در استخوان‌های استئوپروتیک است. برای درمان شکستگی‌ها در بیماران هموفیل باید در اولین فرصت به



بیمار فاکتور تزریق نمود. درمان مناسب برای هر شکستگی بستگی دارد به نوع شکستگی و در صورت لزوم به عمل جراحی، همراه با تجویز فاکتور انعقادی مناسب عمل جراحی انجام می‌شود.

مهارکننده ها (Inhibitor)

آلوانتی بادی‌هایی هستند که اختصاصاً فعالیت فاکتور هشت یا کمتر فاکتور IX را مهار می‌کنند. این بدان معنی است که فاکتور تزریق شده به سرعت از بین می‌رود. این یک عارضه جدی در بیماران هموفیلی است. بیماران هموفیلی با مهارکننده، خونریزی شدید و جدی دارند و ممکن است متعاقب خونریزی فوت نمایند. ایمنوگلوبولین مهارکننده از نوع IgG و عمدتاً IgG₄ یا مخلوطی از IgG₁ و IgG₄ و برعلیه قسمت A₂ از جایگاه C₂ فاکتور VIII اثر می‌کند. جذب آنتی بادی با جایگاه A₂ مانع تماس فاکتور هشت با فاکتور VIII فعال شده، می‌شود (۴).

❖ چرا مهارکننده بوجود می‌آید؟

به درستی مشخص نیست. تماس با فاکتور هشت آگزوزن در بروز تشکیل مهارکننده مهم است. یک بیمار هموفیلی که فاکتور دریافت نکرده است بندرت مهارکننده تشکیل می‌دهد. از طرف دیگر بیمار هموفیلی که بیش از ۲۵۰ مرتبه درمان شده است بندرت مهارکننده می‌سازد. حذف ژنی مشخص در فاکتور هشت شانس تولید مهارکننده را بیشتر می‌کند. مهارکننده در بعضی موتاسیون‌ها شیوع بیشتری دارد و این مسئله در هموفیلی B خیلی محتمل‌تر از هموفیلی A است. ارتباط مشخص با HLA خاص گزارش شده است. شیوع HLAB₈ -A₁ را در بیماران دارای مهارکننده در مقایسه با بیماران بدون مهارکننده کمتر می‌بینیم. بعضی فاکتورهای تغلیظ شده ممکن است در بروز مهارکننده نقش داشته باشند (۴).

❖ شیوع مهارکننده در بیماران هموفیل

مهارکننده‌ها در ۲۰٪ از بیماران هموفیلی شدید A و ۱ نفر از هر ۱۵ بیمار هموفیلی A خفیف تا متوسط بروز می‌کند و نه تنها فاکتور VIII خارجی بلکه فاکتور VIII داخلی خود بیمار نیز تخریب می‌شود. بیشتر بیمارانی که مهارکننده در آنها تولید می‌شود در مراحل آغازین درمان، یعنی در حدود ۵۰ روز نخست درمان، به این حالت دچار می‌شوند. خوشبختانه در ۶۰٪ موارد مهارکننده در ظرف مدت ۹ ماه از بین می‌رود ولی در ۴۰٪ موارد بعنوان یک مشکل بزرگ باقی می‌ماند. مهارکننده‌ها در هموفیلی B، بسیار نادر و در ۱-۳ درصد بیماران هموفیل شدید B اتفاق می‌افتد. در بسیاری از بیماران این عارضه پس از اولین تزریق‌های فاکتور IX بروز می‌کند و عارضه جدی است زیرا ممکن است با عوارض آلرژی همراه باشد. در صورت وجود تیتراهای پایین (کمتر از ۵ بتسدا)، مهارکننده‌ها ممکن است زودگذر بوده و با وجود



ادامه درمان جایگزینی فاکتورها از میان بروند. برعکس، بیمارانی که تیترهای بالای مهارکننده دارند (بیشتر یا مساوی ۵ بتسدا)، تمایل به ادامه تولید مهارکننده دارند. تیتر مهارکننده‌ها در این بیماران، در صورت درمان نشدن در بلندمدت پایین می‌آید، اما با تزریق دوباره فاکتور در فاصله‌ی ۳-۵ روز، به علت ایجاد پاسخ ایمنی یادآور، تیتر مهارکننده بالا می‌رود(۴).

اولین نشانه وجود مهارکننده این است که بیمار هموفیلی به درمان جایگزین پاسخ مناسب نمی‌دهد.

برای شناسایی مهارکننده توصیه می‌شود در کودکان هر ۳-۱۲ ماه یا پس از ۲۰-۱۰ مرتبه درمان، هر یک که زودتر رخ دهد آزمایش مهارکننده انجام شود. در بزرگسالان براساس نیاز بالینی انجام می‌گیرد. در دو مورد دیگر نیز غربالگری برای شناسایی مهارکننده انجام می‌گیرد. مورد نخست پیش از جراحی و مورد دوم عدم پاسخ مناسب به درمان‌های قبلی است. تشخیص براساس Clotting assay تأیید می‌شود. سهم مساوی از پلاسمای طبیعی و پلاسمای بیمار هموفیلی را مخلوط و سپس اجازه می‌دهند لخته شود. در غیاب مهارکننده فاکتور هشت موجود در پلاسمای مخلوط تقریباً ۵۰ درصد است که منجر به جواب آزمایش PTT طبیعی می‌گردد. در حضور مهارکننده آنتی بادی قادر است که فاکتور هشت موجود در پلاسمای طبیعی را خنثی نماید، بطوریکه میزان فاکتور هشت در پلاسمای مخلوط‌اندک است (یک تا دو درصد) و جواب آزمایش PTT طولانی است. PTT طولانی در پلاسمای مخلوط در بعضی بیماران هموفیلی A با مهارکننده مشاهده می‌شود. اما برخلاف سایر مهارکننده‌ها، مهارکننده فاکتور هشت فقط در دمای ۳۷ درجه انکوباسیون به مدت ۲ ساعت بروز می‌نماید این خصوصیت مهم مهارکننده فاکتور هشت است که مبنای سنجش آن است. واحد مهارکننده Bethesda است. یک واحد Bethesda میزانی از مهارکننده است که نصف فاکتور هشت را در یک میلی لیتر پلاسمای سالم در مدت ۲ ساعت در ۳۷ درجه سانتی گراد غیر فعال سازد(۴).

شدت عیار مهارکننده:

۱- **Low Titer** (عیار پائین) کمتر از 5BU (Bethesda unit) است. تقریباً ۵۰ درصد بیماران هموفیلی A با مهارکننده با تیتر پائین (LT) هستند و نیمی از اینها مهارکننده گذرا دارند. LTها به دو نوع تقسیم می‌شوند:

* **Low Responde/ Low Titer (LR/LT)**: بعضی از بیماران را مهارکننده با پاسخ پایین می‌نامند. در این دسته سطح مهارکننده آنها کمتر از ۵ BU (واحد بتسدا) می‌باشد و حتی اگر در معرض تماسهای مکرر فاکتور VIII قرار گیرند تیتر آنتی بادی افزایش نمی‌یابد، این بیماران پاسخ anamnestic (یادآور)



را بعد از تزریق فاکتور نشان نمی‌دهند. (هرچند در دراز مدت ممکن است به نوع High Responder تغییر یابند (۴).

*** High Responder / low titer (HR/LT): گروه دیگر را مهار کننده با پاسخ‌های بالا می‌نامند. در این دسته هر چند سطح اولیه مهار کننده قبل از تزریق فاکتور VIII کمتر از ۵ BU است ولی اگر در معرض تماس با فاکتور VIII قرار گیرند در عرض ۵ تا ۷ روز سطح فاکتور شدیداً افزایش می‌یابد و به بالاتر از ۵ BU می‌رسد. به عبارت دیگر پاسخ یادآور را بعد از تزریق فاکتور در این بیماران می‌بینیم این پاسخ می‌تواند جزئی یا بسیار شدید باشد (۴).

در اکثر بیماران با پاسخ پائین (LR) با ادامه درمان، مهار کننده از بین می‌رود ولی در پاسخ بالا (HT/LT) (با پاسخ یادآور همراه است که این پاسخ می‌تواند با افزایش یک یا ۲ واحد بتسدا تا بیش از ۹۰۰۰ واحد متغیر باشد ولی بطور معمول افزایش پاسخ به میزان ۲۰۰ تا ۳۰۰ واحد Bethesda است که ۴ تا ۷ روز بعد از تجویز فاکتور هشت شروع، افزایش و سپس کاهش می‌یابد. اگر فاکتور دیگری تزریق نشود پس از یک الی سه ماه عیار آنتی بادی به میزان اولیه خواهد رسید. در بعضی بیماران هموفیل میزان مهار کننده حتی بدون تزریق فاکتور اگزوزن در سطح بالایی باقی می‌ماند.

۲- **High Titer** (عیار بالا) مساوی یا بیش از ۵BU (Bethesda unit) است و با گذشت زمان به کمتر از ۵BU نمی‌رسد (۴).

درمان در بیماران هموفیل با مهار کننده

۱. ITI (القای تحمل ایمنی):

۸۵-۶۰ درصد بیماران هموفیلی A به درمان القای تحمل ایمنی پاسخ می‌دهند، عیار پایین مهار کننده در شروع درمان بستر مناسبی جهت موفقیت درمان است. در بیماران با هموفیلی A که مهار کننده دارند ریشه کنی مهار کننده معمولاً با القای تحمل ایمنی (Immune Tolerance Induction) امکان پذیر است. در سال ۱۹۷۷ Brackmann و Gormsen پروتکلی ارائه نمودند که در آن دوز بالای فاکتور هشت در مدت طولانی باعث حذف مهار کننده‌ها از گردش خون می‌شود. درمان با 100 ug/kg دو بار در روز برای یک تا ۳ سال تجویز می‌شود. عیار مهار کننده در ماههای اول افزایش می‌یابد سپس با ادامه تجویز فاکتور هشت کاهش می‌یابد و به سطح غیر قابل اندازه گیری می‌رسد. هزینه درمان القای تحمل ایمنی (ITI) بسیار گران است ولی ممکن است در بیماران هموفیل با مهار کننده که مکرراً بستری می‌شوند مقرون به صرفه باشد. توافقی فراگیر درباره دوز و روش تجویز برای القای تحمل ایمنی در دسترس نیست و یک کار



آزمایشی بین المللی در حال مقایسه 50^4 /kg سه بار در هفته با تجویز 200^4 /kg در روز است. بیماران با عیار پایین در شروع درمان شانس بهبودی بیشتری نسبت به عیار بالا دارند. القای تحمل ایمنی در بیماران هموفیل B با مهار کننده پاسخ خوبی ندارد و تجویز مکرر فاکتور IX ممکن است باعث واکنش‌های آلرژیک شود و حتی به سندرم نفروتیک مبتلا شوند. تجویز گاماگلوبولین وریدی (IVIG) ممکن است در هموفیلی اکتسابی مؤثر باشد ولی در هموفیلی با مهار کننده مؤثر نیست. درصد موفقیت در کودکان و در بیمارانی که دوز بالای فاکتور هشت دریافت می‌کنند بیشتر است. حتی بیمارانی که تحت درمان القای تحمل ایمنی هستند تا تحقق و موفقیت درمان نیاز به درمان با داروهای by passing دارند (۴).

۲- درمان بیماران هموفیلی A با مهار کننده با داروهای میانبر (rFVIIa) Bypassing Agent (FEIBA, APCC, PCC)

بطور خلاصه تجویز فرآورده میانبر صرفاً در موارد زیر ضرورت دارد:

- ۱ - در خونریزی‌های خفیف و متوسط مشروط بر اینکه بیمار HR باشد (به عبارتی سابقه تیتراژ بیشتر یا مساوی 5BU را داشته باشد) حتی اگر تیتراژ فعلی وی کمتر از 5 باشد.
- ۲ - در خونریزی‌های شدید و بحرانی مشروط بر اینکه تیتراژ فعلی کمتر یا مساوی 5BU داشته باشد.
- ۳ - در خونریزی‌های شدید و بحرانی در بیمارانی که هرچند تیتراژ فعلی کمتر از 5BU دارند ولی اولاً سابقه تیتراژ بیشتر یا مساوی 5BU را دارند (به عبارتی HR هستند) ثانیاً به درمان با دوز بالای فاکتور هشت به عنوان گام اول پاسخ نداده‌اند.
- (در صورتی که در موارد خونریزی‌های شدید و بحرانی " تیتراژ فعلی " در دسترس نیست ضمن چک فوری تیتراژ مهار کننده به آخرین تیتراژ در ۳ ماه گذشته استناد شده و اگر آنهم انجام نشده بود، بیمار را تحت عنوان تیتراژ بالای 5BU در نظر گرفته و درمان کنند تا نتیجه آزمایشات دریافت شود).
- ۴ - آمادگی قبل از عمل و نیز کنترل پس از عمل جراحی (کوچک یا بزرگ) در بیماران HR که سابقه تیتراژ بالاتر از 5BU دارند (۴).

خلاصه درمان بیماران واجد مهار کننده در الگوریتم شکل ۱ آمده است. (۴) در توضیح الگوریتم ذیل ابتدا به چند نکته اشاره می‌شود:

- ۱ - در تعریف این پروتکل خونریزی خفیف و متوسط به خونریزی اطلاق می‌شود که حسب تشخیص پزشک و شرایط بیمار ضرورتی به بستری در بیمارستان جهت کنترل علائم حیاتی، حال عمومی بیمار،



دردهای مقاوم و شدید و نیز انجام بررسی‌های تشخیصی و مشاوره‌ای عمده وجود نداشته باشد. طبعاً به خونریزی‌های واجد شرایط مذکور خونریزی شدید یا بحرانی اطلاق می‌گردد.

۲- در تصمیم‌گیری درمانی طبعاً به تعیین تیترا مهارکننده نیاز است. بدیهی است در خونریزی‌های خفیف (متوسط) رجوع به سوابق غربالگری هر ۳ تا ۶ ماه کفایت می‌کند ولی در خونریزی‌های شدید و بحرانی یا آمادگی عمل جراحی (چه بزرگ و چه کوچک) جدا از سوابق فوق تیترا فعلی نیز حتماً باید چک شود (۴).

❖ (PCC) پروترومبین کمپلکس تغلیظ شده:

در بیماران هموفیلی A با مهارکننده بکار می‌رود و باعث فعال شدن فاکتور VII، X و فاکتور II می‌شود و مسیر فاکتور هشت را دور می‌زند. دوز اولیه $^{u}/kg$ ۷۵ هر ۸ الی ۱۲ ساعت است. تقریباً ۵۰ درصد بیماران با مهار کننده به این درمان پاسخ می‌دهند و اگر بعد از ۲ الی ۳ تزریق پاسخ حاصل نشد درمان دیگری بکار می‌رود. در صورت استفاده مکرر از پروترومبین کمپلکس تغلیظ شده بیمار باید از نظر DIC و سکتة قلبی تحت کنترل و مراقبت باشد (۴).

❖ APCC پروترومبین کمپلکس تغلیظ شده فعال: (Activated Prothrombin Complex Concentrate)

نمونه موجود این دارو در کشور FEIBA است. باعث افزایش میزان فاکتورهای VII_a و X_a و IX و پروترومبین می‌شود و حتی در بیماران هموفیلی A با عیار بیش از ۵۰ واحد Bethesda مؤثر است. دوز اولیه $^{u}/kg$ ۷۵ که هر ۸ الی ۱۲ ساعت قابل تکرار است. تقریباً ۷۵ درصد بیماران هموفیلی A با مهار کننده به این درمان پاسخ می‌دهند. در بعضی بیماران میزان جزیی فاکتور هشت موجود در FEIBA ممکن است باعث افزایش پاسخ یادآور شود. در دوزهای مکرر لازم است از نظر DIC و سکتة قلبی تحت مراقبت باشد و از درمان همزمان آفیبرینولیتیک اجتناب شود. حداکثر مصرف روزانه نباید بیش از ۲۰۰ Iu/kg باشد (۴).

