

Upotreba antibakterijskih lekova u lečenju infekcija urinarnog trakta – farmakoekonomski aspekt

**Dragana Lakić¹, Ivana Tadić*¹, Marina Odalović¹,
Svetlana Kolundžić²**

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

² Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović Dedinje”, Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd

*autor za korespondenciju Ivana Tadić; e mail: itadic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Infekcije urinarnog trakta zahvataju donje i gornje delove urinarnog trakta. Terapija infekcija se razlikuje u zavisnosti da li su u pitanju komplikovane ili nekomplikovane infekcije kao i od mesta infekcije. Cilj ovog rada je farmakoekonomska analiza isplativosti primene različitih strategija u lečenju infekcija urinarnog trakta iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje.

Zarad procene troškova i efikasnosti primene različitih strategija u lečenju infekcija urinarnog trakta u odraslih žena koje nisu trudne konstruisano je drvo odlučivanja. Kao ishod lečenja posmatran je broj slučajeva u kojima je došlo do prestanka simptoma.

Rezultati istraživanja su pokazali da je najisplativija strategija empirijska primena antibiotika. Nešto skuplja i efikasnija strategija je primena laboratorijskih testova uz empirijsku primenu antibiotika.

Iako je empirijska primena antibiotika troškovno isplativa i u skladu sa važećim preporukama i protokolima lečenja infekcije urinarnog trakta, ukoliko se razmotri i antibiotska rezistencija kao rastući zdravstveni problem, strategija primene dipstik testa može biti superiorna.

Ključne reči: infekcije urinarnog trakta, antibiotska terapija, analiza troškova i efektivnosti.

Uvod

Infekcije urinarnog trakta (IUT) su na drugom mestu prema učestalosti infekcija u opštoj populaciji, iza infekcija respiratornog sistema, dok su kod žena to najčešće bakterijske infekcije (1). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) zbog urinarnih infekcija lekaru se godišnje javi 8,6 miliona ljudi (od tog broja čak 84% su žene) (2,3). Incidencija pojave IUT kod žena u reproduktivnom dobu je 30 puta veća u odnosu na muškarce iste starosti, s tim što se ovaj odnos smanjuje u kasnijem životom dobu (4,5). Ove infekcije su i veliki uzrok hospitalizacija (preko 1.000.000 pacijenata bude godišnje hospitalizovano) (2,3). IUT mogu zahvatiti bilo koji deo urinarnog sistema: uretru (uretritis), mokraćnu bešiku (cistitis) ili bubrege (pijelonefritis), i vrlo retko ureter. Na osnovu lokalizacije dele se na infekcije donjeg urotakta (uretritis i cistitis) ili infekcije gornjeg urotakta (pijelonefritis) (6). Komplikovane IUT predstavljaju infekciju kod pacijenata sa strukturnim i/ili funkcionalnim poremećajem urinarnog trakta, za razliku od nekomplikovanih IUT (7).

Prema podacima Republičkog zavoda za javno zdravlje, ukupan broj utvrđenih oboljenja, stanja i povreda u službi zdravstvene zaštite žena tokom 2013. godine, iznosio je 1.230.649. Od ovog broja čak 40% su bolesti mokraćno-polnog sistema (dijagnoze N00 – N99 prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10 revizija – MKB-10) (8).

U najvećem broju slučajeva, ascendentni put mikroorganizma uz uretru je najčešći razlog pojave IUT zadržavanjem bakterija iz digestivnog trakta na otvoru mokraćnog kanala. Shodno tome, najčešći uzrok IUT su gram negativne bakterije: *E. coli* (uzročnik u više od 80% slučajeva), *Proteus Mirabilis* (oko 10% slučajeva) ili *Klebsiella-e* (5,11%).

Rezultati randomizovanih studija su ukazali da se lečenje nekomplikovanih infekcija u populaciji pacijenata započinje empirijski (9) te izbor odgovarajućeg antibiotika i dužinu terapije treba bazirati na činiocima: spektru antimikrobnog dejstva i osetljivosti uzročnika infekcije prema antibiotiku; efikasnosti antibiotika za određenu indikaciju pokazanu tokom kliničkih studija; neželjenim reakcijama i podnošljivosti leka; troškovima terapije; dostupnosti terapije (7).

