

Custo-efectividade do Ertapenem versus Piperacilina/Tazobactam no Tratamento de Infecções do Pé Diabético em Portugal

S. Naik¹, R. Pereira², J. Cabete³, L. Moniz³, J. Neves³, J. P. Jansen¹

1- Mapi Values, Boston, MA, USA

2- Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA

3- Serviço de Cirurgia 6, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Resumo

Objectivo: Avaliar o custo-efectividade do ertapenem em comparação com a piperacilina/tazobactam no tratamento das infecções, moderadas a graves, no pé diabético em Portugal.

Métodos: Foi efectuada uma análise de custo-efectividade utilizando um modelo de árvore de decisão que tem em conta o desenvolvimento de resistência antibiótica ao longo do tempo com a utilização crescente em vários doentes de um mesmo antibiótico. Esta análise baseou-se num estudo semelhante previamente publicado, realizado no Reino Unido. Foram avaliados custos directos, anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e custos por QALY ganho. As taxas de erradicação microbiológica e de sucesso clínico foram adaptadas do estudo internacional SIDESTEP (Lipsky *et al.*, 2005). Os custos directos associados ao tratamento das infecções do pé diabético são específicos de Portugal. O nível de incerteza dos dados foi determinado através de análises de sensibilidade probabilística.

Resultados: Com base na eficácia inicial do ertapenem e da piperacilina/tazobactam reportadas no estudo SIDESTEP, o modelo utilizado sugeriu uma redução de custos de -228 euros (intervalo de confiança de 95% -1,818; 916), e um ganho de QALY de 0,10 (intervalo de confiança de 95% -0,04; 0,28) quando as infecções do pé diabético são tratadas com ertapenem em detrimento da piperacilina/tazobactam. É expectável que o perfil de resistência antimicrobiana à piperacilina/tazobactam aumente a uma taxa superior ao do ertapenem após um período de utilização de 3 anos. Consequentemente, a utilização do ertapenem deverá resultar numa redução de custos -4,107 euros; intervalo de confiança de 95% -5,744; -2,930) e num ganho de QALY (0,97; 0,34; 1,71). Quando a taxa de resistência inicial ao ertapenem é superior à prevista com base no estudo SIDESTEP (0,2%), a redução de custos e os ganhos em QALY são menores.

Conclusão: Tendo em conta os dados utilizados, o ertapenem pode constituir uma terapêutica mais custo-efectiva, quando comparada com a piperacilina/tazobactam no tratamento da infecção moderada a grave do pé diabético em Portugal. Contudo, reconhecem-se as limitações do presente estudo, que incluem a escassez ou ausência de dados nacionais fiáveis relativos à resistência aos antimicrobianos e à utilização de recursos.

Abstract

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of ertapenem in comparison with piperacillin/tazobactam in the treatment of moderate to severe infections of diabetic foot, in Portugal.

Methods: An analysis of cost-effectiveness, using a model of decision tree that takes in account the development of resistance with the increasing use of the same antibiotic in several patients, was performed. The analysis was based in a similar study done in the United Kingdom and previously published. Direct costs, quality adjusted life years (QALY) and costs by QALY gained were evaluated. The rates of microbiological eradication and clinical success were adopted from the international study SIDESTEP (Lipsky *et al.*, 2005). The direct costs associated with the treatment of diabetic foot infections are specific to Portugal. The level of uncertainty of the data was determined by analysis of probabilistic sensibility.

Results: Based on the initial efficacy of ertapenem and piperacillin/tazobactam reported in the SIDESTEP study, the model used suggested a reduction of costs of -228 euros (95% confidence interval -1,818; 916) and a QALY gain of 0,10 (95% confidence interval -0,04; 0,28) when diabetic foot infections are treated with ertapenem instead of piperacillin/tazobactam. It is expected that the profile of antimicrobial resistance of piperacillin/tazobactam increases at a rate superior to that of ertapenem after 3 years of use. Consequently, the use of ertapenem should result in a cost reduction of -4,107 euros (95% confidence interval -5,744; -2,930) and in a QALY gain (0,97; 0,34; 1,71). When the initial resistance rate of ertapenem is superior to that previewed based on the SIDESTEP study (0,2%) cost reduction and QALY gain are smaller.