❖ فاکتور هفت نو ترکیب VII Recombinant activated Factor (rF.VIIa):

در درمان هموفیلی A با مهار کننده با عیار بالا مصرف می‌شود، دوز معمولی $^{u}/kg$ میکروگرم ۹۰ تا ۱۲۰ هر ۲ ساعت برای ۲ الی ۳ تزریق، تکرار دوز و ادامه درمان بستگی به وضعیت کلینیکی بیمار دارد. دارو گران قیمت است و پاسخ درمانی بیش از ۹۰ درصد است.

شیوع عارضه ترومبوز و خطر انتقال ویروسی با این محصول وجود ندارد و سبب پاسخ یادآور نمی‌شود (۴).



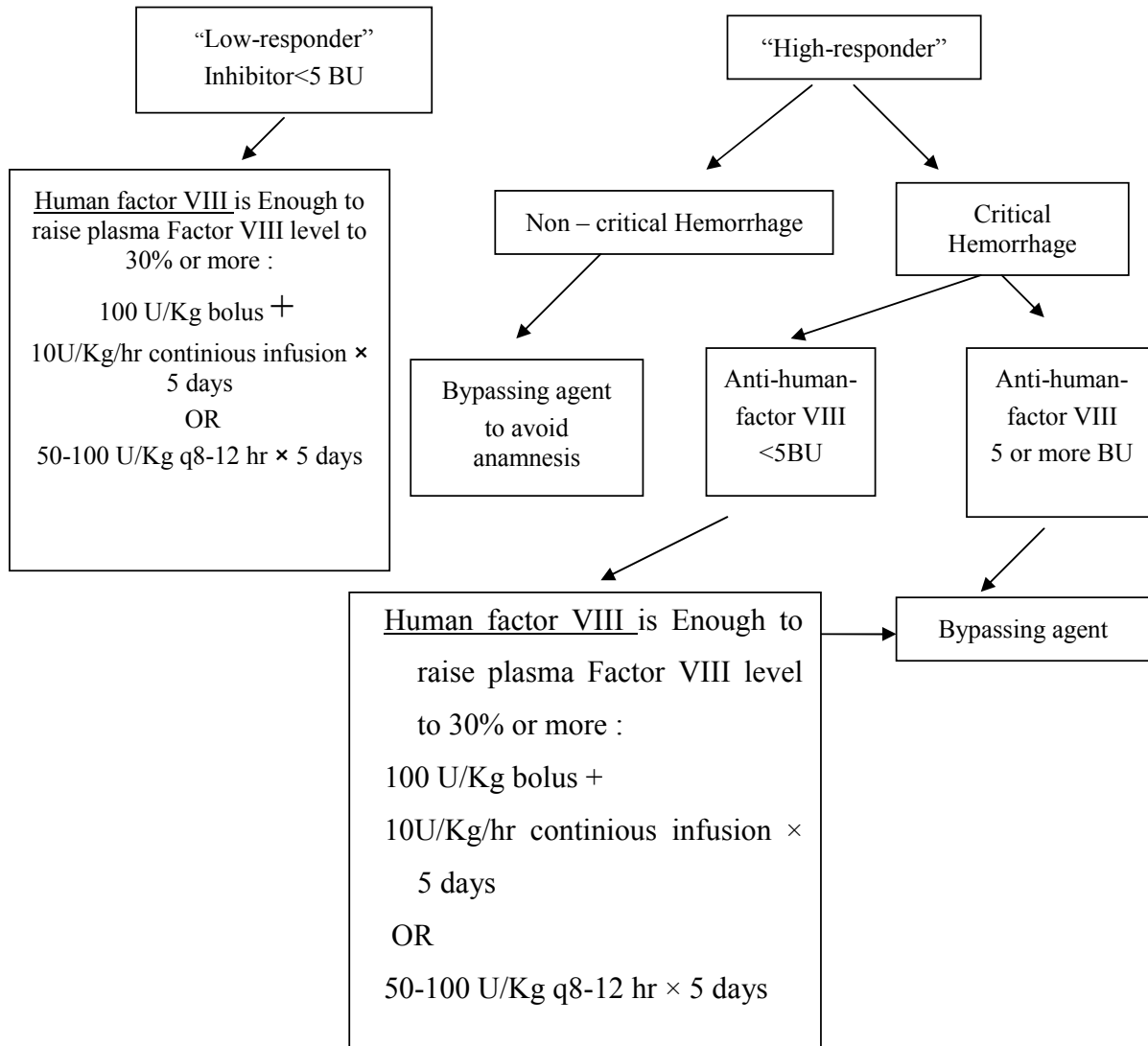
❖ **فاکتور هشت خوکی تغلیظ شده Porcine Factor VIII Concentrate**

بیمارانی که عیار آنتی بادی کمتر از ۵۰ واحد Bethesda دارند ممکن است به فاکتور هشت خوکی پاسخ دهند دوز اولیه $150-100 \text{ U/kg}$ است و ادامه درمان بستگی به پاسخ درمانی و سنجش فاکتور هشت و آنتی بادی ضد فاکتور هشت خوکی دارد. قبل از تزریق آمپول هیدروکورتیزون، استامینوفن و دیفن هیدرامین تجویز شود (۴)..

تب، آلرژی و ترمبوسیتوپنی عارضه این درمان است. نوع Porcine Factor VIII در بازار دارویی ایران موجود نیست.



شکل-۱



پروتکل‌های ITI (۵)

جدول ۲-

Table 4. Primary therapeutic regimens used for ITI.

Bonn protocol (high-dose regimen) [41]	
FVIII	150 IU kg ⁻¹ b.i.d.
FEIBA	50 U kg ⁻¹ b.i.d. for patients at high risk of bleeding
Comments	
	Intensive for patients and families
	Very costly due to high FVIII consumption
van Creveld (Dutch) Protocol (low-dose regimen) [45]	
FVIII	25 IU kg ⁻¹ q.o.d.
Decrease dose each time absolute FVIII recovery is >30%	
Continue until a prophylactic dose (10–15 IU kg ⁻¹ q.o.d.) is reached	
Comments	
	Less demanding for patients and families than the Bonn regimen
	More economical
Malmö Protocol (immunomodulation plus high-dose FVIII) [40]	
Immunoabsorption followed by	
Immunosuppression with cyclophosphamide followed by IVIG replacement	
FVIII	
Comments	
	Requires hospitalization
	May allow quick completion of ITI, resulting in cost savings
	No longer used
Other Protocols	
Gruppo:	50–100 IU kg ⁻¹ week ⁻¹ plus IM [49]
Rocino:	100 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ [44]
Smith:	100 IU kg ⁻¹ b.i.d., then 100 IU kg ⁻¹ day ⁻¹ [42]
b.i.d., twice daily; IVIG, intravenous immune globulin; IM, immunomodulation; q.o.d., every other day.	

در تاریخچه درمان مذکور سه رژیم درمانی برای حذف مهارکننده‌ها از جریان خون وجود دارد. (جدول ۲): پروتکل high dose (بن) با دوز ۱۵۰-۲۰۰ u/kg دو بار در روز + فایبا ۵۰ u/kg دو بار در روز در بیمارانی که ریسک بالای خونریزی دارند و تا زمان کاهش سطح مهارکننده به کمتر از یک بتسدا ادامه می‌یابد. پروتکل بن متمرکز روی بیمار و خانواده بوده و بدلیل مصرف بالای فاکتور ۸ بسیار گران است. پروتکل (Dutch-Van creveld Lowdose) با دوز ۲۵-۵۰ u/kg روزانه تا وقتی که سطح فاکتور ۸ به ۳۰٪ نرمال برسد. این روند ادامه می‌یابد تا به دوز پروفیلاکتیک فاکتور ۸ یعنی ۱۰-۱۵ u/kg سه بار در هفته برسیم.



پروتکل Malmo، در این روش در بیماران با تیترا بالاتر از ۱۰ بتسدا از جذب ایمنی protein A استفاده می‌شود. فاکتور ۸ با دوز رژیم بن + سیکلوفسفامید و IVIG ادامه پیدا میکند. بیمار باید بستری شود و القای ایمنی بعد از ۳-۴ هفته گزارش شده است. (۴۱) پروتکل مالمو در سوئد خیلی دوام نیاورد بدلیل اینکه مطالعات بلند مدت نشان داد که زمان رسیدن به تولرانس قابل پیش بینی نیست و نیز پاسخ درمانی در روش مالمو با سرکوب ایمنی بیشتر از روش‌های دیگر نیست. سرکوب ایمنی در کودکان مشکل سازاست و سیکلوفسفامید هم با ریسک بالای میلو ساپرشن، لوسمی و ناباروری همراه است. این عوارض ممکن است وابسته به دوز باشند، اما با دوز مصرفی در پروتکل مالمو ممکن است اتفاق نیفتد. از سوی دیگر این روش وابسته به سیستم پیشرفته پلاسمافرزیس با ستونهای جذبی است که هم دستگاه مذکور و هم ستونهای مورد نیاز در دسترس نبوده و بسیار گران قیمت می‌باشند. در حال حاضر روش جذب ایمنی نقشی در خط اول ITI ندارد. (۱۹،۵)

در حال حاضر پروتکل‌هایی با دوز حد واسط موارد بالا در مراکز مختلف درمانی هموفیلی (HTCC) دنیا انجام می‌شود (۶،۷).

❖ دوز دارو در ITI:

در مرور بعمل آمده سه برنامه بزرگ بین المللی در حال ثبت در خصوص ITI وجود دارد که شامل International ITR, German ITR, North American ITR می‌باشد (۶).

در مورد دوز روزانه فاکتور ۸ بعنوان یک فاکتور پیش بینی کننده میزان موفقیت ITI اختلاف نظر وجود دارد. محققین موفقیت مشابه ITI را با دوزهای مختلف نشان داده‌اند (۶۳-۹۱٪) و این dataها به ثبت رسیده‌اند. در IITR (International Immune tolerance Registry) حداقل دوز $u/kg/day$ ۲۰۰ بطور آماری میزان موفقیت بالای ۸۶٪ را گزارش کرد. برعکس پروتکل NAITR (North American ITR) ارتباط مشخصا معکوسی را بین دوز فاکتور ۸ و میزان موفقیت نشان داد. با دوز کمتر از $u/kg/day$ ۵۰ حدود ۸۰٪ و با دوز $u/kg/day$ ۲۰۰ حدود ۴۱٪ به تولرانس رسیدند. تولرانس سریعتر با دوزهای بالاتر دیده شد. یک متا آنالیز در این دو registry نشان داد که در بیماران good risk (سابقه مهارکننده کمتر از ۲۰۰ بتسدا-تیترا مهارکننده قبل از شروع ITI کمتر از ۱۰ بتسدا) دوز فاکتور ۸ در میزان موفقیت نقشی ندارد. روش low dose غیر روزانه با توجه به مقایسه هزینه اثربخشی و موربیدیتی کمتر مورد استقبال در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه قرار گرفته است. بالاخره، مطالعات جاری ITI در خصوص بررسی مقایسه تأثیر فاکتور ۸ روی میزان موفقیت کلی ITI و زمان رسیدن به تولرانس را در ۱۵۰ بیمار هموفیل A شدید good risk با دوز ۵۰ و u/kg ۲۰۰ سه بار در هفته را تا ۳۳ ماه پیگیری کردند. (۶،۷)



برای پاسخ به این مورد به یک data قابل اعتماد و غیر متعصبانه نیاز داریم و پیشنهاد میشود این اطلاعات در یک برنامه RCT جهانی ثبت شوند. برخلاف بیماران good risk، در بیماران poor risk دوز دارو شاید مهم باشد (تیترا مهارکننده بالای ۲۰۰ بتسدا-تیترا قبل از شروع ITI بیشتر از ۱۰ بتسدا و گذشت بیش از ۵ سال از بروز مهارکننده).

براساس متا آنالیز IITR, NAITR, رژیمهای high dose (۲۰۰ یا بیشتر) برای موفقیت بیشتر فقط در بیماران poor risk پیشنهاد می‌شوند. فقط یک بیمار از ۲۳ بیمار poor risk با دوز کمتر از ۲۰۰ درمان شد، و دوزهای بالاتر ۱۲ بیمار از ۱۸ بیمار را به تولرانس رساند (۶۷٪) (۷).

در اجماع جهانی که طی بررسی که روی تمام برنامه‌های ITI انجام شده است، مشخص شد که در بیماران با تیترا کمتر از ۱۰ بتسدا و سابقه قبلی تیترا بین ۵۰-۲۰۰ بتسدا ارتباطی بین میزان موفقیت ITI و دوز فاکتور تزریقی وجود ندارد (۵). یک مطالعه پروسپکتیو انجام شده توسط IITR (international ITI) مقایسه‌ای میان سودمندی، زمان پاسخ به درمان، موربیدیتی و مسائل اقتصادی low dose, high dose در ITI را انجام و عوامل منجر به good risk شدن را اعلام نموده است شامل سن کمتر از ۸ سال، فاصله زمانی از بروز مهارکننده کمتر از ۱۲ ماه، تیترا قبلی بین ۵۰-۲۰۰ بتسدا و تیترا در شروع ITI کمتر از ۱۰ بتسدا. در این اجماع هر سه مطالعه فوق توفیق کردند که در بیماران good risk هیچ رژیمی بر دیگری ارجحیت ندارد ولی در بیماران poor risk موفقیت با روش high dose بیشتر است (۵).

❖ نقش نوع فرآورده:

یکی از موارد مورد بحث در ITI نوع فاکتور ۸ مصرفی است. اولین بار در سال ۱۹۹۶ اثربخشی فاکتور ۸ پلاسمایی حاوی فون ویلبراند با فاکتور ۸ با خلوص بالا و نوترکیب مقایسه شد. تعدادی بیمار که به درمان ITI با فاکتور نوترکیب جواب نداده بودند به فاکتور پلاسمایی حاوی VWF شیفته شده شدند و تولرانس پیدا کردند. مطالعاتی از ایتالیا و اسپانیا نیز وجود دارد که برای بیماران poor prognose استفاده از فاکتور ۸ حاوی فون ویلبراند را پیشنهاد کرده‌اند. حتی در موارد شکست ITI شیفته به F.VIII پلاسمایی با نتایج مثبت همراه بوده است. مطالعات RESIST, ObsITI در حال بررسی موارد فوق میباشند. طرح RESIST (طرح مقایسه درمان بیماران شکست خورده از ITI با نوترکیب و سویچ به F.VIII پلاسمایی حاوی فون ویلبراند) به مقایسه نتایج ITI از نظر میزان خلوص یا محتوی فون ویلبراند F.VIII مصرفی می‌پردازد. انتخاب نوع فاکتور ۸ برای از بین بردن مهارکننده‌ها موضوع پرچالش دیگری است. موفقیت با روش high dose ITI با فاکتور ۸ منوکلونال آنتی بادی و ریکامبینانت ۷۳-۹۱٪ گزارش شده ولی هنوز هم dataهایی وجود دارد که استفاده از فاکتور ۸ حاوی فون ویلبراند را موفق‌تر می‌دانند. یک مطالعه طولی در مراکز درمانی فرانکفورت آلمان نشان داد که میزان موفقیت ITI با فاکتور ۸ خلوص بالا از ۹۱٪ به ۳۷٪



کاهش یافت و با مصرف فاکتور ۸ پلاسمایی حاوی VWF میزان موفقیت به ۸۱٪ رسید. در مطالعه مشترک بن، برمن و آلمان نشان داده شد تا قبل از ۱۹۹۰ که فاکتور ۸ پلاسمایی حاوی VWF با دوز متوسط استفاده میشد موفقیت ۹۰-۹۹٪ بود و پس از ورود F.VIII نو ترکیب به ۵۵٪ کاهش یافت. و بالاخره موفقیت با مصرف فاکتور ۸ حاوی VWF، ۹۹٪ در مقایسه با ۴۳٪ با ریکامینانت بود. در گزارش اورسینی با F.VIII حاوی فون ویلبراند تا ۱۰۰٪ گزارش شده است (۱۸).

