

Úloha erdosteinu v prevenci exacerbace CHOPN – analýza nákladové efektivity

Jana Skoupá¹, Viktor Kašák²

¹Pharma Projects s.r.o., Brno; ²Lerymed s.r.o., Praha

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje jednu z nejvýznamnějších příčin morbidit a mortalit celosvětově. Údaje o výskytu CHOPN, ale i údaje o výskytu akutních exacerbací nejsou přesně známé. Obecně se však předpokládá, že prevalence je vyšší, než se soudilo. Globální prevalence je udávána u osob starších 40 let kolem 9 až 10 %, je vyšší u kuřáků a u mužů. Průzkum prováděný u více než 8 000 osob starších 35 let prokázal na základě spirometrie CHOPN u 13,3 %, přičemž většina z nich (více než 80 %) o své chorobě vůbec nevěděla – a to nejen u lehkých forem, ale i při závažném spirometrickém nálezu (1,2).

V České republice je prevalence CHOPN odhadovaná na 7,7 %, mortalita na CHOPN je méně než 2 000 osob/rok (3).

Exacerbace CHOPN

Exacerbace je definovaná zhoršením symptomů, které může vyžadovat změnu medicíny a/nebo hospitalizaci. Exacerbace je podle závažnosti rozdělována na stupně závažnosti (**tabulka 1**).

Frekvence exacerbací závisí na stadiu onemocnění, řada studií však udává, že průměrně k exacerbaci dochází 2krát až 3krát ročně. Pacienti s exacerbací mají zhoršenou kvalitu života a zvýšené markery zánětu v porovnání s kontrolami bez exacerbace. Zároveň se

v řadě publikací udává, že frekvence exacerbací se zvyšuje se stadiem choroby. Ve studii Donaldsona (4,5) se vyskytly s frekvencí 3,43/rok ve stadiu GOLD III v porovnání s 2,68/rok ve stadiu GOLD II. Další práce (6) tyto výsledky potvrzují.

Mortalita v souvislosti s exacerbací se pohybuje v širokém rozmezí od 4 % do 30 %. Hlavním predikujícím faktorem hospitalizační mortality je přítomnost či absence respiračního selhání a výskyt závažných komorbidit, zvláště kardiovaskulárního systému. Některé studie se zabývají mortalitou po propuštění z nemocnice. Údaje z Velké Británie uvádějí mortalitu 14 % v průběhu následných 3 měsíců, údaje z USA hovoří o mortalitě až 33 % do 6 měsíců, údaje z Nizozemska o mortalitě více než 20 % do 1 roku po exacerbaci.

Údaje z České republiky jsou dostupné jen omezeně. UZIS uvádí 7 648 hospitalizací na odděleních TRN a 8 542 hospitalizací na interních odděleních pro diagnózu CHOPN (7). Lze předpokládat, že většina těchto hospitalizací je z důvodu exacerbace základního onemocnění. Údaje o hospitalizační mortalitě nejsou dostupné. Rovněž údaje týkající se exacerbací řešených ambulantně chybějí.

Prevence exacerbace CHOPN je významná i z jiných důvodů. Na základě údajů v literatuře zhoršuje každá další exacerbace klinický průběh, dobu potřebnou k jejímu zvládnutí, charakter sputa a další klinické parametry.

Tabulka 1 Stupně závažnosti exacerbací CHOPN

Lehká exacerbace	Příhoda v průběhu nemoci, která je charakterizována změnou obvyklé dušnosti, kašlem a/nebo vykašláváním nad obvyklé každodenní kolísání těchto potíží, která začíná náhle a může zdůvodňovat změnu v zavedené léčbě nemocného s CHOPN
Středně těžká exacerbace	Náhlé zhoršení průběhu CHOPN vyžadující změnu léčby včetně alespoň dvoudenní léčby systémovými kortikosteroidy nebo antibiotiky
Těžká exacerbace	Náhlé zhoršení průběhu CHOPN vyžadující změnu léčby včetně alespoň dvoudenní léčby kortikosteroidy, antibiotiky a hospitalizací

Cíle analýzy

Cílem analýzy bylo zhodnotit finanční dopad podávání erdosteinu v dávce 300 mg 2x denně u pacientů s CHOPN v podmínkách České republiky. Analýza byla provedena na základě publikované studie EQUALIFE (8).

