

Rozbor účinnosti a nákladnosti nové terapie chřipky (Cost-effectiveness of Newer Treatment Strategies for Influenza)

Kenneth J. Smith, Mark S. Roberts
Am J.Med., Vol. 113, 2002, č. 4, s. 300-307
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Účel: Máme sice nové možnosti diagnostiky a terapie chřipky (expresní dg testy, inhibitory neuraminidázy), ale zhodnocení jejich využití v poměru k nákladům využitelnost výsledků v klinice dosud chybí. K jejímu zjištění použili matematický model, srovnávající různé ošetrovací postupy při chřipce.

Chřipkové viry vyvolávají epidemie respiračních infekcí a jsou častou příčinou pneumonií a úmrtí. Nejdůležitějším preventivním opatřením proti chřipce je očkování. **Amantadin** a **Rimantadin** mohou u neočkovaných osob zmírnit průběh chřipky, neuplatní se však u chřipky typu B a často jejich podání provází nežádoucí reakce. Mezi novější protichřipkové léky patří inhibitory neuraminidázy **Oseltamivir** a **Zanamivir**, působící na chřipku typu A i B a vzácněji vyvolávající nežádoucí reakce. Tyto léky jsou však poměrně drahé a zkracují trvání nemoci jen o 1-2 dny. Není jisté, zda omezují vznik chřipkových komplikací.

Donedávna byl laboratorní průkaz chřipky omezen jen na pokus o kultivaci viru. Vzhledem k době potřebné ke kultivaci viru, nebyl výsledek pro rozhodování o způsobu terapie významný. Dnešní expresní metody průkazu antigenů viru chřipky ve vyšetřovaném materiálu jsou však vhodné i k časné dg chřipky a zahájení specifické terapie. Citlivost těchto expresních metod se pohybuje mezi 59-81 %, jejich specifičnost mezi 70-99 %, cena činí 15 až 20 USD za vzorek.

Metodika.

Autoři vypracovali model, srovnávající užitečnost a nákladnost sedmi základních postupů diagnostiky a léčení chřipky: (1) bez laboratorního vyšetření a bez léčby- kontrolní skupina, (2) podání Oseltamiviru nebo Zanamiviru bez vyšetření, (3) podání Rimantadinu bez vyšetření, (4) podání Amantadinu bez vyšetření, (5) vyšetření s následující terapií Oseltamivirem nebo Zanamivirem při průkazu chřipkového viru, (6) průkaz viru a terapie Rimantadinem, (7) průkaz viru a terapie Amantadinem.

Efektivita (užitečnost) těchto postupů byla hodnocena podle počtu dnů, o které byla nemoc zkrácena a o kolik dnů se zlepšila kvalita života. Tím se rozumí zmírnění potíží v průběhu chřipky, ale i nežádoucí reakce na antivirotika. Model předpokládal zahájení terapie do 48 hodin po začátku nemoci s typickými příznaky chřipky a teplotou 37,8 °C a vyšší. Nepřihlížel k výskytu komplikací, nebo úmrtí v léčené či kontrolní skupině a počítal se stejným trváním, závažností a výskytem komplikací u chřipky typu A i B. U pacientů, kteří by přerušili léčbu pro nežádoucí reakce na léky, se předpokládalo stejné trvání i závažnost jako u neléčené chřipky, ale zhoršení kvality života.

Studie ověřující účinnost inhibitorů neuraminidázy chřipkových virů naznačily, že u pacientů s horečkou a příznaky chřipky je podle výsledků kultivace viru pravděpodobnost onemocnění chřipkou asi 60 %. Terapie Amantadinem nebo Rimantadinem zkracovala trvání chřipky o 1,27 dne (95 % interval spolehlivosti-IS = 0,77-1,77 dne). Výsledky s inhibitory neuraminidázy byly obdobné. Ve studiích se také ukázalo, že v poměrně mladé sledované populaci je vznik pneumonií řídký (asi 1 %), ale komplikace v podobě sinusitíd a bronchitíd

jsou častější (asi 15 %). Ve studii s Oseltamivirem došlo ke zmírnění chřipkových potíží o 38 procent.