Simptomi koji ukazuju na uretritis ili cistitis najčešće uključuju osećaj peckanja, žarenja ili bol pri mokrenju (disurija), potrebu za čestim (frekventnost) i vrlo brzim (urgentnost) mokrenjem, a može se javiti i krv u urinu (hematurija). Infekcije donjih delova urinarnog trakta potrebno je diferencirati od genitalnih infekcija budući da su uzročnici različiti, pa je samim tim i osetljivost uzročnika na antibakterijsku terapiju različita. Kod pijelonefritisa simptomi su povišena telesna temperatura (iznad 38,3° C), mučnina, povraćanje i jak bočni bol.

Za postavljanje dijagnoze, pored prisustva opisanih simptoma neophodno je uraditi analizu urina i utvrditi prisustvo značajnog broja bakterija u urinu.

Analiza urina dipstik metodom obuhvata test na nitrate (pozitivan ukazuje na prisustvo gram pozitivnih i gram negativnih (kao što je *E.coli*) bakterija u koncentraciji većoj od 10000/ml koje redukuju nitrate) kao i detekciju leukocitne esteraze koja ukazuje na gnojno zapaljenje (piuriju). Kombinacija ova dva parametra je visoko osetljiva i specifična, i govori u prilog urinarnе infekcije. U urinu se određuje i broj leukocita koji kod infekcije iznosi više od 10 leukocita/mm³ urina.

Cilj ovog rada je farmakoeekonomska analiza isplativosti i efikasnosti primene antibiotskih lekova u terapiji infekcija urinarnog trakta iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije (RFZO).

Materijali i metode

Za procenu troškovne isplativosti antibiotske terapije akutnog nekomplikovanog cistitisa u žena koje nisu trudne korišćena je analiza odlučivanja, tj. primenjeno je drvo odlučivanja. Prema studiji rađenoj 2000. godine u Velikoj Britaniji (10), dva glavna pristupa lečenju IUT su empirijska upotreba antibiotika pri prezentaciji simptoma i upotreba dijagnostičkih testova kojima se utvrđuje prisustvo/odsustvo infekcije pre započinjanja antibiotske terapije. Dijagnostički testovi koji su razmatrani su upotreba dipstika za brzo utvrđivanje rezultata i laboratorijski test – urinokultura ili antibiogram. Iz dva glavna pristupa formirano je sedam strategija za lečenje korišćenih u našem ispitivanju (Tabela I).