Metodika

Při zpracování analýzy jsme vycházeli ze studie EQUALIFE (8). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii prováděnou po dobu 8 měsíců, do níž bylo zařazeno 155 pacientů s CHOPN s FEV₁ pod 70 %. Nemocní užívali i jinou medikaci, s výjimkou p. o. kortikosteroidů a expektorancií. V rámci randomizace byli pacienti zařazeni buď do skupiny léčené erdosteinem 2x denně 300 mg (n = 79), anebo do skupiny, v níž bylo podáváno placebo (n = 76). Studii ukončilo 63 pacientů ve skupině erdosteinu a 61 ve skupině placeba.

Výsledky studie EQUALIFE prokázaly:

- snížený počet exacerbací u pacientů s erdosteinem o 34 %. Pravděpodobnost exacerbace u erdosteinu byla signifikantně nižší (0,94 vs 1,38);
- signifikantní snížení počtu hospitalizací v erdosteinové skupině o 54 %, nižší pravděpodobnost hospitalizace u erdosteinu vs u placeba (0,16 vs 0,31);
- signifikantně vyšší hodnoty FEV₁ v erdosteinové skupině po léčbě (1 840 vs 1 510 ml);
- zlepšení výsledků testu 6minutové chůze (o 37 m);
- zlepšení kvality života pro erdostein po léčbě vs placebo.

V České republice je erdostein v současné době zařazen mezi pomocné a doplňkové léky, a to i navzdory skutečnosti, že je vázán na lékařský předpis s jedinou indikací, a tou je CHOPN.

Zdroje pro analýzu:

- klinické údaje o počtu, pravděpodobnosti a délce exacerbací byly odvozeny ze studie EQUALIFE;
- náklady na den terapie CHOPN (stabilní i exacerbované) v České republice byly odvozeny z publikace Vondry a spol. (9);
- prováděné diagnostické testy byly omezeny na ty, které jsou obecně doporučovány v rámci doporučení českých i mezinárodních; skutečnosti byly ověřeny skupinou odborníků;
- náklady, resp. úhrady za hospitalizace byly zjištěny skupinou odborníků;
- další ceny (úhrady) byly zjištěny v platném sazebníku výkonů;
- cena/úhrada erdosteinu na den byla stanovena na 8 Kč (600 mg).

Analýza byla provedena z perspektivy plátce.

Vlastní propočty

Analýza byla prováděna pro dvě skupiny pacientů, u nichž byly zjišťovány průměrné náklady na jednoho pacienta pro období 8 měsíců (243,33 dne).

Pravděpodobnosti (hospitalizace, ambulantní léčby exacerbace, vlastní medikace pro CHOPN) byly odvozeny ze studie EQUALIFE (8).

Erdostein byl v jedné skupině uvažován s pravděpodobností 1,00 (100 % pacientů), ve druhé skupině s pravděpodobností 0,00 (žádný pacient neužíval erdostein).

U pacientů s exacerbací byl na základě doporučení uvažován 1x RTG (zadopřední a boční snímek) – kód 89131, 2x vyšetření krevních plynů z arteriální krve (včetně punkce) – kódy 81585 + 09113, 2x kontroly u plicního specialisty (1x vyšetření cílené, 1x kontrolní) – kódy 25022 + 25023.

Průměrná délka exacerbace za hospitalizace byla stanovena na 7 dní, resp. 8,6 dne, ambulantní exacerbace rovněž na 7 dní. Tyto údaje – zejména délka hospitalizace – jsou podhodnoceny; podle údajů UZIS je průměrná délka hospitalizace udávána na 22,8 dne. Údaj 7 dní a 8,6 dní byl však odvozen ze studie Morettiho a spol. (8).

Náklady na medikaci u ambulantně řešené exacerbace byly propočteny jako navýšení, resp. rozdíl mezi náklady u exacerbace a náklady u stabilizovaného pacienta (9). Úhrada erdosteinu byla stanovena na 8 Kč/den. Náklady na pacienta s CHOPN při léčbě erdosteinem a bez ní jsou uvedeny v **tabulkách 2–4**.

Diskuse a závěry

Porovnatelně jako v případě původní práce Morettiho a spol. (8) jsme i my v analýze pro Českou republiku prokázali nižší náklady ve skupině, užívající preventivně erdostein. Rozdíl je na úrovni přibližně 1 %, přičemž je však nutno podotknout, že náklady jsou počítány velmi konzervativně.