Cena expresního testu k průkazu chřipkového viru činila 15 USD, navíc 5 USD za odběr vzorku. Zanamivir (inhalovaný v dávkách po 10 mg, 2x denně po pět dnů) stál 4,40 USD, Oseltamivir (75 mg orálně 2x denně po 5 dnů) stál 55,13 USD. Náklady na Rimantadin (100 mg 2x denně po 7 dnů) činily 26,41 USD a na Amantadin (100 mg 2x denně po 7 dnů) činily 4,87 USD. Symptomatická terapie spočívala v podávání Pseudoefedrinu a Ibuprofenu. Komplikace byly navíc léčeny Amoxicilinem. Pacienti mající pneumonii byli hospitalizováni při čemž náklady na hospitalizaci odpovídaly průměrné ceně plus ceně vyšetření na pneumonii u lékaře atd atd.

Náklady na všechny parametry a jejich variace byly analyzovány pomocí metody Monte Carlo. Současně se hodnotilo trvání léčené a neléčené chřipky, pravděpodobnost infekce chřipkou a chřipkou typu A, vliv terapie na příznaky nemoci, užitečnost aplikované léčby u chřipky a nechřipkových respiračních infekcí i vznik a frekvence nežádoucích reakcí na léky.

Výsledky

Podle bazální analýzy je nejúčinnější léčba Zanamivirem, která zkracuje dny nemoci i dny ztráty kvalitního života. Rimantadin a Amantadin jsou méně výhodné, neboť působí jen při chřipce typu A. Laboratorní vyšetření je vzhledem k poměrně malé citlivosti testů méně užitečné, než samotná terapie.

Ve srovnání se situací bez laboratorního vyšetření, nebo bez léčby, zkracuje podání Amantadinu nemoc asi o půl dne, při čemž analýza účinnosti podle vynaložených nákladů představuje úsporu 9,06 USD/den nemoci, nebo 11,60 USD na zlepšení 1 dne kvalitního života. Laboratorní vyšetření s následnou terapií Amantadinem je dražší a méně užitečné, než samotná terapie Amantadinem. Ve srovnání s Amantadinem zkracuje Rimantadin trvání nemoci o další 2 hodiny, ale náklady stoupnou na 21,50 USD. Laboratorní vyšetření ještě náklady zvyšuje a je méně užitečné, než samotná terapie Rimantadinem. Vyšetření s následnou terapií Zanamivirem, nebo Rimantadinem, je s ohledem na náklady méně výhodné, než samotná léčba Zanamivirem. Ve srovnání s Amantadinem zkracuje Zanamivir trvání nemoci asi o 5 hodin a zvyšuje náklady o 39,50 USD. Při náhradě Zanamiviru Oseltamivirem dojde k úspoře 252 USD/den nemoci, nebo k zisku 235 USD na den kvalitního života.

Je-li pravděpodobnost onemocnění chřipkou A menší než 6 % jsou náklady na léčbu Amantadinem větší a její efekt je menší, než při terapii inhibitory neuraminidázy. Náklady na vyšetření a následnou terapii inhibitory neuraminidázy jsou vyšší a méně přínosné, než samotná léčba inhibitory je-li pravděpodobnost chřipky větší než 23 % (pro Zanamivir), nebo větší než 29 % (pro Oseltamivir).

Staří pacienti s různými základními nemocemi jsou při onemocnění chřipkou A léčení Amantadinem v dávce 100 mg/den, zřídka vyšší. Není jasné zda tato malá dávka Amantadinu je také účinná.

Náklady na testování chřipky jsou vyšší a méně výhodné v době, kdy pravděpodobnost, že nemocný má chřipku je 45 % či vyšší a se stoupající pravděpodobností chřipky A je testování stále méně vhodné. Vyšetření je neekonomické při vysoké pravděpodobnosti, že nemocný má chřipku, i když náklady na test klesnou ze 20 na 10 USD, nebo když by se citlivost testu zvýšila z 81 na 90 %. Laboratorní vyšetření je užitečnější před zahájením nákladnější terapie inhibitory neuraminidázy, než před léčbou Amantadinem, či Rimantadiem.