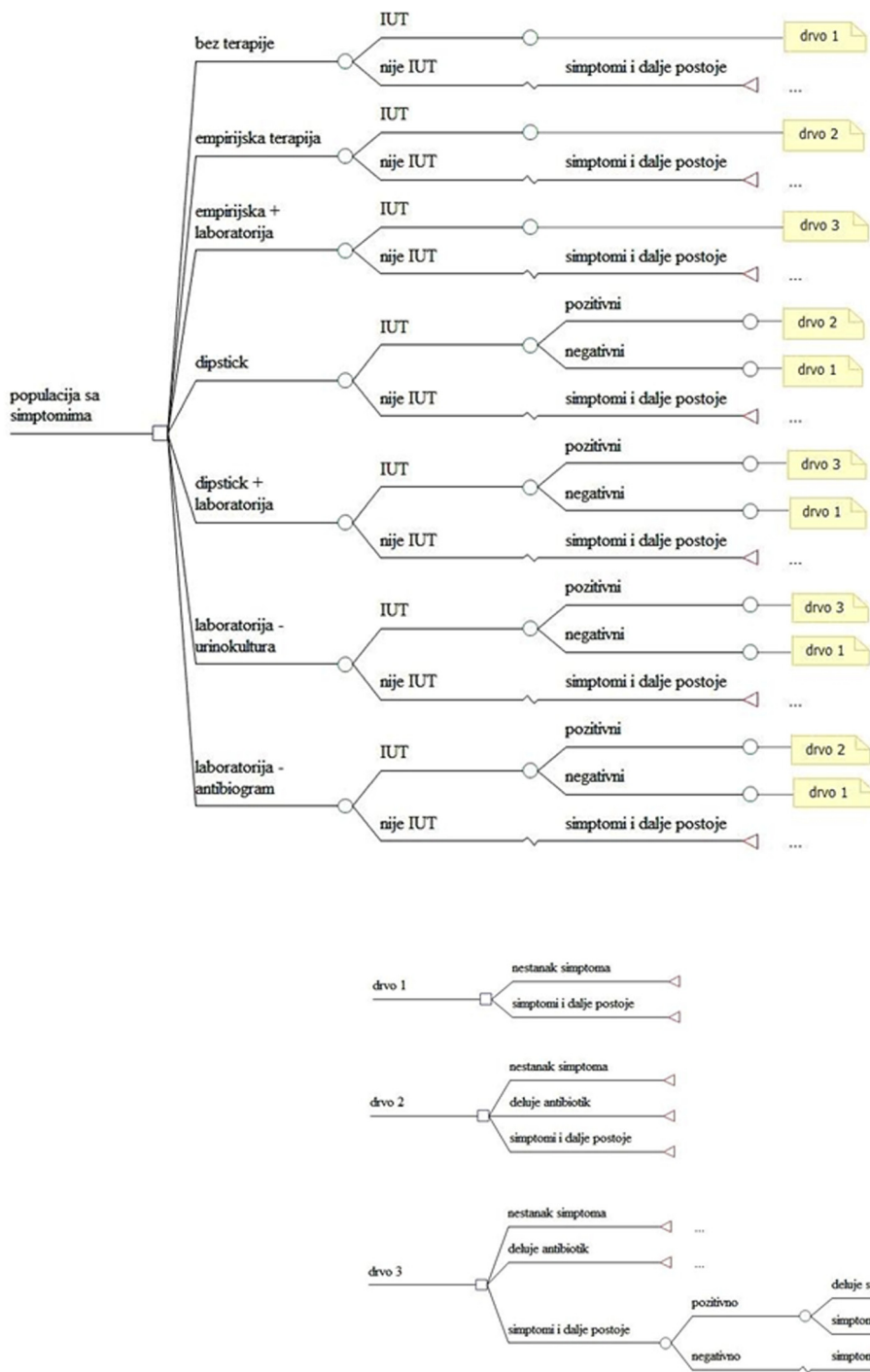
Svaka strategija, sa redosledom pretpostavljenih događaja odgovarajuće strategije, prikazana je na odvojenoj grani. Izgled drveta odlučivanja prikazan je primenom drveta 1, 2 i 3 (Slika 1).

Ishodom od značaja smatralo se saniranje simptoma IUT, spontano ili pod dejstvom primenjene terapije.

Tabela I Strategije u lečenju infekcija urinarnog trakta

Table I Strategies for treatment of urinary tract infections

Naziv strategije	Opis strategije
Bez terapije	Lekar daje informaciju da će se simptomi povući nakon 7 dana.
Empirijska terapija	Svi pacijenti koji imaju simptome IUT dobijaju trodnevnu terapiju antibiotikom.
Empirijska + laboratorija	Svi pacijenti dobijaju trodnevnu terapiju antibiotikom. Ukoliko se simptomi ne povuku, radi se urinokultura. Pri drugoj poseti lekaru, kod pozitivnih rezultata urinokulture propisuje se specifičan antibiotik.
Dipstik	Na osnovu rezultata dipstik testa lekar se odlučuje za primenu antibiotika.
Dipstik + laboratorija	Na osnovu rezultata dipstik testa lekar se odlučuje za primenu antibiotika. Ukoliko se simptomi ne povuku, pri drugoj poseti lekaru, propisuje se specifičan antibiotik na osnovu rezultata antibiograma.
Laboratorija-urinokultura	Na osnovu rezultata urinokulture lekar se odlučuje za primenu antibiotika. Ukoliko se simptomi ne povuku, pri drugoj poseti lekaru, propisuje se specifičan antibiotik na osnovu rezultata antibiograma.
Laboratorija-antibiogram	Na osnovu rezultata antibiograma lekar se odlučuje za primenu antibiotika.



Slika 1. Shematski prikaz primene različitih strategija lečenja IUT primenom drveća odlučivanja

Figure 1. Schematic representation of the decision tree for the different UTI treatment strategies

Verovatnoće koje su korišćene u ovom radu preuzete su iz kliničke studije iz Velike Britanije 2000. godine (Tabela II) (10). Kumulativne verovatnoće izračunate su za svaki terapijski put.