Conclusions: In accordance with the data used, in Portugal ertapenem may constitute a more cost-effective therapy than piperacillin/tazobactam in the treatment of moderate to severe infections of diabetic foot. However, we recognize the limitations of the present study which include scarcity or absence of reliable national data relative to antimicrobial resistance and use of resources.

INTRODUÇÃO

As infecções do pé diabético (IPD) são a causa mais frequente de infecção do osso e dos tecidos moles nas pessoas com

diabetes⁽¹⁻⁴⁾. A morbimortalidade associada à IPD está a aumentar acompanhando o aumento do número de diabéticos na população⁽⁵⁾. Estima-se que cerca de um terço da população portuguesa com idade compreendida entre os 20 e 79 anos tenha diabetes ou pré-diabetes e que muitos doentes permaneçam sem diagnóstico enquanto em risco de IPD⁽⁶⁾. A IPD é a causa mais frequente de amputação dos membros inferiores no doente diabético e a principal responsável pelo maior número de dias de hospitalização nestes doentes⁽⁷⁾. O sucesso terapêutico da IPD está dependente da detecção

Correspondência:

Mapi Consultancy

180 Canal Street

Suite 503

Boston, MA 02114

USA

Tel.: +1 617 722 4094

precoce da infecção e do tratamento local adequado da ferida, tendo em consideração a selecção do antibiótico apropriado e o recurso precoce ao tratamento cirúrgico ⁽⁸⁾.

Na última década, assistiu-se ao uso indiscriminado de antibióticos com o consequente aumento de resistências entre os agentes patogénicos ⁽⁹⁾. O desenvolvimento de resistência antimicrobiana (RAM) é reconhecido como um problema de saúde pública emergente, com relevância no tratamento da IPD ⁽⁹⁻¹²⁾.

A piperacilina/tazobactam e o ertapenem são antibióticos frequentemente utilizados no tratamento da IPD moderada a grave e demonstraram equivalência num ensaio aleatorizado e controlado ⁽¹³⁾. A piperacilina é um antibiótico beta-lactâmico de largo espectro em associação ao inibidor da beta-lactamase tazobactam. Tem actividade contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbios. O ertapenem é um carbapenemo com espectro de actividade abrangendo a maioria dos agentes bacterianos causadores da generalidade das infecções adquiridas na comunidade, incluindo enterobactérias e anaeróbios. A resistência aos derivados beta-lactâmicos, sobretudo pela síntese de beta-lactamases de largo espectro (ESBL) tornou-se comum em hospitais e, mais recentemente, também na comunidade. Estes microrganismos são frequentemente resistentes a diversos antibióticos beta-lactâmicos. Contudo os carbapenemos, tais como o ertapenem, mantêm actividade contra microrganismos produtores de ESBL ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Num estudo realizado por DiNubile e col. foi demonstrado que ertapenem é o antimicrobiano ideal para o tratamento de infecções polimicrobianas moderadas a graves em que se considere provável a presença de bactérias produtoras de ESBL, com um risco mínimo de desenvolvimento de RAM ⁽¹⁶⁾.

A carga económica da IPD secundária à falência terapêutica e ao prolongamento dos períodos de hospitalização aumenta com o desenvolvimento de RAM. Consequentemente, é cada vez mais importante para os decisores terapêuticos identificar a melhor estratégia terapêutica, com base na análise de custos e nos benefícios das alternativas de tratamento actualmente disponíveis. Os modelos de custo-efectividade são ferramentas eficazes que permitem a integração de dados de eficácia e segurança obtidos em diferentes ensaios clínicos e os dados de consumo de recursos clínicos obtidos em fontes de dados secundárias ⁽¹⁷⁾. O objectivo deste estudo é comparar o ertapenem *versus* a piperacilina/tazobactam no tratamento da IPD complicada em Portugal, do ponto de vista dos custos de saúde e resultados do tratamento, tendo em consideração o desenvolvimento de RAM.