گرینجری نشان داد که ۶ بیمار از ۱۳ بیمار high risk و poor prognosis که ۳ نفر آنها قبلاً از ITI شکست خورده بودند، با استفاده از فاکتور ۸ حاوی VWF به تولرانس رسیدند و مابقی از high responder به low responder برگشتند. یک توضیح این است که شاید فون ویلبراند علاوه بر ایفای نقش اساسی در هموستاز و فعالیت فاکتور ۸، همچنین در تنظیم ایمنونوزنسیته هم نقش دارد. VWF به اپی توپهای A2, A3, C1 که محل اتصال مهارکننده‌ها هستند وصل میشوند و اثر آنها را کاهش میدهند. بدین ترتیب آنتی بادیها فاکتور ۸ متصل به فون ویلبراند را کمتر از فاکتور ۸ نو ترکیب مهار میکنند (۱۸).

جدول-۳

Table 2 Published cohort analyses of product type and purity and ITI outcome

Study	Product	Dose	Success rate
<i>VWF-containing factor VIII (F VIII)</i>			
Brackmann 1996 [2]	Haemate P®	High	71-88%
Orsini 2005 [26]	Factane®	Various	87%
<i>High purity plasma-derived/recombinant F VIII</i>			
Smith 1999 [4]	Monoclonal/ recombinant	High	100%
Rocino 2006 [5]	Monoclonal/ recombinant	Intermediate	83%
<i>Recombinant F VIII</i>			
Lusher 1994 [28]	Kogenate®	High	63%
Bray 1994 [29]	Recombinant®	High	50%
Battle 1999 [30]	Kogenate®	High	77%
Courter 2001 [31]	Refacto®	High	81%
Barnes 2006 [27]	Kogenate®	Various	76%
Rocino 2006 [22]	Various	Intermediate/ high	73%

گزارشات موجود نتایج مثبتی از مصرف فاکتور ۸ حاوی فون ویلبراند را در ITI پیشنهاد میکنند. در مطالعه‌ای در ایتالیا بویژه در بیماران هموفیل شدید A با سن بالا و high responder در خصوص فاکتور ۸

حاوی فون ویلبراند را به اجماع رسیده‌اند. مطالعات آتی در این بیماران برای تایید یافته‌های فعلی ضروری است.

❖ سایر توصیه‌های اجماعی در خصوص ITI:

❖ اجماع‌های بعمل آمده در خصوص ITI (۵,۱۶,۱۷,۱۸,۱۹,۲۰):

- Consensus در خصوص انجام پروفیلاکسی در طول دوره ITI در بیمارانی که برای ITI باید تا کاهش سطح مهارکننده به کمتر از ۱۰ بتسدا منتظر باشند، از فاکتور VII نوترکیب فعال با دوز ۹۰-۲۷۰ میکرو/کگ/رو/کگ/day بعنوان پروفیلاکسی استفاده شود.
- در بیمارانی که تحت ITI بوده و اخیراً خونریزی مفصلی یا ICH داشته‌اند از فایبا u/kg/day ۵۰-۲۰۰ یا ۹۰-۲۷۰ μ/kg/day بعنوان پروفیلاکسی تجویز شود.
- پیگیری سطح فاکتور ۸ تا کاهش به کمتر از ۱۰ بتسدا.

Consensus در خصوص ورید محیطی (CVAD):

- دسترسی به یک ورید محیطی در ضروری و خط اول درمان است. خصوصاً برای انجام ITI به روش high dose
- Consensus در خصوص موارد عدم پاسخ و یا پاسخ ناکامل به ITI (۵,۱۶,۱۷,۱۸,۱۹,۲۰):
- ادامه رژیم ITI - بویژه اگر بدلیلی مانند عدم دسترسی به وردی محیطی تحت درمان با روش low dose بوده است - با افزایش حداکثری دوز F.VIII اگر روی low dose بوده و حالا دسترسی به ورید محیطی وجود دارد ..
- اگر با فاکتور نوترکیب و یا منوکلونال بوده و پاسخ نداده است به فاکتور حاوی فون ویلبراند شیفت شود.
- اضافه کردن ریتوکسیماب یا مداخله ایمنی به رژیم جاری.

اجماع در خصوص میزان موفقیت ITI (۵,۱۶,۱۷,۱۸,۱۹,۲۰):

- هزینه - اثربخشی بعنوان یک پارامتر در تعیین موفقیت ITI موفقیت القای تحمل ایمنی ممکن است براساس هزینه - اثربخشی سنجیده شود. اکثر هزینه‌های مستقیم مربوط به فاکتور انعقادی است که در بیماران با تیترا بالای مهارکننده که از میانبرهای گران قیمت آنالیز ۳۱۴ بیمار تحت IITR مشخص کرد که ۷۰٪ بیماران good risk در عرض یک سال به تولرانس رسیدند، در حالیکه بیماران poor prognos بعد از ۲.۵ سال به نتایج مشابه رسیدند. هزینه توتال در گروه good prognos از ۹۰۰,۰۰۰ تا ۱,۸۰۰,۰۰۰ دلار بسته به نوع فاکتور مصرفی (پلاسمایی یا ریکامبینانت)



محاسبه شده است. کولوویک و همکارانش هزینه- اثربخشی را بعنوان مدلی برای استراتژی بلندمدت در مدیریت مهارکننده‌ها معرفی کردند. در این مدل درمان ITI در یک کودک ۵ ساله حدود یک میلیون دلار و درمان با میانبرها حدود ۱.۷ میلیون دلار است. البته تولرانس موفق امید به زندگی را ۴.۶ سال افزایش خواهد داد. برای مقایسه عدم موفقیت تولرانس، مطالعه دقیق هزینه و QOL به روش cohort نیاز است. گرچه معیار خوبی است ولی هنوز نمی‌تواند در تعریف ITI قرار گیرد (۹).

Consensus در مورد پارامترهای موفقیت ITI (۵,۱۶,۱۷,۱۸,۱۹,۲۰):

• پارامترهای فارماکوکینتیک

- ✓ تیتراژ نرمال مهارکننده
- ✓ تیتراژ نرمال فاکتور ۸ (حدود ۰.۶۶٪)
- ✓ نیمه عمر نرمال فاکتور ۸ (۶ ساعته) بعد از ۷۲ ساعت
- ✓ عدم پاسخ anamnesis بعد از تزریق فاکتور ۸

• پارامترهای فارماکوکینتیک موفقیت پارشیال

- ✓ تیتراژ مهارکننده کمتر از ۵ بتسدا
- ✓ سطح فاکتور ۸ کمتر از ۰.۶۶٪ یا نیمه عمر کمتر از ۶ ساعت بعد از ۷۲ ساعت
- ✓ پاسخ بالینی به فاکتور ۸
- ✓ افزایش تیتراژ مهارکننده بعد از ۶ ماه درمان on demand یا پروفیلاکسی ۱۲ ماهه بیشتر از ۵ بتسدا نباشد.

• پارامترهای فارماکوکینتیک درمان ناموفق

- ✓ شکست کامل پارامترهای موفقیت کامل یا پارشیال برای ۳۳ ماه
- ✓ کاهش مهارکننده کمتر از ۲۰٪ هر ۶ ماه در طول ITI بعد از سه ماه اول درمان بطوریکه حداقل ۹ ماه و حداکثر ۳۳ ماه زمان ITI در نظر گرفته میشود.

Consensus در مورد بیماران هموفیل خفیف دارای مهارکننده: (۵)

- پیشنهادی وجود ندارد.
- در صورت انجام به مراکز registry گزارش شوند.
- Consensus در خصوص نقش دوز در میزان موفقیت:
- این پارامتر قویا تحت مطالعه است.



Consensus در خصوص خلوص فاکتور در میزان موفقیت: (۵)

- در آزمایشگاه نشان داده شده که فون ویلبراند از فعل و انفعال فاکتور ۸ و گیرنده‌های اندوسیتوز که فاکتور ۸ را از خون پاک می‌کنند جلوگیری میکند. شاید غلظت بالای VWF فعالیت T.cell را کم میکند. در مطالعه RESIST و مطالعات مشابه میزان موفقیت ITI را با محصولات حاوی VWF بیشتر از نوترکیب یا منوکلونال نشان داده‌اند (۱۰).
- IITR, NAITR, GITR در مورد نقش تیترا مهارکننده در شروع ITI و سابقه تیترا مهارکننده در پیش بینی میزان موفقیت هم قول هستند. اما در موارد سن بیمار، فاصله تشخیص مهارکننده تا زمان ITI و انتخاب دوز فاکتور هنوز مناقشه وجود دارد.

موارد ذیل اثرات منفی بر میزان موفقیت دارند: (۵, ۱۶, ۱۷, ۱۸, ۱۹, ۲۰):

- سن بالاتر در شروع درمان
- فاصله زمانی بیشتر از ۵ سال از تشخیص مهارکننده تا زمان شروع ITI
- قطع درمان بیش از ۲ هفته

دوز و رژیم درمانی: (۵)

- میزان موفقیت با دوزهای مختلف از ۷۵-۹۰٪ بوده است.
- با چه دوزی: در IITR - با مشارکت ۲۵ کشور و در ۹۶ مرکز - در مقایسه دوز دوز 50u/kg/day با 200u/kg/day و در رژیم NAITR با دوز 50u/kg/day معتقدند که دوز فاکتور ۸ در میزان موفقیت تاثیری ندارد.
- بررسی مداخلات ایمنی مانند سیکلوفسفامید و IVIG در رژیم‌های سابق مانند مالونشان داد که در میزان موفقیت ITI نقشی ندارند. عوارض سیکلوفسفامید و ریتوکسیماب و سختی تکنیک جذب ایمنی خصوصاً در کودکان و نوجوانان استفاده از این روش‌ها را محدود کرده است (۶).
- سیکلوفسفامید و گاماگلوبولین بخشی از تاریخچه پروتکل ITI مالو هستند. آنالیز مجدد این پروتکل فوایدی نسبت به ITI استاندارد را نشان نداد. عوارض سیکلوفسفامید و سختی تکنیک جذب ایمنی مصرف این روش‌ها را در خصوصاً کودکان که اکثریت بیماران نیازمند ITI را تشکیل می‌دهند، محدود کرده است (۷).



اهداف مطالعه:

هدف اولیه:

اندازه گیری زمان سر به سر شدن هزینه‌های درمان موردی و ITI در سناریوهای مختلف مورد نظر

اهداف اختصاصی:

تعیین هزینه درمان سالیانه در درمان موردی

تعیین هزینه درمان ITI تا زمان رسیدن به موفقیت درمان کامل (متوسط ۱۲ ماه درمان)



روش‌های جستجو:

در مرحله اول این پروژه، مهم‌ترین پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی منابع پزشکی از ابتدای سال ۲۰۰۰ تا ژوئن سال ۲۰۱۰ مورد جستجو قرار گرفتند. این منابع با توجه به نوع مطالعاتی که در این پروژه مورد استفاده قرار می‌گیرد عبارت بودند از:

Cochrane Library (DARE, NHS EEDs, CENTRAL and Cochrane Systematic Reviews), Pubmed, Medline

برای اطمینان از کامل بودن جستجوی الکترونیکی CRD York نیز جستجو گردید. استراتژی جستجو با کلید واژه‌های Immune Tolerance Induction و Hemophilia بدین صورت انجام گرفت:

ردیف	واژگان کلیدی	تعداد مقالات
#1	HEMOPHIL*	536
#2	HAEMOPHIL*	1820
#3	(FACTOR next VIII)	510
#4	FVIII	115
#5	RVIII	3
#6	(((((1 or #2) or #3) or #4) or #5)	2373
#7	INHIBIT*	53300
#8	ANITBOD*	4
#9	ANTIBOD*	14529
#10	(ANTI next BOD*)	16
#11	AUTOANTIBOD*	727
#12	(ANTI next PORCINE)	2
#13	INTOLERAN*	2823
#14	ALLOANTIBOD*	26
#15	(CIRCULAT* next ANTICOAGULAN*)	5
#16	(((((((((#7 or #8) or #9) or #10) or #11) or #12) or #13) or #14) or #15)	2224
#17	(6 and #16)	45

معیارهای ورود مطالعات: عبارت بودند: * جمعیت مورد مطالعه: بیماران هموفیلی نوع A با سطح بالای مهارکننده و کودکان، * مداخله: القای تحمل ایمنی، * کنترل: مقایسه راهبردهای مختلف درمانی بیماران هموفیلی نوع A با سطح بالای مهارکننده نظیر نووسون، فایبا، پروتکل‌های ITI مثل Malmo.



North America low-dose, Bonn * پیامد: مقالاتی که در آنها اطلاعاتی مرتبط با کاربرد فناوری، ایمنی فناوری، تغییر در فرآیند درمان، تغییر در وضع بیمار (Hemorrhage event, relapse rate) و QALY (... وجود داشت. * طراحی مطالعه: مطالعات مروری نظام مند، ارزیابی اقتصادی و گزارشات ارزیابی فناوری سلامت.

مقالات یافت شده: در این مرحله 45 مقاله یافت شده که عنوان آنها چک و مقالات نامرتبط و مقالات مقالات تکراری و مقالات مروری صرفاً در خصوص درمان موردی هموفیلی واجد مهار کننده حذف گردیدند، ۳۶ مقاله حذف گردیدند، ۱۳ مقاله باقی مانده بصورت کامل (full report) بدست آمده و توسط دو نفر بطور مستقل مورد بررسی نهائی قرار گرفتند.

ارزیابی کیفی مطالعات وارد شده: بررسی توسط 2 محقق انجام شد و در مواردی که بین دو محقق اختلاف نظر وجود داشت نظر محقق سوم به عنوان نظر نهایی پذیرفته شد. در نهایت با این که اشکالات متدولوژیک در اکثر مطالعات به چشم می خورد، مقالات وارد شده دارای سطح کیفیت قابل قبولی بودند.

جدول ۴: لیست مطالعات وارد شده

ردیف	نوع مطالعه	نویسنده	عنوان
۱	مرور نظام مند	WIGHT, J. et al.	Immune tolerance induction in patients with hemophilia A with inhibitors: a systematic review. Hemophilia (2003), 9, 436-463
۲	کوهورت گذشته نگر (تنها مطالعه‌ای که در زمینه North America ITI وجود داشت و طبق PICOD مطالعه مرتبط با مداخله و کنترل بود)	DIMICHELE, D.	The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. Hemophilia (2009), 15, 320-328.
۳	ارزیابی اقتصادی	Knight, S. et al.	Economic modeling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. Haemophilia (2003), 9, 521-540.
۴	ارزیابی فناوری سلامت	Pichon-Riviere A. et al.	Immune tolerance Induction in hemophilia patients: Health Technology Assessment. Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). 2007-2008.



