

Je léčba lupusové nefritidy mykofenolátem ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem efektivní z hlediska kvality života a nákladů na léčbu?

Wilson ECF, Jayne DRW, Delow E, et al. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. Rheumatology 2007, e-publ ahead of print.

Lupusová nefritida se během života vyvine až u 60 % pacientů se systémovým lupus erythematoses a ohrožuje nemocné komplikacemi nefrotického syndromu a ztrátou renální funkce s potřebou dialýzy a transplantace. Aktivní proliferativní lupusová nefritida (typ III a IV) se dnes obvykle léčí kombinací vysokých dávek kortikosteroidů a pulsního cyklofosfamidu, v poslední době

bylo prokázáno, že remise lze dosáhnout i kombinací vysokých dávek kortikosteroidů s mykofenolátem. Jako udržovací léčbu nejčastěji používáme kombinaci nízkých dávek kortikosteroidů a azathioprinu nebo mykofenolátu (Ginzler et al., 2005; Ong et al., 2005). Vzhledem k omezeným prostředkům, jimiž dnes disponují všechny zdravotní systémy, je nutno řešit vždy současně otázku efektivity léčby ve vztahu k nákladům.

Komentovaná studie srovnává efektivitu indukční (šestiměsíční) léčby kombinací prednisolonu s pulsním cyklofosfamidem nebo mykofenolátem v podmínkách britské Národní zdravotní služby (NHS). Hlavním sledovaným parametrem účinnosti léčby byly roky korigované na kvalitu života (quality adjusted life years – QALY) a náklady na léčbu. V tomto způsobu hodnocení nabývá kvalita života hodnoty mezi 0 (smrt) až 1 (plné zdraví, kompletní remise). Dle tabulek (event. pacienty označených analogových škál) má tak např. parciální remise nebo nezávažná infekce hodnotu 0,72, aktivní onemocnění nebo závažná infekce 0,39. Pacient s aktivním onemocněním a méně závažnou infekcí má např. kvalitu života 0,09. Tyto hodnoty jsou pak násobeny dobou, kterou v daném stavu pacient stráví a nakonec přepočteny na vážený průměr za sledované období.

V obou větvích byly započteny úvodní tři pulsy methylprednisolonu, léčba perorálním prednisolonem, léčba omeprazolem, profylaxe mykózy, bisfosfonáty a vitamin D, v cyklofosfamidové větvi navíc cyklofosfamid ve střední dávce 1,275 g/měsíc, mesna (1,4 g/měsíc), dvoudenní antiemetická léčba ondansetronem, u 20 % pacientů také goserelin (3,6 mg/měsíc). V mykofenolátové větvi byla započtena léčba mykofenolátem ve střední dávce 2,7 g/den. Z hlediska vývoje onemocnění byla na základě dostupných dat zvažována pravděpodobnost vývoje parciální a kompletní remise, riziko méně závažných (nevyžadujících hospitalizaci) a závažných infekcí (vyžadujících hospitalizaci), pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků či neúčinnosti vedoucích k nutnosti přejít na druhý způsob léčby (z cyklofosfamidu na mykofenolát, resp. z mykofenolátu na cyklofosfamid). V modelu (a kalkulacích) nebyly zvažovány dlouhodobé důsledky léčby (vývoj terminálního selhání ledvin). Léčba mykofenolátem byla spojena s vyšší účinností a nižším výskytem nežádoucích účinků.

Náklady byly kalkulovány dle ceníku NHS z roku 2005. Náklady na mykofenolát byly téměř pětikrát vyšší než náklady na cyklofosfamid (792 vs. 174 liber), vzhledem k předpokládanému výskytu infekčních komplikací vyžadujících hospitalizaci pouze v cyklofosfamidové větvi (náklady na hospitalizaci s léčbou závažné infekční komplikace přepočtené na jednoho pacienta – 1 313 liber), byly nakonec náklady (při započtení některých menších položek) výrazně větší v cyklofosfamidové (2 994 liber) než v mykofenolátové (1 388 liber) větvi. Indukční léčba mykofenolátem tak vede během půl roku v tomto modelu k úspoře 1 606 liber. Rovněž QALY je o něco lepší u pacientů léčených mykofenolátem (0,26) ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem (0,23). Při ochotě platit za léčbu cca 30 000 liber ročně je 81% pravděpodobnost, že náklady na roční léčbu mykofenolátem budou nižší než tato maximální plátcem obvykle tolerovaná částka.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