MÉTODOS

Estrutura do Modelo

A árvore de decisão apresentada na Figura 1 descreve os resultados finais possíveis do tratamento de uma IPD com ertapenem ou piperacilina/tazobactam. O tratamento com ertapenem ou piperacilina/tazobactam tem uma probabilidade

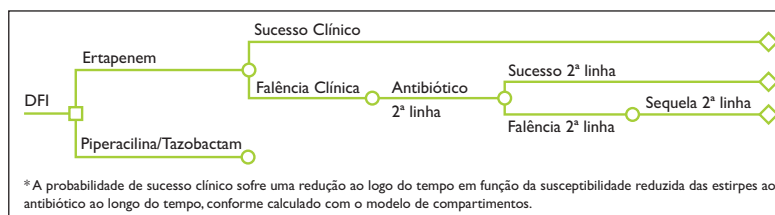


Figura 1 - Modelo de árvore de decisão para o tratamento das infecções do pé diabético.

de específica de obtenção de sucesso ou falência clínica. No caso dos doentes que apresentam falência clínica com um antibiótico de primeira linha, será prescrito um antibiótico de segunda linha que terá, novamente, uma determinada probabilidade de sucesso. Se este antibiótico de segunda linha também falhar, o resultado final poderá envolver consequências fatais ou não-fatais (por exemplo, amputação) resultantes da infecção bacteriana. Assumiu-se que todos os eventos após a prescrição do antibiótico de eleição deverão ocorrer num período de um mês. Cada um destes resultados está associado a diferentes custos de aquisição de fármacos, custos relacionados com a duração da hospitalização (*length of stay* – LOS) e procedimentos, custos directos totais e perda de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). A probabilidade de sucesso clínico depende da sensibilidade do microrganismo patogénico ao antibiótico, podendo aquela diminuir ao longo do tempo como resultado do desenvolvimento de resistências. O desenvolvimento de RAM em função do tempo e a prescrição de antibióticos em coortes subsequentes de doentes foi calculada através de um modelo de compartimentos Susceptível-Infectado-Susceptível (SIS), conforme apresentado por Jansen e col. ^(18,19). Em anexo encontram-se informações adicionais sobre o desenvolvimento do modelo de RAM. Uma vez que a probabilidade de sucesso do tratamento com o primeiro antibiótico diminuirá ao longo do tempo para doentes tratados subsequentemente, os resultados finais em termos de custos e QALY associados ao ertapenem e à piperacilina/tazobactam modificar-se-ão também.

Dados do Modelo

Desenvolvimento de Resistência Antimicrobiana

Os dados do modelo utilizados na estimativa do desenvolvimento de RAM com o modelo SIS incluem informação sobre a resistência inicial das bactérias ($I-w$) ao ertapenem e à piperacilina/tazobactam ($t=0$) e ainda sobre a taxa de erradicação sob antibioterapia (h) e a taxa de depuração espontânea (r).

A taxa de erradicação diária com o antibiótico de primeira linha (h) foi calculada em 0,089 (inverso da duração da colonização), com base na duração média da colonização de 11,2 dias com ertapenem e piperacilina/tazobactam ⁽¹³⁾. Este valor corresponde a uma probabilidade de 0,934 de que as bactérias sejam erradicadas no final do mês. A taxa de depuração diária espontânea (r) foi igual a 0,066, com base no pressuposto de que a duração da colonização foi de 15 dias.

(Adicionalmente, assumiu-se que decorridos 15 dias de tratamento sem sucesso clínico se inicia a administração de um antibiótico de segunda linha). Este valor corresponde a uma probabilidade de 0,869 para erradicação das bactérias no final do mês. A resistência inicial (1-w) ao ertapenem foi calculada em 0,002: Lipsky e col. demonstraram que 93,2% dos doentes apresentavam erradicação sob ertapenem (13). Esta percentagem resulta da depuração sob antibioterapia e da fracção das estirpes sensíveis. Consequentemente, a susceptibilidade do agente patogénico é calculada dividindo 0,932 por 0,934, determinando a probabilidade de que as bactérias sejam erradicadas no final do mês (resultando numa susceptibilidade de 0,998, ou seja, numa resistência inicial de 0,002). A resistência inicial com a piperacilina/tazobactam foi calculada em 0,136: Lipsky e col. demonstraram que 80,6% dos doentes apresentam erradicação com a piperacilina/tazobactam (13). A susceptibilidade é, assim, calculada dividindo 0,806 pela probabilidade de 0,934. As análises incluíram agentes patogénicos intrinsecamente resistentes ao ertapenem, tais como os Enterococos e a *Pseudomonas aeruginosa*, e os agentes patogénicos com resistência intrínseca ou adquirida à piperacilina/tazobactam. Como cenários alternativos, utilizaram-se taxas de resistência inicial de 0,05, 0,10 e 0,15 para o ertapenem.