Proto jsme s rámci analýzy senzitivity (AS) propočítali údaje pro oba přístupy na průměrnou délku hospitalizace 22,8 dne. Výsledný rozdíl v nákladech se tak zvýší na více než 10 %.

Zároveň jsme započítávali jen standardní lůžko, přičemž značná část pacientů s exacerbací je hospitalizována na JIP, resp. ARK, alespoň po dobu několika dní. Při zohlednění zvýšených nákladů na hospitalizaci (při základním scénáři i navýšené délce hospitalizace) je rozdíl mezi náklady u obou přístupů rovněž výraznější.

Nezapočítávali jsme ani transport pacientů při exacerbaci, obvykle vozem rychlé lékařské pomoci. V rámci AS jsme

Tabulka 2 Náklady na 8 měsíců léčby u pacienta s CHOPN užívajícího preventivně erdostein

	Pravděpodobnost	Náklady na jednotku	Počet	Náklady celkem	Zdroj
Medikace základní	1,00	44	243,33	10 707 Kč	Vondra a spol. (9)
Erdostein	1,00	8	243,33	1 947 Kč	
Hospitalizace	0,16	1 000	7	1 120 Kč	Panel
Ambulantní exacerbace	0,94	56	7	368 Kč	Vondra a spol. (9)
RTG (navíc u exacerbace)	0,94	130	2	244 Kč	PZ a boční snímek 89131
Vyšetření krevních plynů (2x)	0,94	133	2	250 Kč	81585 + 09113 (2x za exacerbaci)
Vyšetření lékařem (cílení a ko)	0,94	363	1	341 Kč	25022 + 25023
Náklady celkem				14 977 Kč	

Tabulka 3 Náklady na 8 měsíců léčby u pacienta s CHOPN bez preventivní intervence erdosteinem

	Pravděpodobnost	Náklady na jednotku	Počet	Náklady celkem	Zdroj
Medikace základní	1,00	44	243,33	10 707 Kč	Vondra a spol. (9)
Erdostein	0,00	8	243,33	0 Kč	
Hospitalizace	0,31	1 000	8,6	2 666 Kč	Panel
Ambulantní exacerbace	1,38	56	7	541 Kč	Vondra a spol. (9)
RTG (navíc u exacerbace)	1,38	130	2	359 Kč	PZ a boční snímek 89131
Vyšetření krevních plynů (2x)	1,38	133	2	367 Kč	81585 + 09113 (2x za exacerbaci)
Vyšetření lékařem (cílení a ko)	1,38	363	1	501 Kč	25022 + 25023
Náklady celkem				15 140 Kč	

Tabulka 4 Porovnání průměrných nákladů na pacienta s preventivním podáváním erdosteinu a bez něj na období 8 měsíců

	Náklady	Rozdíl absolutní	Rozdíl v procentech
Bez erdosteinu	15 140 Kč		
S erdosteinem	14 977 Kč	-163	-1,08 %

proto započítali (pro základní scénář) transport RZP u 50 % pacientů s exacerbací, kteří byli hospitalizováni.

Navíc nebyla uvažována zlepšená kvalita života u nemocných léčených erdosteinem. Nejsou dostupné utility, navíc by ale propočít na QALY v případě dominance u erdosteinové skupiny nedával příliš smyslu. Zlepšená kvalita života je však veličinou, kterou je třeba v rozhodovacím procesu zohlednit.

Vzhledem k perspektivě analýzy nebyly uvažovány nepřímé náklady, které představují na základě literárních údajů signifikantní podíl celkových nákladů u CHOPN obecně, ale i v případě exacerbací.

Souhrnné výsledky AS jsou uvedeny v **tabulce 5**.

Je zřejmé, že délka a typ hospitalizace (JIP vs standardní lůžko) jsou rozhodující pro celkové průměrné náklady. Ve všech případech je však skupina užívající erdostein dominantní (levnější a účinnější).

Pokud odhadneme (jenom) náklady na exacerbaci (v délce trvání 8,6 dne u hospitalizace, resp. 7 dní u ambulantních pacientů), získáme průměrné náklady na exacerbaci v přibližné výši 4 600 Kč/exacerbaci (**tabulka 6**).