ردیف	نوع مطالعه	نویسنده	عنوان
۵	ارزیابی اقتصادی		
۶	RCT	D. M. DiMichele, I. Goldberg, M. Foulkes, C. R. M. HAY	International prospective randomized immune tolerance (ITI) study: preliminary results of therapeutic efficacy and safety. Hemophilia (2010), 16 (Suppl. 4). 07S03
۷	ارزیابی اقتصادی	Joshi AV, Stephens JM, Munro V et al.	Pharmacoeconomic analysis of recombinant factor VIIa versus APCC in the treatment of minor-to-moderate bleeds in hemophilia patients with inhibitors. Curr Med Res Opin 2006;22(1):23-31
۸	ارزیابی اقتصادی	<u>Bojke, C.</u>	Costs and Cost Drivers of Immune Tolerance Induction (ITI) in Patients with Hemophilia and Inhibitors. ISPOR 12th European Annual Congress, 2009.
۹	ارزیابی اقتصادی	Odeyemi et al.	Optimising immune tolerance induction strategies in the management of haemophilia patients with inhibitors: a cost-minimisation analysis.2009.
۱۰	مروری	D. M. DIMICHELE, W. K. HOOTS, S. W. PIPE, G. E. RIVARD and E. SANTAGOSTINO	International workshop on immune tolerance induction:consensus recommendations. Haemophilia (2007), 13 (Suppl. 1), 1–22
۱۱	ارزیابی اقتصادی با درمان موردی	N. ZOZULYA and O. PLYUSHCH	Cost effectiveness analysis for Octanate® in ITI in comparison to NovoSeven® in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: Russian experience,



ردیف	نوع مطالعه	نویسنده	عنوان
			Haemophilia (2010), 16 (Suppl. 4) , 08P42
۱۲	ارزیابی اقتصادی ITI با درمان موردی	Alan B. Colowick, Rhonda L. Bohn, Jerry Avorn and Bruce M. Ewenstein	Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors ; costly can be cheaper. BLOOD, 1 SEPTEMBER 2000 z VOLUME 96, NUMBER 5
۱۳	RCT	DiMichele DM, Kroner BL. , et al	the North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: Practices, Outcomes, Outcome Predictors. Thromb Haemost 2002; 87: 52-7.

در مرحله دوم مطالعه آنالیز اطلاعات بدست آمده از مقالات انجام گردید و در مواردی که کمبود اطلاعات وجود داشت با برگزاری جلسات با متخصصان نسبت به تکمیل اطلاعات اقدام گردید.



شواهد اثربخشی و ایمنی:

مستند سازی و خلاصه سازی شواهد بدست آمده

ارزیابی کارآیی و بی خطری (Efficacy & Safety) فرآیند ITI:

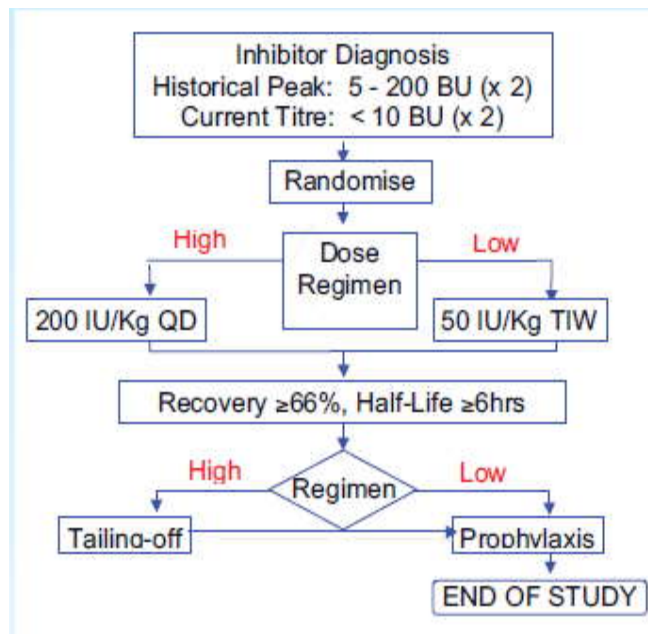
نتایج و تعریف موفقیت درمان القای تحمل ایمنی در مقالات مروری متعددی از سال ۲۰۰۰ تا کنون بیان شده است (۴، ۹-۱۸)، که در برخی از این مقالات اجماع چند مرکز تحقیقاتی بین المللی در زمینه ITI (۵، ۱۶، ۱۷، ۲۱، ۲۰، ۱۹، ۱۶، ۵) مطرح شده است. این میزان بین ۶۳ تا ۸۲٪ در بیماران با ملاکهای پیش آگهی خوب گزارش شده است. حداکثر تیتراژ آنتی بادی > ۲۰، تیتراژ قبل از شروع درمان > ۱۰ واحد بتسدا، گذشت کمتر از ۵ سال از بروز مهارکننده، سن کمتر از ۷ سال، ملاکهای اجتماعی مورد قبول یک پیش آگهی خوب است. در بیماران مذکور اجماع تمامی مراجع علمی شروع درمان با روش القای تحمل ایمنی در اولین فرصت می باشد (۵، ۱۶، ۱۹، ۲۰، ۲۱). در خصوص مقایسه کارآیی پروتکل‌های مختلف اگرچه در مقاله مروری Wight در سال ۲۰۰۳ برتری پروتکل‌های با دوز بالا مانند پروتکل Bonn نشان داده شده بود (۲۵) لکن اولاً این نتایج نه تنها از لحاظ هزینه اثر بخشی با سایر مقالات ارزیابی هزینه اثربخشی در همان سالها مغایرت داشت (۲۴) بلکه در مطالعات مروری بعدی نشان داده شد دوزاژ پروتکل‌ها تفاوت معناداری در درصد موفقیت نداشته و تنها دوزهای بالاتر زمان نیل به موفقیت کمتر و حوادث خونریزی کمتری را به همراه دارند (۱۷-۲۲، ۵) ثانیاً این مطالعه به مقایسه نتایج کلی بیماران بدون دسته بندی براساس فاکتورهای پروگنوستیک پرداخته بود. در حالی که در مطالعات بعدی ملاکهای پیش آگهی خوب تعیین شده و بر این اساس پروتکل‌های مختلف ارزیابی شده بود. موفقیت کامل درمان به معنای نیل به هر سه مرحله حذف مهارکننده، اصلاح سطح فاکتور به میزان < ۶۶٪ انتظار، و کسب نیمه عمر طبیعی می باشد. موفقیت نسبی هنگامی است که تیتراژ مهارکننده به > ۵ واحد، اصلاح سطح فاکتور به میزان < ۶۶٪ انتظار و نیمه عمر کوتاه‌تر از ۶ ساعت باشد، بیمار به درمان با فاکتور ۸ پاسخ بالینی دهد، و پس از ۶ ماه درمان موردی یا یکسال پروفیلاکسی تیتراژ به بالای ۵ باز نگردد. اما پس از ۳۳ ماه هیچکدام از موارد فوق رخ نداد یا در ۹ ماه اول کمتر از ۲۰٪ افت تیتراژ رخ دهد شکست درمان تلقی می شود (۱۶ و ۴) از لحاظ بی خطری روش درمانی عارضه مهمی علاوه بر مشکلات ناشی از خود بیماری و عوارض آن گزارش نشده است. تنها در یکی از مطالعات بین‌المللی القای تحمل ایمنی ("International Randomized ITI Study Protocol") که مقایسه



دو بازو با دوزهای متفاوت بود، بدلیل تفاوت معنی دار دو روش در نرخ خونریزی‌های حین درمان که منجر به اقدامات درمانی و استفاده از میانبرهای انعقادی می‌شد (هرچند نرخ خونریزی‌ها در هر حال از روش درمان موردی کمتر بود) مطالعه مقایسه‌ای متوقف شد. حتی در همین مطالعه کارآیی نهایی دو روش درمانی و نیز سایر عوارض درمان (از جمله مشکلات کاتتر) در دو روش مورد مطالعه تفاوتی نداشت (۲۱،۱۷).

شکل-۲

“International Randomized ITI Study Protocol”



طبق بررسی‌های انجام شده ITI به شکل پروتکل‌های مختلفی انجام می‌گردد که برخی از مهمترین‌های آنها عبارتند از:

High Dose of FVIII factor + APCC (or FIEBA) یا “Bonn Protocol”

- در سال ۱۹۷۴، Brackmann یک بیمار با سطح بالای مهارکننده و همراه با خونریزی شدید را با دوزهای بالای FVIII و بصورت همزمان استفاده از APCC که بصورت دیگر FEIBA نیز نامیده می‌شود درمان نمود، Brackmann به این نکته اشاره می‌نماید که زمانیکه خونریزی کنترل می‌گردد، سطح مهارکننده افت می‌نماید (۳۰).
- در سوئد، نیلسون و همکارانش پروتکل ترکیبی جدیدی از روش‌های زیر را بکار گرفتند که به پروتکل مالمو معروف شد ولی علیرغم برخی نکات مثبت این روش بدلیلی که در بیان مسئله در ابتدای طرح اشاره شد فعلا در درمان القای ایمنی دیگر کاربردی ندارد (۴۱، ۱۹):



- Extracorporeal immunoadsorption of inhibitor antibodies
- High – dose FVIII
- Immune suppression using cyclophosphamide
- Immunoglobulin
- “Low-Dose Protocol”: در سال ۱۹۸۲، ریزا و ماتیو مشاهداتشان را از ۲۴ بیمار که دارای مهارکننده بوده و بوسیله ادامه استفاده از میزان دوز پایین FVIII درمان شده بودند را گزارش نمودند (۵).

“Van-Creveld Protocol” : 25 IU FVIII/kg bw every other day

- “North America Protocol”

۵۲٪ از بیماران هموفیلی نوع A با فاکتور FVIII در دوزهای بیشتر یا مساوی $100\text{UKg}^{-1} \text{day}^{-1}$ درمان می‌گردند.

تنها ۱۴٪ از این نوع بیماران دوزهای بیشتر یا مساوی $200\text{UKg}^{-1} \text{day}^{-1}$ دریافت می‌دارند. رژیم‌های دوز غیر روزانه (که بوسیله ۹۱٪ افراد بیمار انجام می‌گیرد در طبقه کمتر از $50\text{UKg}^{-1} \text{day}^{-1}$ قرار می‌گیرند.) استفاده می‌شود در ۲۱٪ تمام روش‌های ITI که برای بیماران هموفیلی نوع A بکار می‌روند.

درمان بصورت Adjunctive IM، در ۶۵ مورد از تمام روش‌های درمانی بکار می‌رود (۴۰٪)، اغلب (۵۸٪)

همراه با رژیم‌های بیشتر یا مساوی FVIII 100U به ازای هر کیلوگرم در هر روز (۲۱)

در مطالعه‌ای که بوسیله Knight و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام گرفت و در آن به مدل‌سازی اقتصادی راهبردهای مختلف درمان برای هموفیلی A با سطح بالای مهارکننده پرداخته بود نشان داد زمانیکه رژیم‌های درمانی OD با ۳ پروتکل ITI مقایسه می‌گردند، پروتکل Malmo، راهبرد درمانی ترجیح داده می‌باشد که QALY بیشتر و هزینه کمتر در مقایسه با رژیم درمان موردی بدون ITI و یا انجام ITI یا پروتکل‌های Low-dose یا Bonn ایجاد می‌نماید (۲۴). لیکن در مطالعه مروری سیستماتیکی که توسط Wight و همکارانش در همان سال منتشر شد پروتکل Bonn در مقایسه با مالمو و روش‌های با دوز بسیار پایین بطور معنا داری مؤثرتر بوده و استفاده از داروهای تضعف ایمنی در مالمو تأثیر مثبتی در درمان نشان نداده است (۲۵). در همین مطالعه، مطالعه بین المللی تحمل ایمنی مطمئن‌ترین مطالعه موجود برای ارزیابی مقایسه‌ای اثر بخشی دوزهاژ مختلف در ITI قلمداد شده بود.



مطالعه بین‌المللی تحمل ایمنی (International Immune Tolerance Study) هرچند در سال ۲۰۰۹ بوسیله DSMB^۱، به دلیل نگرانی‌های بوجود آمده در زمینه -دفعات خونریزی بیشتر در بیمارانیکه با دوز پایین در مقایسه با بازوی دوز بالا ITI میشدند متوقف شده است ولی هیچ تفاوتی در میزان اثر بخشی نهایی دو بازو و نیز بروز سایر عوارض مشاهده نشد. اصولاً علت توقف مطالعه عدم موفقیت ITI در مقایسه با درمان موردی نبود بلکه تفاوت ایمنی دو روش ITI با یکدیگر از لحاظ دفعات خونریزی در حین ITI بود، که در هر حال بسیار کمتر از روش درمان موردی بدون ITI بود. (۱۷).

در مطالعه‌ای که بوسیله Astermark و همکاران در سال ۲۰۰۶ در خصوص روند درمان مهار کننده در ۲۱ مرکز درمانگر در اروپا انجام گرفت و در آن به ارزیابی وضعیت کنونی کاربرد عوامل میانبر در اروپا در مدیریت خونریزی‌های حاد در بیماران با هموفیلی و مهارکننده پرداخته بود نشان داد که تا سال ۲۰۰۳ روش‌های درمانی ITI در حدود ۵۵٪ از بیماران بدلیل هزینه بر بودن کوتاه مدت انجام نگرفته بود. ولی شکست درمانی تنها در کمتر از ۳۰٪ بیماران تحت ITI مشاهده شده بود. لذا در نهایت موکداً به شروع درمان مهار کننده با ITI توصیه شده بود. (۱۹،۳۳) در مطالعه‌ای که بوسیله Pichon-Riviere و همکاران انجام گرفت و در آن به ارزیابی فناوری سلامت در مورد القای تحمل ایمنی در بیماران هموفیلی پرداخته بود نشان داد که شواهد موجود برای تصمیم‌گیری کافی در زمینه هزینه -اثر بخشی ITI کم می‌باشد. بیشتر سفارشات انجام شده بوسیله کمیسیون اروپایی و دیگر سازمانهای علمی HTA براساس دیدگاههای کارشناسان بوده است (۳۴).

در مطالعه‌ای با عنوان هزینه‌ها و مشتقات هزینه‌ای (ITI) Immune Tolerance Induction در بیماران هموفیلی و همراه با بازدارنده‌ها پیشنهاد می‌نماید: یک بیمار نوعی، که ITI را با دز 50-199 IU/Kg/day از (FVIII) مصرف می‌نماید دارای ۷۰٪ نرخ موفقیت می‌باشد. زمان میانه تکمیل ITI ۱۵ ماه خواهد بود. هزینه‌های مرتبط با (FVIII) (تنزیل شده در نرخ ۳ درصد)، 1,101,250 دلار می‌بود. هزینه‌ها بیشتر به دز factor VIII بستگی داشت. برای مثال، هزینه‌های ITI در دامنه‌ای از ۲۲۷۶۵۰ دلار با ۵۸٪ احتمال موفقیت با دز کم (FVIII) (<50 IU/kg/day) و ۳۲۸۱۰۰۰ دلار با احتمال ۷۸٪ موفقیت با دز بالا (200IU/kg/day). سطوح تیتر بازدارنده در ابتدای ITI و حداکثر تیتر بازدارنده همچنین بر روی هزینه‌های ITI تأثیر می‌گذارند برای مثال بمارانی با تیترهای حد اکثر بالاتر از ۵۰ واحد بتسدا میانگین هزینه‌های ITI را ۱۰ تا ۱۸ درصد افزایش می‌دهند هزینه‌های ITI و نرخهای موفقیت بخشی بوسیله دز (FVIII) و بخش دیگر بوسیله خطر بیمار ایجاد می‌گردند. تصمیم اینکه بیماران ITI را با بهترین زمینه

¹ Data and Safety Monitoring Board (DSMB)



شروع کرده و دارای مقتضی ترین رژیم می‌باشند، این موارد بر روی هزینه‌های و پیامدهای بالینی تأثیر دارد (۲۷).