Tabela II Verovatnoće korišćene u analizi (10)

Table II The probabilities used in the analysis (10)

Verovatnoća	Vrednost
Postojanje simptoma IUT	50%
Osetljivost dipstik testa	89%
Specifičnost dipstik testa	68%
Osetljivost laboratorijskog testa (urinokultura)	100%
Specifičnost laboratorijskog testa (antibiogram)	100%
Simptomi se povlače sami	50%
Simptomi se povlače primenom antibiotika	90%
Simptomi se povlače primenom specifičnog antibiotika	90%

Za analizu su korišćeni samo direktni medicinski troškovi koje snosi RFZO (Tabela III) (11).

Tabela III Troškovi korišćeni u analizi

Table III The costs used in the analysis

Trošak	Iznos u RSD
Pregled lekara	236,68
Antibiotik	95,16
Specifičan antibiotik	128,51
Dipstik test	142,00
Urinokultura	162,11
Antibiogram	211,82

Trimetoprim/sulfametoksazol 400mg (terapija tokom 3 dana) je uzet u obzir kao antibiotik prvog izbora prema protokolu lečenja. Trošak specifičnog antibiotika izračunat je kao prosečna vrednost trodnevne primene lekova sa liste A: Amoksisilin, 250mg i Cefaleksin, 500mg i lekova sa liste A1: Ko-amoksiklav, 375mg i Cefuroksim, 500mg. Za lekove sa liste A1 uzeto je u obzir da pacijenti plaćaju 50% participacije.

Rezultati

Za izračunavanje ukupnih troškova terapije (UT) za svaku granu drveta odlučivanja korišćena je sledeća formula:

$$UT = \text{ukupni trošak primenjenih metoda} \times \text{kumulativna verovatnoća ishoda}$$

Troškovi pojedinačnih grana su zbirno prikazani za svaku od 7 inicijalnih strategija, zajedno sa verovatnoćom efekta koji se uzima u obzir (nestanak simptoma). Analiza troškovne isplativosti dobija se deljenjem ove dve vrednosti (C/E) i pokazuje trošak za dobijanje jednog pozitivnog efekta.

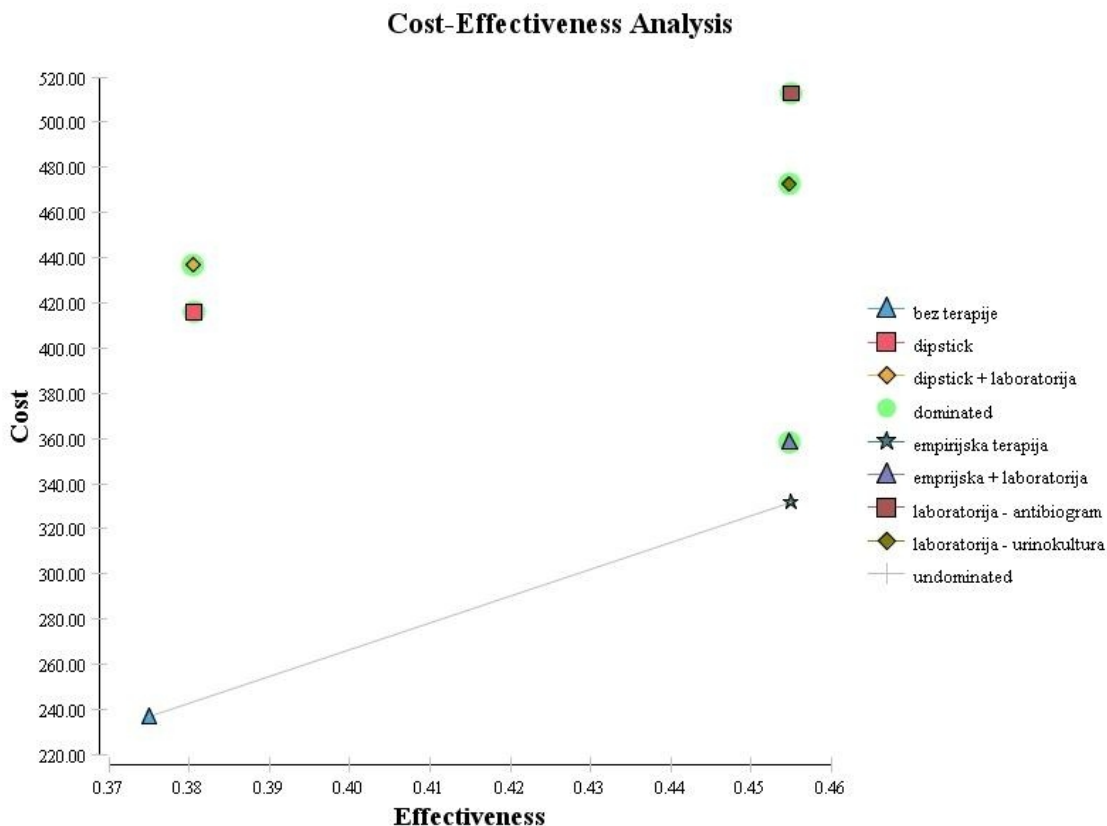
Kada se utvrde troškovi i efekti svakog od alternativnih tretmana, porede se pomoću algoritma za rangiranje odnosa troškovi-efektivnost, ICER. Inkrementalni odnos troškovne efektivnosti (ICER) predstavlja odnos razlike troškova terapije i razlike u efektivnosti terapije i pokazuje koliko je dodatno novca potrebno izdvojiti za jedan dodatni pozitivan efekat (Tabela IV).