V minulosti byly u lupusové nefritidy srovnávány náklady na léčbu kortikosteroidy a pulsním cyklofosfamidem ve srovnání s monoterapií kortikosteroidy a úspora 93 milionů dolarů během deseti let léčby souvisela s předpokládaným významným snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin při léčbě cyklofosfamidem (McInnes et al.,

1994). Žádná studie srovnávající vliv léčby mykofenolátem a intravenózním cyklofosfamidem na kvalitu života a náklady na léčbu lupusové nefritidy nebyla dosud prezentována jistě i vzhledem k tomu, že komentovaná studie čerpá data o účinnosti a rizikách obou způsobů léčby ze dvou nedávno publikovaných studií (Ginzler et al., 2005; Ong et al., 2005) a systematického přehledu (Flanc et al., 2004). Komentovaná studie se vzhledem k absenci dat o dlouhodobém účinku léčby mykofenolátem (na prevenci progresivní renální insuficience a snížení rizika terminálního selhání ledvin) omezila na srovnání nákladů na léčbu a nezvažovala např. ekonomický přínos pacienta související s jeho udržením v pracovním procesu.

Dle číselníku VZP by měsíční léčba mykofenolátem v dávce 2,7 g denně přišla asi na 12 300 Kč, infuze cyklofosfamidu (bez započtení přípravy infuze, aplikace infuze, hospitalizace nebo pobytu v denním stacionáři) v dávce 1,275 g/měsíc jen asi na 473 Kč, mesna v dávce 1 400 mg ale stojí 2 670 Kč, dvoudenní léčba ondansetronem přijde na 790 Kč a goserelin v dávce 3,6 mg stojí 4 098 Kč (pokud by bylo léčeno 20 % pacientů, připadá na jednoho pacienta v průměru 820 Kč). Celkové měsíční náklady na léky v cyklofosfamidové větvi tak činí 4 753 Kč. Další přídatné náklady v cyklofosfamidové větvi, příprava infuze, aplikace infuze, hospitalizace nebo pobyt v denním stacionáři, častější kontroly krevního obrazu a biochemických parametrů a větší pravděpodobnost hospitalizace pro infekční komplikace se (kromě antibiotické léčby) projeví na celkových nákladech léčby v České republice pravděpodobně méně významně než ve Velké Británii a při takové kalkulaci nemusejí být v České republice celkové náklady na léčbu mykofenolátem nižší než na léčbu pulsním cyklofosfamidem, je však zřejmé, že se celkové náklady na léčbu pulsním cyklofosfamidem budou i u nás nákladům na léčbu mykofenolátem blížit.

Komentovaná studie však jasně ukazuje to, na co se u nás často zapomíná, tj. že náklady na léčbu nelze odvozovat jen z ceny léků, ale že je nutno započítat přídatné náklady spojené s odběry, hospitalizacemi, event. v případě rozdílné pravděpodobnosti vývoje terminálního selhání ledvin i s různou dobou léčby do selhání ledvin a v případě výrazných rozdílů v kvalitě života a rozdílné mortality i ztráty vzniklé v důsledku ztráty pracovní schopnosti event. nutnosti platit invalidní důchody. Podobné farmakoekonomické analýzy by měly být prováděny ve spolupráci s nefrology, ale hlavně autory by (podobně jako v komentované práci) měli být specialisté na farmakoekonomiku.

Analýzy podobné komentované studii mají pochopitelně některá úskalí (nejistota ohledně některých parametrů účinnosti léčby či rizika komplikací a odbadu nákladů na léčbu komplikací) a jsou jistě jen omezeně přenosná do podmínek např. České republiky, kde by zřejmě ve srovnání s Velkou Británií vyšla významně nižší kalkulace nákladů na hospitalizaci při závažné infekční komplikaci. Nicméně i pro naši situaci velmi pravděpodobně platí, že i když je na první pohled léčba mykofenolátem ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem nákladnější, celkové náklady na léčbu cyklofosfamidem jsou v důsledku nutnosti častějších kontrol a krevních odběrů, doprovodné léčby (mesna) a opakovaných hospitalizací či pobytu ve stacionáři, k aplikaci infuze cyklofosfamidu a vyššímu riziku hospitalizací pro infekční komplikace pravděpodobně minimálně srovnatelné s náklady na účinnou, relativně nekomplikovanou a ambulantně probíhající léčbu mykofenolátem.

Literatura

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, et al. Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, issue 1, article No. CD002922. DOI: 10.1002/14651868.CD002922.pub2.

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219–2228.

McInnes PM, Schuttinga J, Sanslone WR, et al. The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisone and intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1994;37:1000–1006.

Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology* 2005;10:504–510.