در مطالعه‌ای با عنوان بهینه سازی راهبردهای Immune Tolerance Induction (ITI) در مدیریت بیماران هموفیلی همراه با بازدارنده‌ها تحلیل کمینه سازی هزینه پیشنهاد می‌نماید: مدل تخمین می‌زند میانگین هزینه مدیریت بیماران با بازدارنده را بوسیله تشخیص تیترها از طریق ITI به ترتیب برای APCC و rFVIIa در حدود ۹۵۹۲۵۹/۳۹ پوند استرلینگ و ۷۷۰۸۳۴/۱۷ پوند استرلینگ خواهد بود. در همین حال، هزینه به ازای هر بیماری که بطور مؤثر تشخیص داده شده‌اند به ترتیب برای درمان با APCC و rFVIIa ۱۵۰۵۲۷۹ پوند استرلینگ و ۱۱۹۶۷۰۶ پوند استرلینگ خواهند بود. هزینه افزایشی برای بیمارانی که با APCC در مدل درمان شده‌اند، ۱۲۹۳۶۷ (68%) میزان هزینه ITI خواهند بود که می‌تواند ناشی از پاسخ یادآورانه به درمان قبلی با immunogenic bypassing agent (APCC) باشد. مطالعه نتیجه می‌گیرد که کاهش استفاده از factor VIII در طی ITI، از طریق شناسایی و مدیریت بیماران ITI با خطر خوب همراه با پروتکل با دز کم بطور معناداری هزینه ITI را کاهش می‌دهد. به‌علاوه دوری‌گزینی از پاسخ یادآورانه قبل از ITI با استفاده از non-immunogenic bypassing agent موجب مدیریت خود به خود خونریزی شده و بطور معناداری در هزینه‌ها صرفه جویی می‌نماید (۲۸).

در ارزیابی کارایی و بی‌خطری (Efficacy & Safety) فرآیند ITI نتایج و تعریف موفقیت درمان القای تحمل ایمنی، علیرغم اختلاف سلاقی اوایل دهه اول قرن بیست و یکم در مقالات مروری متعدد سیستماتیک و کارگاه‌های بین‌المللی مشترک بویژه پس از سال ۲۰۰۶ در خصوص نکات عمده و سوالات اصلی به اجماع کامل دست یافته‌اند^(۵،۱۶،۱۷،۱۹،۲۰،۲۱،۲۳) این میزان بین ۶۳ تا ۸۲٪ در بیماران با ملاکهای پیش‌آگهی خوب گزارش شده است. حداکثر تیترا آنتی‌بادی >۲۰۰، تیترا قبل از شروع درمان >۱۰ واحد بتسدا، گذشت کمتر از ۵ سال از بروز مهارکننده، سن کمتر از ۷ سال، ملاکهای اجماعی مورد قبول یک پیش‌آگهی خوب است. **در بیماران مذکور اجماع تمامی مراجع علمی شروع درمان با روش القای تحمل ایمنی در اولین فرصت می‌باشد** در خصوص میزان دوز ITI: در میان بیماران good-risk، هیچ رژیم درمانی بر دیگری برتری ندارد. همچنین در استفاده از تولیدات فاکتور ۸ با و یا بدون VWF هیچ تفاوتی دیده نمی‌شود. تنها در موارد عدم پاسخ به درمان و موارد مقاوم استفاده از دوزها بالاتر و فرآورده‌های واجد VWF توصیه می‌شود. همچنین هیچ نقشی برای استفاده از immunoadsorption بعنوان خط اول ITI (پروتکل مالمو) در حال حاضر مطرح نمی‌باشد.



زمانیکه قبل از ITI بیمار نمی تواند سطح مهارکننده را به زیر ۱۰ بتسدا برساند فاکتور ۷ نوترکیب در دوز ۲۷۰-۹۰ ترجیح داده می شود

طی ITI اگر بیمار دارای خونریزی می باشد درمان با FEIBA در دوز ۵۰ تا ۲۰۰ روزانه بصورت دو هفته یا فاکتور ۷ نوترکیب در دوز ۹۰ تا ۲۷۰ برای بیماران با خونریزی مفاصل توصیه می شود. در مورد تعریف پیامدهای ITI اجماع وجود دارد:

- پارامترهای فارماکنتیک موفقیت: (۱) سطح نرمال مهارکننده، (۲) بازیابی مجدد فاکتور ۸ (۳) نیمه عمر طبیعی فاکتور ۸ بعد از ۷۲ ساعت پس از محو نمودن فاکتور ۸ (۴) فقدان یادآوری به محض در معرض قرارگرفتن دوباره فاکتور ۸.

- پارامترهای فارماکنتیک موفقیت نسبی: (۱) سطح تیرت مهارکننده کمتر از ۱۰ بتسدا (۲) بازیابی مجدد فاکتور ۸ کمتر از ۶۶٪ پیش یبسی (۳) نیمه عمر کمتر از ۶ ساعت بعد از گذشتن یک دوره ۷۲ ساعت از بین رفتن فاکتور ۸ (۴) پاسخ بالینی به فاکتور ۸ (۵) هیچ افزایشی در سطح مهارکننده بیشتر از ۵ بتسدا در طی ۶ ماه درمان طبق تقاضا و یا ۱۲ ماه دوره پیشگیری وجود نداشته باشد.

- پارامترهای فارماکنتیک شکست: (۱) شکست در معیار تکمیل برای موفقیت نسبی یا کامل طی ۳۳ ماه (۲) کمتر از ۲۰٪ کاهش در سطح مهارکننده برای یک دوره ۶ ماهه بعد از ۳ ماه درمان که دلالت می نماید بر: (۱) ۹ ماهه، حداقل درمان برای ITI (۲) ۳۳ ماه حداکثر طول درمان برای ITI، اگرچه ممکن است تصمیم گیری هایی برای ادامه تحمل ایمنی وجود داشته باشد

ارزیابی اقتصادی

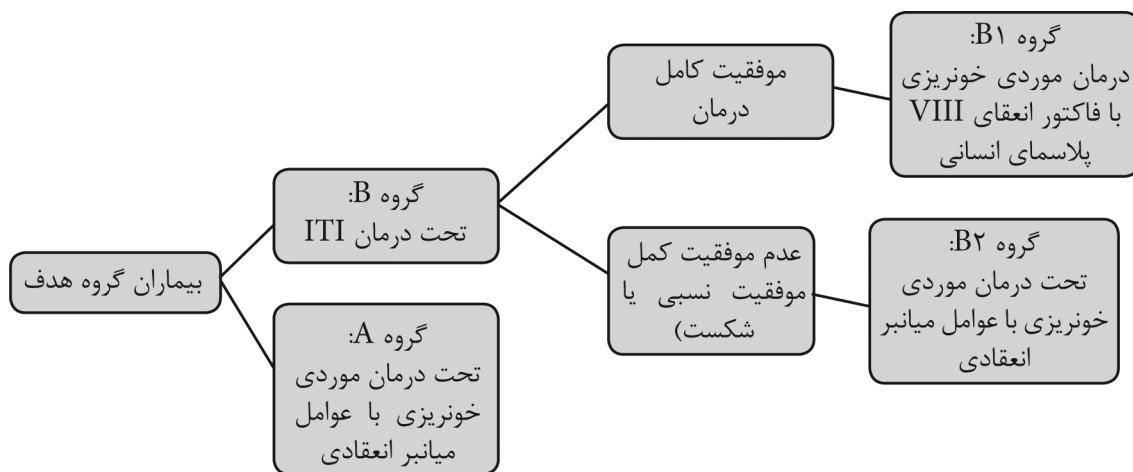
در خصوص هزینه اثر بخشی: مطالعات محدودی در هزینه اثر بخشی مقایسه ITI با درمان موردی با میانبرها انجام شده است (۱۱-۱۵، ۲۳-۲۸) در مطالعه گروه مطالعات بین المللی در ۳۱۴ بیمار نیل به موفقیت در بیماران با پیش آکھی خوب پس از ۱ سال و در افراد پر خطر پس از ۲/۵ سال گزارش شده است. هزینه درمان القای تحمل ایمنی در این بیماران در مطالعات مختلف از ۹۰۰۰۰۰ تا یک میلیون دلار می باشد. علیرغم اینکه عمده ترین عامل افزایش هزینه درمان دوزاژ پروتکلها مطرح شده است (۲۷) با این وجود و بر مبنای مطالعه Colowick علاوه بر افزایش ۴/۵ سال به طول عمر ۱/۷ میلیون دلار در هزینه درمان صرفه جویی می شود (۱۴) البته مطالعات "کیفیت زندگی نیز در تکمیل مطالعات فوق ضروری است. در مدلی که در این مطالعه استفاده شده بود دوزاژ درمانی 100 u/kg/day - که در مطالعات مختلف



در آمریکا و اروپا بکار رفته بود(تا مدت درمان ۴۲۰ روز انتخاب شده بود(۱۹-۲۲)). در مطالعات متعددی که اخیراً در مورد هزینه اثر بخشی درمان القای تحمل ایمنی انجام گرفته ضمن کاهش ۱۲/۵ برابری در تعداد حوادث خونریزی دهنده در طی درمان القای تحمل ایمنی ۸۰٪ موفقیت درمانی و ۱/۹ میلیون یورو صرفه جویی در هزینه‌های درمان در یک دوره ۱۰ ساله مشاهده گردید. زمان سر به سر شدن هزینه‌ها در این مطالعه علیرغم هزینه‌های بالایی که بدلیل استفاده از روش با دوز بالا (۲۰۰ u/kg) و نیز تزریقات پیشگیرانه فاکتور ۸ که پس از پایان القای تحمل ایمنی در بیماران اعمال می‌شد ۳/۵ سال برآورد شده بود. (۱۱) این میزان در مطالعات مشابه در بچه‌ها به حدود ۱/۲ سال کاهش می‌یافت (۲۳). همچنین در مطالعه تکمیلی دیگری در همین زمینه در روسیه کیفیت زندگی در این بیماران بطور معنی داری افزایش یافته بود (۱۶). با این وجود مطالعات مشابه در کشورهای در حال توسعه و با منابع محدود بسیار محدود می‌باشد. لذا با توجه به اهمیت مطالعات فناوری سلامت و ارزیابی هزینه اثر بخشی بویژه در کشورهای در حال توسعه از یکسو و کمبود جدی این مطالعات در زمینه ITI بدنبال برگزاری جلسات تخصصی با ۲ نفر از متخصصین مرتبط با HTA, یک نفر از اعضا هیئت ممکنه رشته فارماکو اکونومی و یک نفر از اعضای هیئت ممکنه فوق تخصصی خون و سرطان کودکان و نماینده کمیته مشاوران هماتولوژی معاونت سلامت در ۴ جلسه ۲ ساعته در مدت ۹ ماه و براساس خلاصه مستندات فوق الذکر جمع آوری شده در فواصل جلسات طراحی مدل هزینه اثر بخشی صورت گرفت:

دو مدل درمانی برای گروه تعریف شده بیماران با شرایط فوق در نظر گرفته میشود:

شکل-۳



*در طراحی این مطالعه برای نیل به حد اکثر احتیاط و نیز جلوگیری از پیچیدگی محاسبات و نیز با توجه به شیوع پایین موفقیت نسبی (در ادامه خواهد آمد) آن را با شکست کامل در یک رده قرار دادیم.

در هر دسته بیماران (A,B1,B2) هزینه درمان مربوطه در سال اول و سپس بسته به نوع و مسیر پاسخ تا سه سال بعد محاسبه می‌شود.

تعاریف موفقیت درمان در این مدل:

- موفقیت کامل درمان به معنای نیل به هر سه مرحله حذف مهارکننده، اصلاح سطح فاکتور به میزان $< 66\%$ انتظار، و کسب نیمه عمر طبیعی می‌باشد.
- موفقیت نسبی هنگامی است که تیتراژ مهارکننده به > 5 واحد برسد، اصلاح سطح فاکتور به میزان $> 66\%$ انتظار و نیمه عمر کوتاهتر از ۶ ساعت باشد. در این موارد معمولاً بیمار به درمان با فاکتور ۸ پاسخ بالینی می‌دهد، و پس از ۶ ماه درمان موردی یا یکسال پروفیلاکسی تیتراژ به بالای ۵ باز نمی‌گردد.
- شکست درمان: اگر پس از ۱۸ ماه هیچکدام از موارد فوق رخ نداد یا در ۹ ماه اول کمتر از 20% افت تیتراژ رخ دهد. (۱۱،۲۳)

گروه هدف:

- بیماران با ملاکهای پیش‌آگهی خوب که در مقالات مروری متعددی بیان شده است (۴، ۹-۱۶). گروه مورد مطالعه حاضر هستند. ویژگی‌های این گروه عبارتند از:
- حداکثر تیتراژ آنتی‌بادی > 200 .
 - تیتراژ قبل از شروع درمان > 10 واحد بتسدا،
 - گذشت کمتر از ۵ سال از بروز مهارکننده،
 - سن کمتر از ۷ سال
 - وضعیت مفصل هدف*: ندارد/گرید ۱/پالازی/پس از سینوکتومی یا سینووردزیس
- (* این ملاک توسط محققین و برای مشابه سازی عمده‌ترین شاخص موربیدیتی که می‌تواند در سیر مطالعه و تفسیر نتایج تأثیر نهد آورده شده است)

پروتکل‌ها:

پروتکل درمان ITI: 100 U/Kg/day دوز واحد روزانه به مدت حد اکثر ۱۸ ماه کامل یا نیل به موفقیت کامل درمانی (۲۳،۳۱)



پروتکل درمان در حوادث خونریزی دهنده حین درمان در هر دو گروه:

طبقه بندی و تعریف حوادث خونریزی دهنده:

خفیف: قابل کنترل در منزل با دوز استاندارد
متوسط: قابل کنترل در منزل با دوتا سه برابر دوز استاندارد
شدید: کنترل در بیمارستان با دوز تعریف شده به مدت ۷-۱۴ روز (میانگین ۱۰ روز)

جدول ۴-

	شدت خونریزی	درمان حادثه خونریزی دهنده در هر گروه
NO Inhibitor	خفیف	40 U/kg/event pdFVIII
	متوسط	100 U/kg/event pdFVIII
	شدید	1000 U/kg/event pdFVIII (100U/kg/day × 10 days)
High Titer(>5 BU)Inhibitor	خفیف	200U/kg/event FEIBA OR 270mcg/kg/event rFVIIa
	متوسط	400U/kg/event FEIBA OR 540 mcg/kg/event rFVIIa
	شدید	2000U/kg/event FEIBA OR 5400 mcg/kg/event rFVIIa (10 days)

تخمین‌ها و احتمالات لازم جهت محاسبه:

- احتمال موفقیت ITI (۵,۱۴):
 - کامل ۸۰٪
 - نسبی ۵٪
 - شکست ۱۵٪
- مدت زمان لازم جهت نیل به موفقیت (۲۱,۳۱,۴۰):
 - میانگین ۱۲ ماه
- میانگین تعداد حوادث خونریزی دهنده سالیانه:



○ مسیر درمان غیر ITI: اعداد مختلفی از ۲۴-۴۸ خونریزی (۲۳) تا ۱۵ (۱۴) و ۲۵ (۱۱) آمده است. در متون تفاوتی بین تعداد حوادث در واجدین و فاقدین مهارکننده آورده نشده است. هرچند این امر با توجه به عدم دسترسی به موقع و کافی به میانبرهای انعقادی در کشورهای با محدودیت منابع قابل قبول نیست ولی برای نهایت احتیاط در محاسبه هزینه‌ها تعداد خونریزی‌های سالیانه در هر دو گروه را حد اقل و مشابه قرار دادیم.

- مینور: ۱۵ بار در سال
- متوسط: ۳ بار در سال
- شدید: ۰/۲ بار در سال

○ خونریزی حین ITI^{۱۴و۵}: در مرور متون و گزارشات از ۱/۵ تا ۴/۹ خونریزی در سال در حین ITI گزارش شده است. (کاهش واضح خونریزی حدود ۱۲/۵ برابر). ریت انواع شدت خونریزی‌ها متناسب با گروه غیر ITI تخمین زده شد.