Je-li pravděpodobnost chřipky A vyšší než 67 % má být pacient léčen Amantadinem. V ostatních případech onemocnění chřipkou se doporučuje terapie inhibitory neuraminidázy. Je-li pravděpodobnost, že nemocný má chřipku menší než 32 %, není specifická terapie

doporučována. U starých (70 a více let) pacientů s chřipkou mohou antivirotika snížit výskyt komplikací. Pokud by antivirotika omezila komplikace v podobě pneumonií o 10 % a všech komplikací o 50 %, byla by terapie Amantadinem ze všech antivirotik nejlevnější. Ve srovnání s neléčenými pacienty je léčba Amantadinem úsporná již klesne-li výskyt komplikací o 2,5 %. Podobné srovnání pro Rimantadin říká, že jeho podání by bylo úsporné při poklesu komplikací o 14 %, pro Zanamivir o 47 % a pro Oseltamivir o 59 %.

Všechny výše uvedené hodnoty platí pro zahájení léčby antivirotiky během prvních 48 hodin po začátku nemoci.

Diskuse

Významnou determinantou užitku ve srovnání s náklady na terapii chřipky je to, jaká je pravděpodobnost, že pacient má chřipku typu A. Klinicky nelze odlišit chřipku typu A od B. Výskyt chřipky A je v epidemiích značně proměnlivý v čase (v USA za posledních 12 let od 14 % do 99,8 %) i v místě. Nelze tedy předpovědět počet pacientů s chřipkou A a je obtížné odhadnout, nakolik se uplatní a bude i ekonomicky výhodné podávání specifických antivirotik. Tento model nepočítá se vznikem resistance na tyto léky. Dřívější zprávy o poměrně rychlém a častém vzniku resistance chřipkového viru na Amantadin a Remantadin mohou přispívat k upřednostnění terapie inhibitory neuraminidázy.

Tato analýza také nedoporučuje expresní testy chřipky, pokud pravděpodobnost onemocnění chřipkou je vyšší než 30 %. Vyšetření je oddůvodněné v situaci, kdy výskyt chřipky v populaci je nejasný, například na začátku obvyklé chřipkové sezóny, nebo při hromadném výskytu ARO, kdy výskyt chřipky není doložen. Ukazuje se, že nejvhodnější a nejlevnější postup je terapie bez předchozího testování.

Výběr léků ovlivní však i další okolnosti. Orální terapie Oseltamivirem může být přijatelnější i když dražší, než inhalace levnějšího Zanamiviru, který má však, vzhledem ke způsobu aplikace, méně celkových nežádoucích reakcí. Nedoporučuje se však k léčbě pacientů s reaktivními nemocemi dýchacích cest, neboť může navodit spasmus bronchů.

Je důležité si pamatovat, že nejlepší a většinou i ekonomicky nejvýhodnější primární prevencí chřipky je aplikace aktuální chřipkové vakcíny. U neočkovaných osob je z ekonomického hlediska vhodnější terapie bez předchozího laboratorního testování. Při výběru antivirotik se řídíme náklady na ně, frekvencí a závažností nežádoucích reakcí po nich a výskytem chřipky A.

32 citací, kopie v archivu protiepid. odboru KHS Ostrava.

Poznámky překladatele:

Uvedená pozorování potvrzuje a rozšiřuje obdobná práce „[Economic Analysis of Influenza Vaccination and Antiviral Treatment for Healthy Working Adults](#)“, publikovaná v *Annals of Internal Medicine*, Vol.137, 2002. č. 4, s. 225-231, autory Lee PY, Matchar DB, Clements DA a ost. Zvláštností této práce je, že se týká zdravých zaměstnanců a bere také ohled na jejich ochotu hradit si náklady (všechny, část) na terapii chřipky.