Tabela IV Rezultati dobijeni primenom analize troškovi-efektivnost

Table IV The results of the cost-effectiveness analyses

Strategija	Troškovi (RSD)	Efekat	C/E (RSD)	ICER (RSD)	ICER (poređenje bez terapije) (RSD)
Bez terapije	236,68	0,250	946,72		
Empirijska terapija	331,84	0,450	737,42	475,80	475,80
Empirija + laboratorija	358,21	0,495	723,65	585,90	496,02
Dipstik	416,03	0,407	1.022,19	Dominirana	1.142,36
Dipstik + laboratorija	436,73	0,442	987,34	Dominirana	1.040,15
Laboratorija-urinokultura	472,74	0,495	955,02	Dominirana	963,49
Laboratorija-antibiogram	512,76	0,450	1.139,46	Dominirana	1.380,38

Dobijeni rezultati pokazuju da je empirijska terapija najjeftinija strategija. Nešto skuplja, ali efikasnija je strategija empirijske terapije uz laboratorijske rezultate. Stoga je potrebno izračunati dodatni trošak po dodatno dobijenom efektu (ICER). Ostale strategije su skuplje i pokazuju ili manju ili jednaku efektivnost te zato nisu poređene. Ravan troškovne isplativosti je prikazana na Slici 2, gde se sve dominirane strategije nalaze desno od ravni.



Slika 2. Ravan troškovne isplativosti različitih strategija u terapiji urinarnih infekcija
Figure 2. The cost-effectiveness plane for different urinary tract infections treatment strategies

Diskusija

Kod samo 3 strategije je moguće izračunati odnos troškova i efekata s obzirom na to da imaju više troškove/efekte u odnosu na prethodnu strategiju (bez terapije, empirijska terapija, empirijska terapija + laboratorija). Strategija bez terapije ima jako mali broj izlečenih pacijenata (samo 25%). Ostale strategije su nepovoljne zbog dodatnih troškova koje laboratorijske analize iziskuju bez porasta u broju izlečenih pacijenata.

Sličan rezultat, u kojem empirijska terapija prevladava u poređenju sa ostalim strategijama dobijen je i u studiji rađenoj u Velikoj Britaniji (10). Studija koja je ispitivala analizu korisnosti troškova uzimajući u obzir broj meseci života korigovanih na osnovu kvaliteta pri različitim strategijama lečenja IUT takođe je pokazala da empirijska terapija ima prednost nad ostalima (12).

Model korišćen u ovom radu se fokusira na koristi koje različite terapijske strategije donose pacijentima koji imaju IUT, dok se pretpostavlja da korisnosti neće biti za one pacijente čiji su simptomi prouzrokovani drugim bolestima. Međutim, antibiotska terapija može uticati i na ove slučajeve, poboljšavajući ishod nekih poremećaja (infekcija hlamidijom), pogoršavajući ishod nekih drugih (vaginitis) ili biti bez uticaja (genitalni herpes) (13). Usled nedostatka dokaza o mogućim uzročnicima simptoma kod pacijenata koje nemaju IUT uticaj antibiotika u ovim slučajevima ostaje nejasan.