- ✓ مینور: ۵ بار در سال
- ✓ متوسط: ۱ بار در سال
- ✓ شدید: ۰/۱ بار در سال

• قیمت فرآورده‌ها در سال ۱۳۸۸ بازار ایران براساس اطلاعات شفاهی از معاونت دارو:

- FEIBA: ۵۶۰۰۰۰۰ ریال به ازای هر ویال ۵۰۰ واحدی (۱۲۰۰ ریال هر واحد)
- rFVIIa: ۷۷۵۰۰۰۰ ریال هر ویال ۱ میلی گرمی (۷۷۵۰ ریال به ازای هر واحد).
- pd FVIII: ۳۰۰۰ ریال به ازای هر واحد

❖ میانگین وزن بیمار با میانگین سنی ۵ سال ۲۰ کیلوگرم محاسبه شده است.

❖ با توجه به تفاوت اندک و شکننده قیمت این دو نوع فرآورده میانبر می‌توان در صورت لزوم هر کدام را با همین روش محاسبه کرد.

❖ در محاسبات دو سناریو ملاک قرار می‌گیرد:

- سناریوی محتاطانه: ملاکهای فوق در نظر گرفته میشود
- سناریو واقع بینانه‌تر با در نظر گرفتن



- ✓ افزایش وزن بیماران ۲ کیلوگرم در هر سال
- ✓ تعداد حوادث سالیانه خونریزی ۲۷ بار در درمان موردی و ۱/۵ بار در حین ITI (۲۴،۴۰)

❖ در محاسبات علیرغم محوریت پروتکل مورد توافق در مطالعه برای دستیابی به اطلاعات مشابه در صورت استفاده از پروتکل با دوز بالا (Bonn) یک بار نیز محاسبه را با دوز ۲۰۰ واحد به ازای کیلوگرم وزن بیمار در روز محاسبه خواهیم کرد. (با هر دو سناریوی فوق)

مدل سازی هزینه اثربخشی

روش کار

ارزیابی اقتصادی روش درمانی القای تحمل ایمنی (ITI) در ۱۱ راهبرد فرضی انجام گرفت که به تفصیل در قسمت بعد به آن اشاره خواهد شد، ارزیابی اقتصادی این روش درمانی براساس محاسبه نقطه سر به سر هزینه‌ها^۱ در مقابل روش‌های درمانی on-demand (FEIBA-Novoseven) انجام گردید که پژوهشگران این طرح تحقیقاتی، روش درمانی فاکتور هفت نوترکیب (Novoseven) را بعنوان مبنای مقایسه خود انتخاب نمودند. تحلیل حساسیت با استفاده از نرخ تنزیل ۷/۵٪^۱ و تغییر متغیرهای تأثیر گذار بر روی فرایند درمان (قیمت فاکتور ۸ - قیمت فاکتور ۷ نوترکیب و درصد موفقیت ITI) انجام گردید. قیمت فاکتور ۸ در فاصله قیمتی ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ ریال، قیمت فاکتور ۷ نوترکیب در فاصله قیمتی ۶۰۰۰ تا ۸۰۰۰ ریال و درصد موفقیت (ITI) بین ۶۰ تا ۸۰٪ تغییر داده شدند تا در حالات مختلف بتوان پیش بینی نمود که نقطه سر به سر هزینه به چه میزان تغییر خواهد کرد.

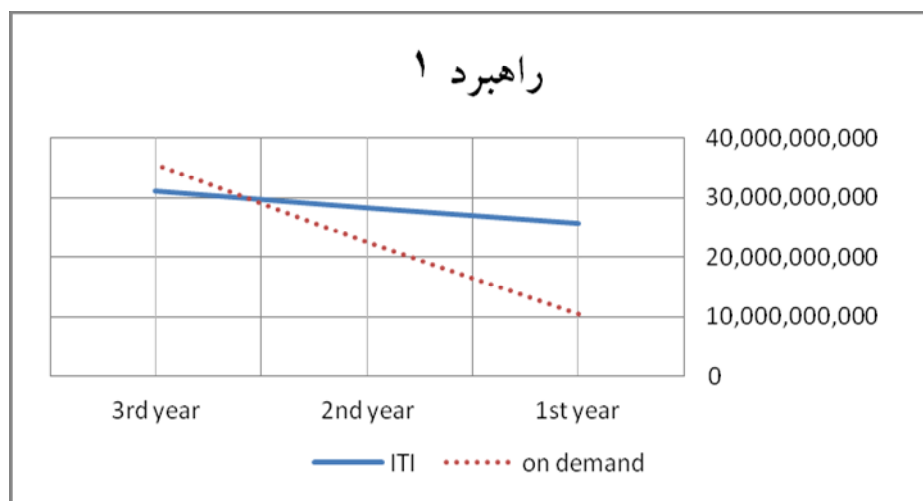
راهبرد ۱:

با فرض ۸۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۳۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۷۷۵۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همچنین با فرض ۷/۵٪ نرخ تنزیل و نیز در نظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۲۵ ماه حاصل می‌گردد.



¹ Abdoli G. ESTIMATION OF SOCIAL DISCOUNT RATE FOR IRAN. ECONOMIC RESEARCH REVIEW FALL 2009; 10(3 (34)):135-156.

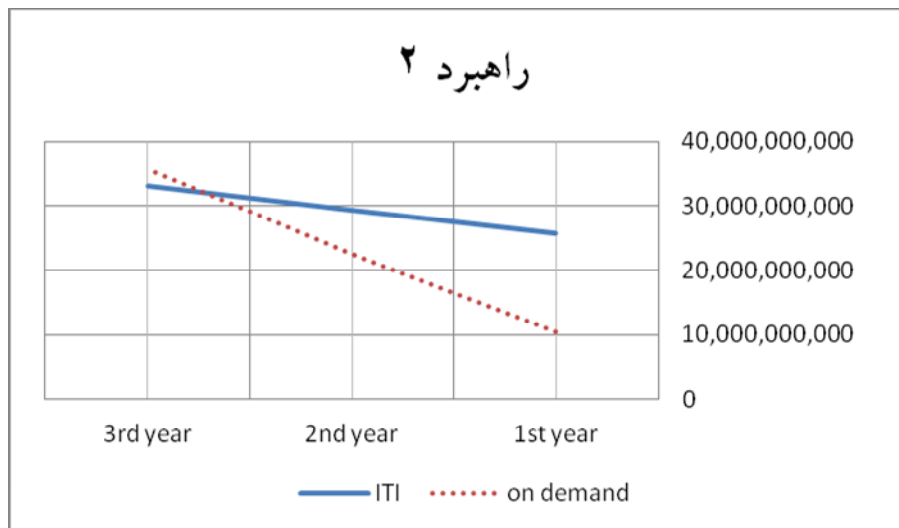
on demand	ITI	راهبرد ۱
10,472,500,000	25,666,500,000	هزینه کل در سال اول
22,574,782,813	28,258,200,000	هزینه کل در سال دوم
35,584,736,836	31,044,277,500	هزینه کل در سال سوم



راهبرد ۲:

با فرض ۷۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۳۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۷۷۵۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همیچنین با فرض ۷۵٪ نرخ تنزیل و نیز در نظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۲۷ ماه حاصل می‌گردد.

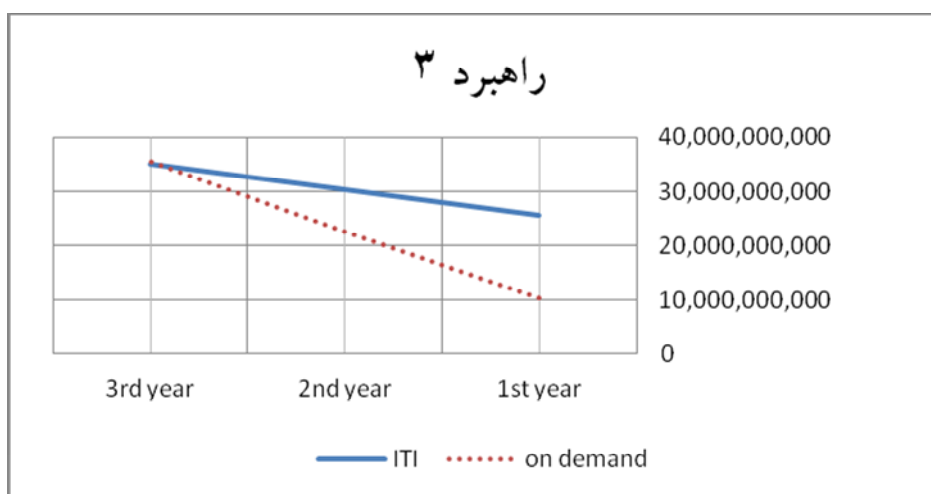
on demand	ITI	راهبرد ۱
10,472,500,000	25,666,500,000	هزینه کل در سال اول
22,574,782,813	29,242,050,000	هزینه کل در سال دوم
35,584,736,836	33,085,766,250	هزینه کل در سال سوم



راهبرد ۳:

با فرض ۶۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۳۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۷۷۵۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همیچنین با فرض ۷۱/۵٪ نرخ تنزیل و نیز در نظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۳۰ ماه حاصل می‌گردد.

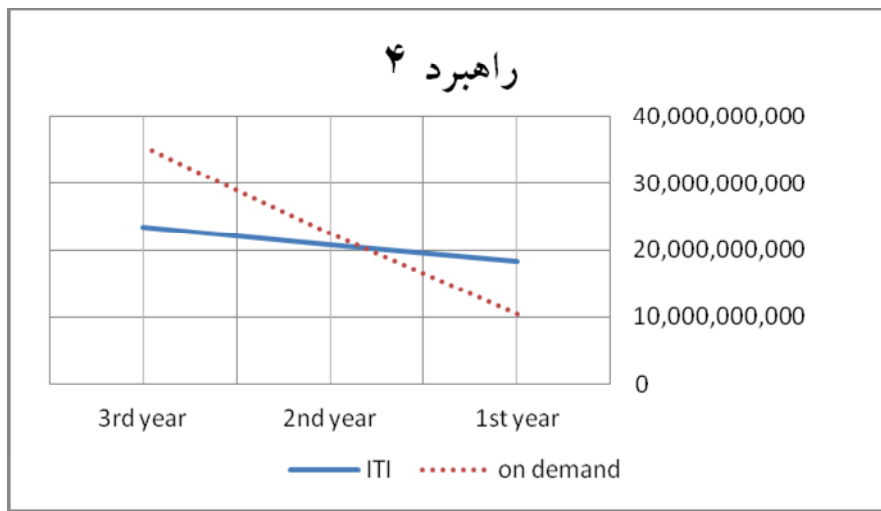
on demand	ITI	راهبرد ۱
10,472,500,000	25,666,500,000	هزینه کل در سال اول
22,574,782,813	30,225,900,000	هزینه کل در سال دوم
35,584,736,836	35,127,255,000	هزینه کل در سال سوم



راهبرد ۴:

با فرض ۸۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۲۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۷۷۵۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همیچنین با فرض ۷۱/۵٪ نرخ تنزیل و نیز درنظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۱۶ ماه حاصل می‌گردد.

on demand	ITI	راهبرد ۱
10,472,500,000	18,366,500,000	هزینه کل در سال اول
22,574,782,813	20,791,800,000	هزینه کل در سال دوم
35,584,736,836	23,398,997,500	هزینه کل در سال سوم

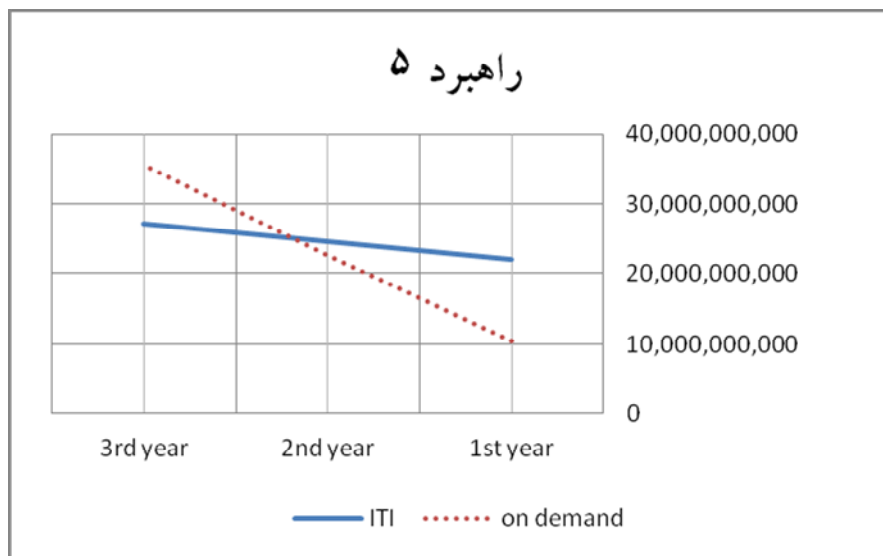


راهبرد ۵:

با فرض ۸۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۲۵۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۷۷۵۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همیچنین با فرض ۷۱/۵٪ نرخ تنزیل و نیز درنظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۲۱ ماه حاصل می‌گردد.

on demand	ITI	راهبرد ۱
10,472,500,000	22,016,500,000	هزینه کل در سال اول
22,574,782,813	24,525,000,000	هزینه کل در سال دوم
35,584,736,836	27,221,637,500	هزینه کل در سال سوم





راهبرد ۶:

با فرض ۸۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۳۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۶۰۰۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همچنین با فرض ۷/۵٪ نرخ تنزیل و نیز در نظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۳۲ ماه حاصل می‌گردد.

on demand	ITI	راهبرد ۱
8,110,000,000	24,816,000,000	هزینه کل در سال اول
17,482,118,750	26,935,200,000	هزینه کل در سال دوم
27,557,146,406	29,213,340,000	هزینه کل در سال سوم
38387801137	31,662,340,500	هزینه کل در سال چهارم



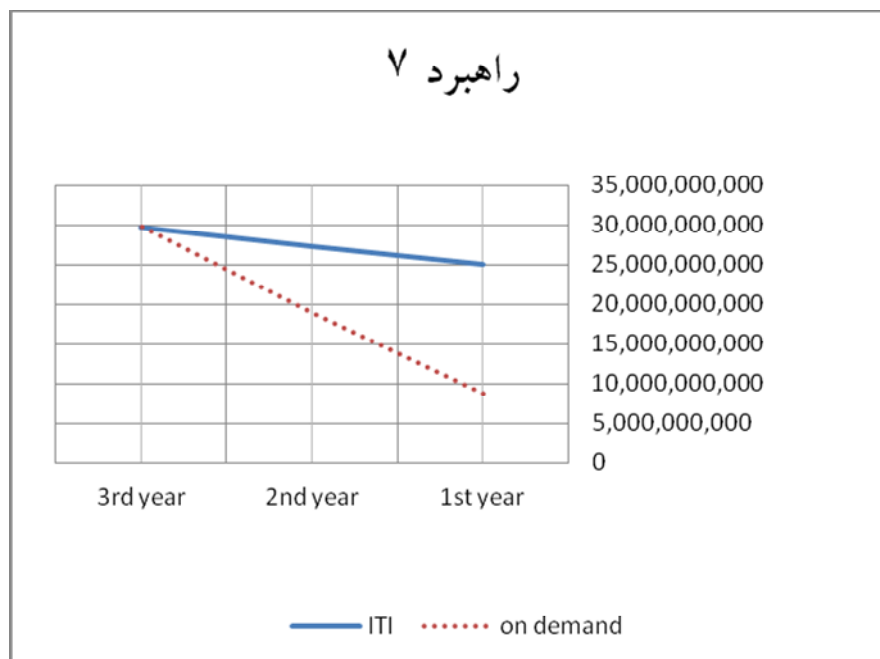


راهبرد ۷:

با فرض ۸۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۳۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۶۵۰۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همچنین با فرض ۷۵٪ نرخ تنزیل و نیز در نظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۳۰ ماه حاصل می‌گردد.

on demand	ITI	راهبرد ۱
8,758,000,000	25,059,000,000	هزینه کل در سال اول
18,937,165,625	27,313,200,000	هزینه کل در سال دوم
29,850,743,672	29,736,465,000	هزینه کل در سال سوم