Z těchto nákladů tvoří největší podíl hospitalizace (na úrovni 58 % z přímých nákladů). Tyto odhady jsou porovnatelné se zahraniční literaturou (6), ve které tvoří náklady na hospitalizaci rovněž více než 50 % (byť je metodologie těchto studií podstatně přesnější než v případě námi provedené analýzy).

Tabulka 5 Souhrnné výsledky analýzy senzitivity u pacientů s CHOPN

	Bez erdosteinu	S erdosteinem	Rozdíl v procentech
Hospitalizace 22,8 dne	19 542 Kč	17 505 Kč	-10,4 %
JIP à 22,8 dne hospitalizace	26 610 Kč	21 153 Kč	-20,5 %
JIP à 7, resp. 8,6 dne hospitalizace	17 806 Kč	16 097 Kč	-9,6 %
Transport u 50 % hospitalizovaných	15 915 Kč	15 377 Kč	-3,4 %

Tabulka 6 Průměrné náklady na exacerbaci CHOPN

	Pravděpodobnost	Náklady	Jednotky	Celkem
Hospitalizace	0,31	1 000 Kč	8,6	2 666 Kč
Medikace	1,00	100 Kč	7	700 Kč
Vyšetření	1,38	263 Kč	2	726 Kč
Ambulantní návštěvy	1,38	363 Kč	1	501 Kč
Celkem				4 593 Kč/pac.

Z uvedeného vyplývá, že každá medikace, která je schopná snížit počet hospitalizací u nemocných s CHOPN a zkrátit jejich délku, je přínosem a snižuje náklady na onemocnění. Kromě základní medikace představují mukolytika další možnost pro zlepšení zdravotního stavu u nemocných s CHOPN.

Mukolytika jsou sice obecně používána, ale jen u velmi malého počtu z nich byly shromážděny klinické údaje, které odpovídají dnešním kvalitativním požadavkům (10). Z běžně užívaných mukolytik disponuje pouze N-acetylcystein údaji pro CHOPN v rámci studie BRONCUS (11). Tato studie však neprokázala ovlivnění průběhu CHOPN a autoři v závěrech popisují N-acetylcystein jako neefektivní v prevenci deteriorace plicních funkcí a exacerbace u pacientů s CHOPN.

Ani pro další mukolytika (bromhexin, ambroxol, mesna, carbocystein) nebyly získány údaje, jež by byly kvalitou a výsledky porovnatelné s údaji pro erdostein. Dornasa- α má vynikající klinické údaje, je však indikována u cystické fibrózy

a náklady vysoce převyšuje terapii (resp. požadovanou úhradu) pro erdostein.

Shrnutí

Erdostein představuje na základě klinických údajů (8) přínos v terapii CHOPN; jeho přínos se projevuje zejména v omezení ambulantně i hospitalizačně řešených exacerbací CHOPN. V přepočtu na české poměry je preventivní podávání erdosteinu „náklady šetřící“ (cost-saving) a to v případě základního scénáře i v rámci propočtů analýzy senzitivity.

Erdostein by na základě této analýzy (i na základě zkušeností pulmonologů) měl být zařazen do palety léčiv u CHOPN, s částečnou úhradou a započitatelným doplatkem. Jeho případné „nadužívání“ v rámci banálních infekcí lze zabránit limitací na diagnózu (CHOPN) a specializaci (pneumolog) podle platného SPC.

Analýza byla podpořena grantem společnosti Medicom Int. s.r.o.

LITERATURA

- Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188–207.
- Rabe KF, Beghé B, Luppi F, et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1222–32.
- Vondra V, et al. Péče o nemocné chronickou obstrukční plicní nemocí v České republice. Praha: Jalna, 1996:160.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 23:931–936.
- Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations: Epidemiology. *Torax* 2006;61:164–8.
- Miravitless M, Murio C, Guerrero T, et al. Pharmacoeconomics evaluation of acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002;121:1449–55.
- UZIS: Hospitalizace 2005.
- Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: The EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30:143–52.
- Vondra V, Balý J, Erban J, et al. Kolik stojí farmakoterapie těžkých stádií chronické obstrukční plicní nemoci. *Respirace* 2006;12:18–25.
- Kolek V. Současné názory na používání mukolytik. *Farmakoterapie* 2006;2:101–6.
- Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552–60.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; update 2007. www.goldcopd.org
- Soto FJ, Varley B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:117–24.