Každoroční očkování proti chřipce zdravých, dospělých osob, se běžně neprovádí a není ani jisté, zda by se ekonomicky vyplatilo. Proto pomocí matematického modelu hodnotili osm možných preventivně-terapeutických postupů: kombinaci prevence chřipky očkováním (ano či ne) s následnou léčbou případně vzniklé nemoci Rimantadinem, Oseltamivirem, Zanamivirem, nebo bez terapie. Terapii Amantadinem ze své analýzy nakonec vypustili, neboť A. je méně účinný a má vyšší výskyt nežádoucích reakcí než R. Přínos (*cost*) vypočetli podle rovnice: (*užitek z očkování a terapie*) – (*náklady na očkování a terapii*). Model ukázal,

že za všech okolností je očkování zdravých zaměstnaných osob výhodnější, než upuštění od vakcinace. Největší přínos -užitek- má očkování v kombinaci s terapií Rimantadinem. Jiná situace však vzniká při převládnutí cirkulace chřipky typu B, kdy se uplatní jen efekt vakcíny s antigenem tohoto typu chřipkového viru. Všeobecné očkování zaměstnanců proti chřipce by z hlediska prospěchu společnosti bylo výhodné, ale vyžadovalo by finanční podporu státu. Opět se také ukazuje, že optimální strategií ochrany před chřipkou je očkování všech pacientů, nejen těch vysoce ohrožených a starých osob. Riziko rozvoje rezistence viru na Rimantadin sice existuje, ale její klinický význam je neznámý. Pokud by byly inhibitory neuraminidázy chřipkového viru výrazně zlevněny a byly na trhu v dostatečném množství, staly by se optimálními protichřipkovými léky.

Vrátíme-li se do naší reality musíme si přiznat, že k optimální prevenci a terapii chřipky máme ještě hodně daleko: chybí ekonomicky dostupná, rychlá diagnostika chřipky. Máme sice kvalitní vakcíny několika výrobců, ale při nákladech na očkování a následkem stálého zpochybňování významu tohoto očkování je zájem o vakcinaci (zejména placenou) nevelký. Z následujícího přehledu také vyplývá, že Amantadin je u nás běžně dostupný jako antiparkinsonikum v preparátu **Viregyt-K cps**, v 1 balení je 50 kapslí po 100 g amantadinu, cena cca 130 Kč, Působí pouze na viry chřipky typu A₂. (viz [MEDI stránky, 4.vydání/2002, s. 746](#)). Zanamivir vedou větší lékárny a lékárny v nemocnicích s infekčními odděleními jako chemoterapeutikum a tuberkulostatikum, jako antivirotikum vzácně slouží k léčbě a profylaxi chřipky typu A i B u dvanáctiletých a starších osob. Preparát **Relenza** je určen pouze k inhalačnímu podání. Jedno balení se čtyřmi dávkami po 5 mg preparátu stojí cca 650 Kč. Profylakticky se doporučuje denní inhalace dvou dávek po období rizika expozice nákaze. Terapeuticky se podává ve dvojnásobné dávce (10 mg dvakrát denně) po pět dnů. (viz [MEDI stránky, 4. vydání /2002, s. 615](#)).

Rimantadin, ani Oseltamivir, nejsou uvedeny mezi léky, registrovanými v ČR do 30.9.2001. Remantadin, dovážený firmou MEDEXPORT z bývalého SSSR, jsme s úspěchem vyzkoušeli během několika studií v SMK při realizaci 3. „pětiletky“ výzkumného úkolu „Prevence chřipky“. V jedné z prvních studií (asi před 30 lety) jsme testovali také Amantadin české výroby z VÚFB Praha. Ve srovnání s placebem specificky působil na serologicky prokázanou chřipku A. Preparát jsme pro výskyt nežádoucích reakcí nemohli doporučit k hromadné výrobě. K jeho zdokonalení nedošlo, protože se začal dovážet Remantadin ze Sovětského svazu.

Světová zdravotnická organizace v současnosti uveřejnila (Weekly Epidemiological Report, č.47/2002, s. 394-44 velmi podrobné Směrnice k použití vakcín a antivirotik při pandemiích chřipky. Ještě se aspoň zkráceně k tomuto materiálu vrátíme v příštím roce.

Blížící se Vánoční svátky a Nový rok 2003 mi dávají příležitost oslovit čtenáře SMD s přáním hezkého prožití nastávajících svátečních dnů, bez chřipky a jiných zdravotních potíží, s nadějí na další pracovní úspěchy, dostatečně oceňované společensky i finančně a s odvahou k překonávání všech problémů:

Difficultatum paene omnium diligens ratio est victrix ! (Ammianus Marcellinus)
(Činorodý rozum překoná téměř všechny obtíže !)