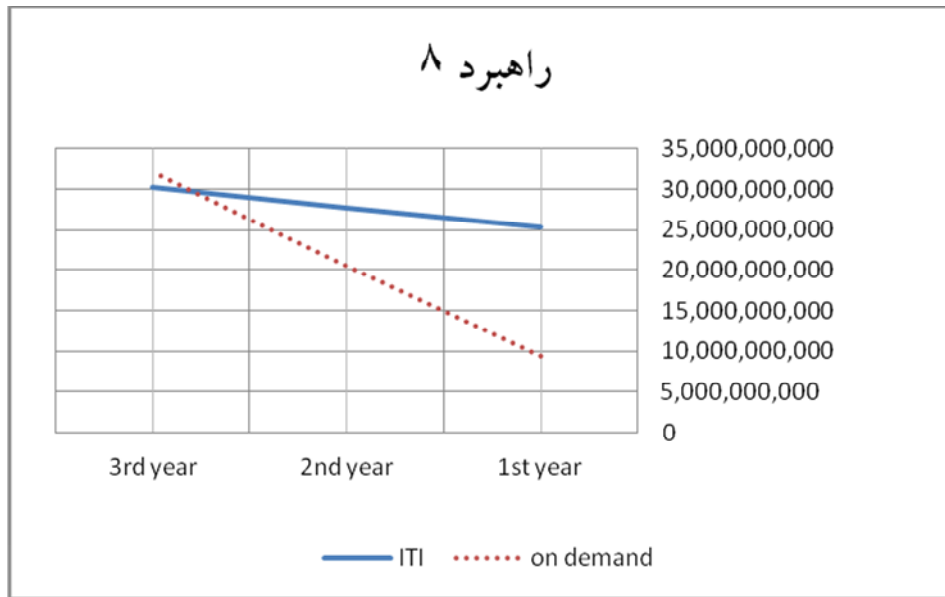


راهبرد ۸:

با فرض ۸۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۳۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۷۰۰۰ ریال برای فاکتور ۷ نو ترکیب، و همچنین با فرض ۷/۵٪ نرخ تنزیل و نیز در نظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۲۸ ماه حاصل می‌گردد.

on demand	ITI	راهبرد ۱
9,460,000,000	25,302,000,000	هزینه کل در سال اول
20,392,212,500	27,691,200,000	هزینه کل در سال دوم
32,144,340,938	30,259,590,000	هزینه کل در سال سوم





راهبرد ۹:

با فرض ۸۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۳۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۸۰۰۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همیچنین با فرض ۷/۵٪ نرخ تنزیل و نیز درنظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سربه سر شدن هزینه‌ها طی ۲۴ ماه حاصل می‌گردد.

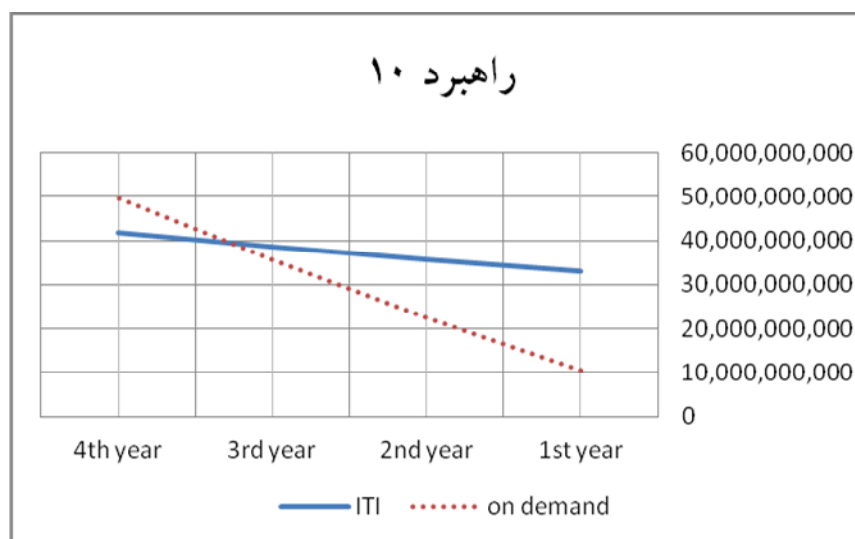
on demand	ITI	راهبرد ۱
10,810,000,000	25,788,000,000	هزینه کل در سال اول
23,302,306,250	28,447,200,000	هزینه کل در سال دوم
36,731,535,469	31,305,840,000	هزینه کل در سال سوم



راهبرد ۱۰:

با فرض ۸۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۴۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۷۷۵۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همیچنین با فرض ۷/۵٪ نرخ تنزیل و نیز در نظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به سر شدن هزینه‌ها طی ۳۴ ماه حاصل می‌گردد.

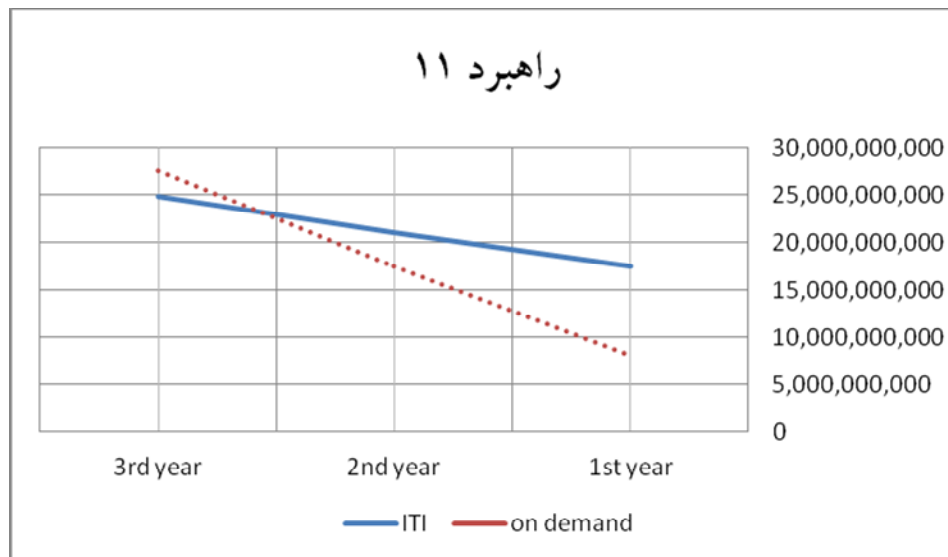
on demand	ITI	راهبرد ۱۰
10,472,500,000	32,966,500,000	هزینه کل در سال اول
22,574,782,813	35,724,600,000	هزینه کل در سال دوم
35,584,736,836	38,689,557,500	هزینه کل در سال سوم
49,570,437,411	41,876,886,813	هزینه کل در سال چهارم



راهبرد ۱۱:

با فرض ۶۰٪ موفقیت برای فرایند درمان بیماران هموفیلی با مهارکننده، قیمت ۲۰۰۰ ریال برای فاکتور ۸ و قیمت ۶۰۰۰ ریال برای فاکتور ۷ نوترکیب، و همیچنین با فرض ۷/۵٪ نرخ تنزیل و نیز در نظر گرفتن Novoseven بعنوان درمان on-demand، زمان سر به شدن هزینه‌ها طی ۲۵ ماه حاصل می‌گردد.

on demand	ITI	راهبرد ۱۱
8,110,000,000	17,516,000,000	هزینه کل در سال اول
17,482,118,750	21,005,600,000	هزینه کل در سال دوم
27,557,146,406	24,756,920,000	هزینه کل در سال سوم



جدول شماره ۵: خلاصه یافته‌ها و نتایج بدست آمده

زمان سر به شدن هزینه‌ها (سال)	rFVII/mcg (ریال) قیمت	(ریال) قیمت FVIII	موفقیت ITI (درصد)	راهبردها
۲۵ ماه	۷۷۵۰ (راهبرد اصلی)	۳۰۰۰ (راهبرد اصلی)	٪۸۰ (راهبرد اصلی)	۱
۲۷ ماه	۷۷۵۰ (بدون تغییر)	۳۰۰۰ (بدون تغییر)	٪۷۰ (٪۱۰ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	۲



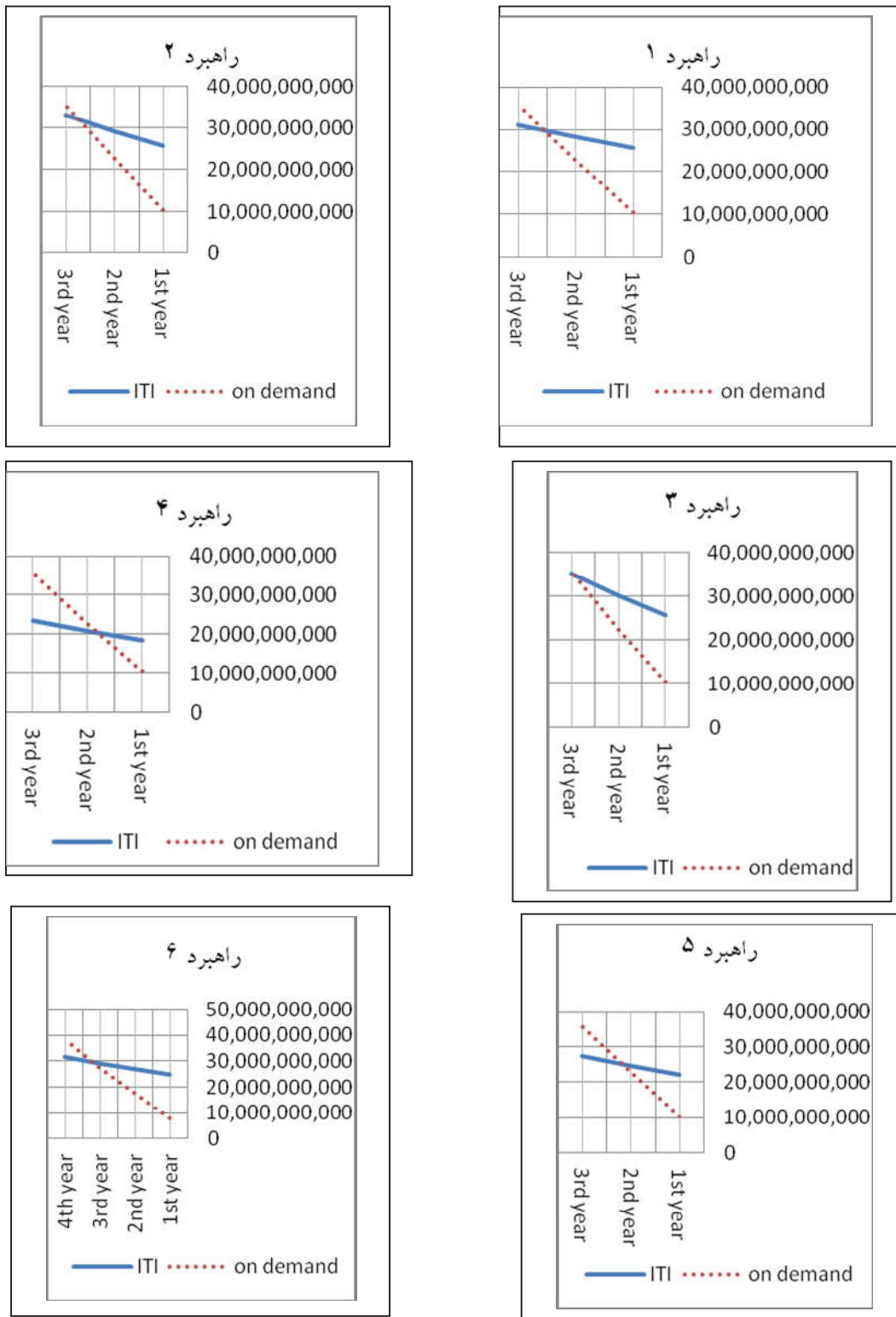
۳۰ ماه	۷۷۵۰ (بدون تغییر)	۳۰۰۰ (بدون تغییر)	٪۶۰ (٪۲۰ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	۳
۱۶ ماه	۷۷۵۰ (بدون تغییر)	۲۰۰۰ (٪۳۰ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	٪۸۰ (بدون تغییر)	۴
۲۱ ماه	۷۷۵۰ (بدون تغییر)	۲۵۰۰ (٪۱۵ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	٪۸۰ (بدون تغییر)	۵
۳۲ ماه	۶۰۰۰ (٪۲۰ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	۳۰۰۰ (بدون تغییر)	٪۸۰ (بدون تغییر)	۶
۳۰ ماه	۶۵۰۰ (٪۱۵ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	۳۰۰۰ (بدون تغییر)	٪۸۰ (بدون تغییر)	۷
۲۸ ماه	۷۰۰۰ (٪۱۰ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	۳۰۰۰ (بدون تغییر)	٪۸۰ (بدون تغییر)	۸
۲۴ ماه	۸۰۰۰ (٪۳ افزایش نسبت به راهبرد اصلی)	۳۰۰۰ (بدون تغییر)	٪۸۰ (بدون تغییر)	۹
۳۴ ماه	۷۷۵۰ (بدون تغییر)	۴۰۰۰ (٪۳۰ افزایش نسبت به راهبرد اصلی)	٪۸۰ (بدون تغییر)	۱۰
۲۵ ماه	۶۰۰۰ (٪۲۰ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	۲۰۰۰ (٪۳۰ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	٪۶۰ (٪۲۰ کاهش نسبت به راهبرد اصلی)	۱۱

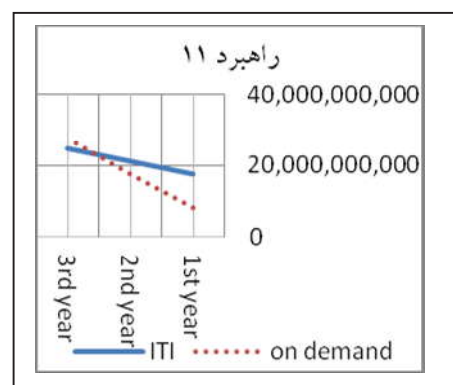
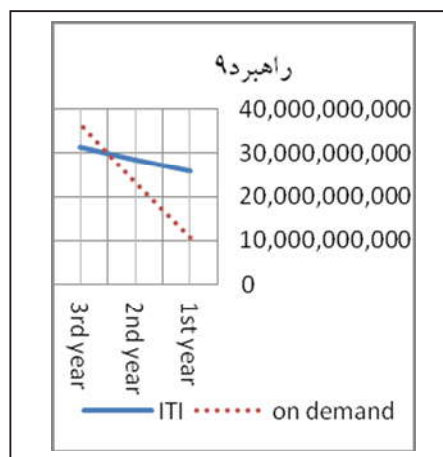
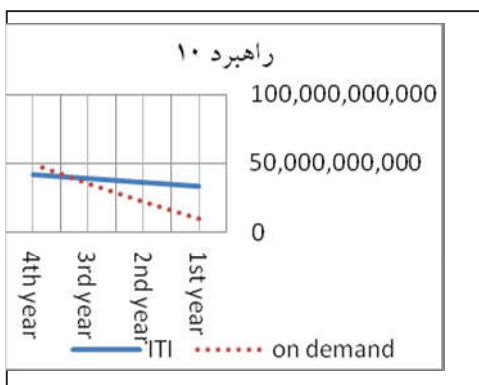
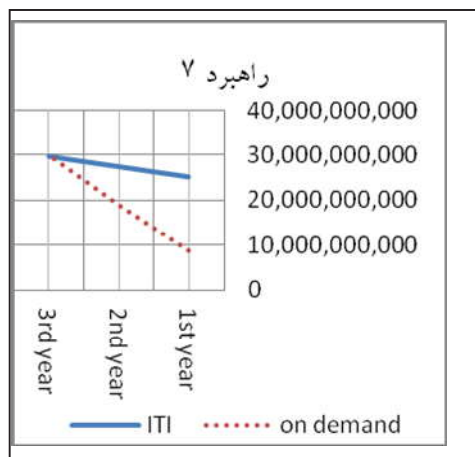
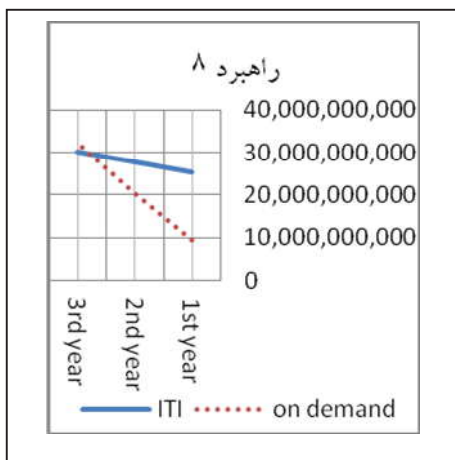
همانطور که ملاحظه می‌شود در بهترین حالت (راهبرد ۴) زمان سر به سر شدن هزینه‌ها ۱۶ ماه و در بدترین حالت (راهبرد ۱۰) ۳۴ ماه می‌باشد. بدیهی است این محاسبات با تغییر نوع فرآورده میانبر به



FEIBA و نیز تغییرات قیمت تبادل ارز تغییر خواهد کرد ولی مدل محاسبه با تغییر شرایط نیز قابل استفاده است.