Model ne uzima u obzir komplikacije, uključujući pijelonefritis, koje mogu nastati ukoliko je terapija odložena ili nije dobro primenjivana. Ali, ako bi se ovi retki ali važni efekti uključili u razmatranje, empirijska terapija bi i dalje bila primarna strategija (10).

Nedostatak modela je što ne uključuje dugoročni efekat primene empirijske terapije, a vezano za antibiotsku rezistenciju, bilo za individualnog pacijenta ili društvo u celini. Jedno korisno oružje protiv antibiotske rezistencije je povećanje korišćenja testova za brzu dijagnozu, kao što je dipstik test (14). Tako da, iako u ovom modelu strategija u kojoj se dipstik test primenjuje pre propisivanja terapije nije optimalan izbor, ako bi se u analizu uvrstila i antibiotska rezistencija, u tom slučaju je moguće da bi ova strategija nesumnjivo bila najisplativija. Još jedan nedostatak studije odnosi se na činjenicu da je za analizu odlučivanja uzet model najčešće urinarne infekcije - akutni nekomplikovani cistitis u populaciji žena. Samim tim ovi rezultati ne mogu da se ekstrapoliraju i na hronične urinarne infekcije.

Zaključak

Empirijska primena antibiotika u lečenju infekcija urinarnog trakta je trenutno troškovno isplativa strategija iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje i u skladu je sa preporukama nacionalnih i evropskih protokola lečenja.

Zahvalnica

Ovaj rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, broj projekta 41012 i broj projekta 175035.

Literatura

1. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infections. *Clin Microbiol Newsl* 2002; 24: 135–40.
2. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2011; 13 (169):1–38.
3. Plumridge RJ, Golledge CL. Treatment of urinary tract infection. Clinical and economic considerations. *Pharmacoeconomics* 1996; 9(4): 295-306.
4. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:227–41.
5. Boscia JA, Kaye D. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 893–905.
6. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Infekcije urinarnog trakta. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2004
7. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. Update 2011 [Internet]. European Association of Urology. [cited: 2015 Feb 26] Available form: http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf.
8. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2013. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2014.
9. Republički fond zdravstvenog osiguranja. Farmakoterapijski protokoli u primarnoj zdravstvenoj zaštiti; najčešće bolesti i stanja. RFZO, 2014: 374.
10. Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *Br J Gen Pract.* 2000; 50(457): 635–9.
11. Lista lekova Republičkog fonda za zdravstvo osiguranje [Internet]. [cited: 2014 Sept 19] Available form: <http://rfzo.rs/index.php/lekovi-actual56/lista-lekova-05022014>.
12. Barrz HC, Ebbel MG, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract.* 1997; 44(1):49-60.
13. Baerheim A, Digranes A, Hunskar S. Equal symptomatic outcome after antibacterial treatment of acute lower urinary tract infection and the acute urethral syndrome in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1999;17:170-3.
14. Wise R, Hart T, Cars O et al. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. *BMJ* 1998;317:609-10.

Antibacterial therapy of the urinary tract infections – pharmaco-economic aspect

**Dragana Lakić¹, Ivana Tadić*¹, Marina Odalović¹,
Svetlana Kolundžić²**

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of social pharmacy and pharmaceutical legislation, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

² Clinical center „Dr Dragiša Mišović Dedinje”, Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd

Summary

Urinary tract infections are inflammations processes on lower or upper parts of urinary tract. Therapy of urinary tract infections differs for complicated and non-complicated infections and site of infection. The aim of this paper is pharmaco-economic analysis of different strategies in management of urinary tract infections from the perspective of Republic Fond for Health Insurance.

The decision tree was constructed to evaluate costs and effectiveness of different strategies used for treatment of non-pregnant, adult women. As a positive outcome of the treatment number of cases where symptoms disappeared is used.

The results implied that the least costly strategy available is empiric treatment. More expensive but with greater outcomes was the strategy involving laboratory test together with empiric treatment.

Although the empiric treatment proved to be cost-effective and in accordance with current recommendations and guidelines for therapy, recognition of the impact of this strategy upon antibiotic resistance may lead to conclusion that the dipstick strategy is superior strategy.

Key words: Urinary tract infection, antibiotic therapy, cost-effectiveness analysis.