شکل-۴: نمودارهای راهبردهای مختلف





جدول شماره ۶: لیست راهبردهای پیشنهادی

زمان سر به سر شدن هزینه‌ها (ماه)	راهبردها
۱۶ ماه	۴ (راهبرد پیشنهادی)
۲۱ ماه	۵ (راهبرد پیشنهادی)
۲۴ ماه	۹
۲۵ ماه	۱۱
۲۵ ماه	۱
۲۷ ماه	۲
۲۸ ماه	۸
۳۰ ماه	۷ و ۳
۳۲ ماه	۶
۳۴ ماه	۱۰
۲۵ ماه	۱۱

نتیجه گیری نهایی:

نتایج و تعریف موفقیت درمان القای تحمل ایمنی در مقالات مروری متعددی از سال ۲۰۰۰ تا کنون بیان شده است، که در برخی از این مقالات اجماع چند مرکز تحقیقاتی بین المللی در زمینه ITI یا مرور سیستماتیک دهه اخیر مطرح شده است. هم اکنون، القای تحمل ایمنی تنها روش ثابت شده برای از بین بردن مهارکننده‌ها می‌باشد و (ITI) راهبرد ترجیح داده شده برای مدیریت بیماران هموفیلی A با سطح بالای مهارکننده می‌باشد، که منجر به ۱/۷ میلیون دلار هزینه کمتر و ۴/۶ سال افزایش امید به زندگی می‌گردد. زمانی که با عوامل hemostatic جانشین مقایسه می‌گردد، هر چند نرخهای موفقیت ITI در بیماران با ریسک خوب بین ۶۳ تا ۹۱٪ بسته به پروتکل‌های مختلف متفاوت می‌باشد.

کاربرد بلندمدت فاکتور ۸ با دوز بالا یا کم در حال تکامل است و بصورت یک راهبرد مؤثر برای از بین بردن آنتی بادی‌ها و ایجاد تحمل ایمنی بلندمدت بکار می‌رود. حتی در موارد مقاوم پژوهشگران پیشنهاد می‌نمایند که کاربرد FVIII/von Willebrand factor (FVIII/VWF) می‌تواند نرخ موفقیت ITI را بهبود ببخشد و طول درمان لازم را کاهش دهد (۴۱-۴۴). از لحاظ بی خطری روش درمانی عارضه مهمی علاوه بر مشکلات ناشی از خود بیماری و عوارض آن گزارش نشده است. تنها در یکی از

مطالعات بین المللی القای تحمل ایمنی که مقایسه دو بازو با دوزهای متفاوت بود، بدلیل تفاوت معنی دارد و روش در ریت خونریزی‌های حین درمان که منجر به اقدامات درمانی و استفاده از میانبرها ی انعقادی می‌شد (هرچند ریت خونریزی‌ها در هر حال از روش درمان موردی کمتر بود) مطالعه مقایسه‌ای متوقف شد. حتی در همین مطالعه کارآیی نهایی دو روش درمانی و نیز سایر عوارض درمان (از جمله مشکلات کاتتر) در دو روش مورد مطالعه تفاوتی نداشت.

در خصوص هزینه اثر بخشی مطالعات محدودی در هزینه اثر بخشی مقایسه ITI با درمان موردی با میانبرها انجام شده است. ولی عمده مطالعات انجام شده بر صرف اقتصادی این روش در میان مدت نسبت به روش درمان موردی صحت می‌گذارد در یکی از مطالعات متعددی که اخیراً در مورد هزینه اثر بخشی درمان القای تحمل ایمنی انجام گرفته ضمن کاهش ۱۲/۵ برابری در تعداد حوادث خونریزی دهنده در طی درمان القای تحمل ایمنی ۸۰٪ موفقیت درمانی و ۱/۹ میلیون یورو صرفه جویی در هزینه های درمان در یک دوره ۱۰ ساله مشاهده گردید. زمان سر به سر شدن هزینه‌ها در این مطالعه علی‌رغم هزینه‌های بالایی که بدلیل استفاده از روش با دوز بالا (۲۰۰ u/kg) و نیز تزریقات پیشگیرانه فاکتور ۸ که پس از پایان القای تحمل ایمنی در بیماران اعمال می‌شد ۳/۵ سال برآورد شده بود. این میزان در مطالعات مشابه در بچه‌ها به حدود ۱/۲ سال کاهش می‌یافت. همچنین در مطالعه تکمیلی دیگری در همین زمینه در روسیه کیفیت زندگی در این بیماران بطور معنی داری افزایش یافته بود.

پژوهشگران برای انجام ارزیابی اقتصادی این پروژه از نقطه سر به سر استفاده کردند که برای بررسی ارتباط مابین کل منافع ناشی از یک مداخله و کل هزینه‌های صرف شده برای آن بکار می‌رود^۲. براساس نتایج بدست آمده مندرج در جدول شماره ۲، راهبرد شماره ۴، که در آن بصورت فرضی قیمت فاکتور ۸، ۲۰۰۰ ریال در نظر گرفته شده است بعنوان راهبردی شناخته شد که طی آن نقطه سر به سر هزینه‌ها طی ۱۶ ماه بدست می‌آید که در مقایسه با راهبردهای جایگزین نقطه سر به سر هزینه‌ها زودتر حاصل می‌گردد که در صورت همکاری مناسب شرکت‌های تولید کننده فاکتور ۸ برای پایین آوردن قیمت این فاکتور تا این میزان، می‌تواند بعنوان راهبرد انتخابی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی لحاظ گردد، بعد از این راهبرد، راهبرد شماره ۵ راهبرد برتر خواهد بود که طی آن بصورت فرضی قیمت فاکتور ۸، ۲۵۰۰ ریال در نظر گرفته شده و نقطه سر به سر آن طی ۲۱ ماه بدست می‌آید، بر همین اساس در



¹ Break-even point

² Levine, David; Michele Boldrin . Against intellectual monopoly. Cambridge University Press. pp. 312. 2008.

جدول زیر ۱۱ راهبرد مختلف براساس زمان حاصل شدن نقطه سر به سر (از کمترین تا بیشترین) رتبه بندی شده‌اند. لذا به نظر می‌رسد اگر ظرف ۳ سال زمان انجام پروژه بوده و فقط راهبردهای on-demand استفاده شود، بیمار درمان کامل نشده و باز هم دچار خونریزی‌های مداوم خواهد شد، ولی اگر از ITI استفاده شود، به مانند راهبرد ۴ که راهبرد انتخابی مدنظر است، ظرف مدت ۱۶ ماه، مهار کننده‌ها در بیمار ریشه کن شده و بیمار دیگر دچار خونریزی‌های بسیار زیاد و مقاوم به درمان نخواهد شد و بنابراین هزینه این بیماران فقط به اندازه ۱۶ ماه استفاده از راهبردهای on-demand خواهد بود. لذا شروع هر چه زودتر روش ITI با پروتکل پیشنهادی در این مطالعه در بیماران کم خطر حتی در کشورهای در حال توسعه قویا پیشنهاد می‌شود.



منابع:

۱. دکتر پیمان عشقی. کتاب بسته جامع خدمات درمانی در بیماران هموفیلی، فصل دوم. ۳۸۷، صفحه ۲۵
۲. دکتر پیمان عشقی. کتاب بسته جامع خدمات درمانی در بیماران هموفیلی، فصل ششم. ۱۳۸۷، صفحه ۱۰۶-۱۱۲
۳. دکتر پیمان عشقی. کتاب بسته جامع خدمات درمانی در بیماران هموفیلی، فصل هفتم. ۱۳۸۷، صفحه ۱۱۷-۱۲۶
۴. دکتر پیمان عشقی. کتاب بسته جامع خدمات درمانی در بیماران هموفیلی، فصل سوم. ۱۳۸۷، صفحه ۴۲-۵۰
5. D. M. DiMichele., W. K. Hoots, S. W. Pipe, G. E. Rivard ,E. Santagostino. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Hemophilia* (2007), 13 (Suppl. 1), 1–22
6. W. Kreuz, C. Escuriola Ettingshausen. *European Hematology 2007. Inhibitors in Hemophilia A – Ongoing Research and Clinical Practice*
7. G. Rivolta ,C. Di Perna, M. Franchini, F. Riccardi. ,L. Ippolito, M. Lombardi ,A. Tagliaferri. Successful immune tolerance induction with factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an elderly patient with severe hemophilia A and a high responder inhibitor
8. R. Sharifian, M. Hosseini. Prevalence of inhibitor in 1280 cases with Hemophilia. *Acta Medica Iranica* 2003; 41: 66-8.
9. P. Eshghi, M. Jazebi, H. Hoorfar, et al. Multicentric screening of factor VIII inhibitor in 355 Hemophilia a patients in IRAN 2005. *Hemophilia* 2006; 12: 60.
10. J. Teitel. Inhibitor Economics, *Semin Hematol* 2006.42(suppl 4):S14-S17.

11. N. Zozulya, O. Plyushch .Cost effectiveness analysis for Octanate® in ITI in comparison to NovoSeven ® in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: Russian experience, *Haemophilia* (2010), 16 (Suppl. 4), 08P42
12. P. Vorobyev, et al. Evaluation of QoL in the treatment of hemophilia A patients with inhibitors before and after ITI therapy with Octanate using EQ-5D questionnaires in Russia; *Haemophilia* (2010), 16 (Suppl. 4), 08P04 . J. Wight, M. Richards. Very high cost treatment for a single individual – a case report, *Journal of Public Health Medicine* Vol. 25, No. 1, pp. 4–7
13. AB. Colowick, RL. Bohn, J. Avorn, BM. Ewenstein. Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors; costly can be cheaper. *BLOOD*, 2000. Vol.96, No. 5
14. G. Mariani, A. Ghirardini, R. Bellocco. Immune tolerance in hemophilia. Principal results from the international registry. *Thromb Haemost* 1994; 72 (1): 155–8.
15. D. DiMichele. Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empiricism to an evidence-based approach. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 143–50.
16. D. M. DiMichele, I. Goldberg, M. Foulkes, C. R. M. HAY ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL IMMUNE TOLERANCE STUDY GROUP. International prospective randomized immune tolerance (ITI) study: preliminary results of therapeutic efficacy and safety. *Hemophilia* (2010), 16 (Suppl. 4). 07S03
17. . CRM .Hay, S. Brown, PW. Collins, DM. Keeling, R. Liesner. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2006; 133: 591–605.

- 18.. J.Astermark, M. Morado, A. Rocino, HM. Vandenberg, M. VonDepka, A. Gringeri, et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with hemophilia and inhibitors. *Hemophilia* 2006; 12: 363–71.
- 19.. A. Coppola , MN. Di Minno , E. Santagostino . Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010 Sep; 150(5):515-28. Epub 2010 Jun 22.
- 20.. D. Dimichele. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy: *Hemophilia* (2009), 15, 320–328
- 21.. DM. DiMichele, I. Goldberg, B. Kroner, et al. Results of the first multicenter prospective trial of immune tolerance therapy (IT) in hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1999; Suppl 130.
- 22.. V.Vdovin,et al. Immune Tolerance Therapy in children with FVIII inhibitors.XIII Congress of the ISTH, Kyoto, 2011
- 23.. C. Knight, S. Paisley, J. Wight, M. L. Jones. Economic modeling of different treatment strategies for hemophilia A with high-responding inhibitors. *Hemophilia* (2003), 9, 521–540
24. J. Wight, S. Paisley, C. Knight. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Hemophilia* (2003), 9, 436–463
- 25.. A. Pichon-Riviere, F. Augustovski, S. Garcia Marti, A. Bardach, A. Lopez, A. Regueiro. Immune tolerance induction in hemophilia patients. Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)2007.
- 26..C. Bojke. Costs and Cost Drivers of Immune Tolerance Induction (ITI) in Patients with Hemophilia and Inhibitors, ISPOR, 12th European Annual Congress, 2009.ID:103-462-931

27. IA. Odeyemi , AM. Dano . Optimising immune tolerance induction strategies in the management of haemophilia patients with inhibitors: a cost-minimization analysis. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jan; 25(1):239-50.
28. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM., Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood*. 1995 Aug 1;86(3):983-8.
29. H.-H. BRACKMANN, H. LENK, I. SCHARRER, G. AUERSWALD and W. KREUZ. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies *Haemophilia* (1999), 5, 203-206
30. Hay, C. et al. International Randomized Immune Tolerance (ITI) Study: Progress Report. www.itistudy.com
31. <http://clinicaltrials.gov/>
32. Astermarj, J. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* (2007), 13, 38-45.
33. Pichon-Riviere A. et al. Immune tolerance Induction in hemophilia patients: Health Technology Assessment. Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). 2007-2008.
34. Health economic review of recombinant activated factor VII for treatment of bleeding episodes in hemophilia patients with inhibitors. (2007). *Expert Opin.Pharmacother* , 8 (8), 1127-1136.
35. Ekert H, Brewin T, Boey W et al. Cost-utility analysis of recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in six children with long-standing inhibitors to factor VIII or IX. *Haemophilia* 2001;7(3):279-285
36. Joshi AV, Stephens JM, Munro V et al. Pharmacoeconomic analysis of recombinant factor VIIa versus APCC in the treatment of minor-to-moderate bleeds in hemophilia patients with inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2006;22(1):23-31

37. E. CARLBORG,* J. ASTERMARK,* S. LETHAGEN,* R. LJUNG and E. BERNTORP* The MalmoÈ model for immune tolerance induction: impact of previous treatment on outcome Haemophilia (2000), 6, 639-642
38. Astermark J. Immune tolerance induction in patients with hemophilia A. Thrombosis Research 127 (2011) S6-S9.
39. DONNA DIMICHELE. Immune tolerance therapy dose as an outcome predictor. Haemophilia (2003), 9, 382–386
40. Gianna Franca Rivolta. et al. Successful immune tolerance induction with factor VIII/von Willebrand
41. factor concentrate in an elderly patient with severe haemophilia A and a high responder inhibitor. Blood Transfus 2010; 8:66-8 DOI 10.2450/2009.0078-09
42. Birgit M. Reipert, Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. British Journal of Haematology, 136, 12–25.
43. Wolfhart Kreuz. The role of VWF for the success of immune tolerance induction. Thrombosis Research (2008) 122 Suppl. 2, S7-S12
44. M. A. H. KURTH et al. Immune tolerance therapy utilizing factor VIII/von Willebrand factor concentrate in haemophilia A patients with high titre factor VIII inhibitors. Haemophilia (2008), 14, 50–55