Eficácia, Esperança de Vida, Utilidade, Utilização de Recursos e Dados sobre Custos

Os dados utilizados na árvore de decisão estão indicados no Quadro I. Os dados sobre a eficácia inicial do ertapenem e da piperacilina/tazobactam foram extraídos do ensaio clínico aleatorizado de Lipsky et al. (13). No estudo de Lipsky et al. definiu-se eficácia como cura ou melhoria 10 dias após a última dose do fármaco do estudo. Neste ensaio o braço de ertapenem mostrou uma resposta clínica favorável em 180 dos 206 doentes incluídos enquanto o braço da piperacilina/tazobactam mostrou em 162 dos 196 incluídos. Estes resultados incluíram o impacto de microrganismos resistentes (com resistência adquirida ou intrínseca), nomeadamente *Enterobacteriaceae*, MRSA, Enterococos e *Pseudomonas aeruginosa* (13). Ao longo do tempo, as estimativas de eficácia quer para o ertapenem como para a piperacilina/tazobactam diminuem em função do aumento dos níveis de resistência (ou seja, a RAM). Quando o ertapenem ou a piperacilina/tazobactam não se revelaram eficazes (de acordo com as definições de resposta clínica estabelecidas no ensaio), os doentes foram tratados com outro antibiótico (2ª linha) - imipenem/cilastatina. A resposta clínica ao imipenem/cilastatina foi obtida a partir do estudo de Grayson et al., assumido-se que se mantém constante ao longo do tempo (20). Na análise do cenário em que se pressupôs uma taxa de resistência inicial de 15% para ertapenem, a eficácia inicial foi ajustada para 0,85 (em vez de 0,874). Os doentes sem sequelas de IPD tinham uma esperança de vida de 23,7 anos, com base na esperança média de vida da população geral portuguesa e usando a média etária dos participantes no estudo clínico (58 anos) (21). Contudo, quando o doente apresenta sequelas, a esperança de

vida é reduzida para 8,5 anos (22). As utilidades correspondentes foram obtidas a partir do estudo de Sullivan et al. (22). Com base no estudo realizado por Lipsky et al., a duração média do tratamento com ertapenem (1g/dia) foi de 11,1 dias, e de 11,3 dias com a piperacilina/tazobactam (9g/dia) (13). Baseado no ensaio de Grayson et al., pressupôs-se que os doentes com falência terapêutica foram tratados durante 14 dias com imipenem/cilastatina (2g) (20). A duração média do internamento foi baseada na duração da antibioterapia. Os custos diários (€ 475,53) foram calculados com base nos dados da ACSS apresentados por José Gíria (2007) para custos e rácios de hospitalização nos hospitais portugueses quando o motivo de internamento é infecção do pé diabético (€ 5.278,42) (23), divididos pela duração do internamento no braço do ertapenem (11,1) no ensaio clínico realizado por Lipsky et al. (13). Os custos associados às sequelas foram baseados nos mesmos dados da ACSS para as amputações (€ 5975,58) (23). Exceptuando os custos de internamento e sequelas, todos os outros custos foram referentes ao ano de 2011.

Análise

Os resultados finais calculados com este modelo corresponderam a custos e QALY em 5 pontos temporais diferentes (mês 1, 9, 18, 27 e mês 36 após introdução do tratamento numa determinada população). A análise inicial (ou seja, no mês 1) foi realizada utilizando os dados de eficácia reportados por Lipsky et al. (13). Para os meses subsequentes, utilizaram-se as taxas de sucesso clínico ajustadas para o desenvolvimento de RAM, obtidas com base no modelo SIS. Utilizou-se uma taxa de actualização de 5% aplicada aos custos e QALY. A análise do cenário base foi realizada utilizando uma taxa de resistência inicial a ertapenem de 0,002 (13). Implementaram-se três análises de cenários diferentes, correspondentes a diferentes taxas de resistência inicial a ertapenem: 0,05, 0,10, e 0,15.

A incerteza dos dados utilizados no modelo foi avaliada utilizando uma análise de sensibilidade probabilística (ASP). Procedeu-se à amostragem repetida de um valor aleatório a partir das distribuições, reflectindo o nível de incerteza da fonte dos dados no modelo tendo-se, seguidamente, calculado o resultado final do modelo. Na eficácia inicial do tratamento de primeira linha e mortalidade, utilizaram-se as distribuições beta. Relativamente à posologia, à duração do tratamento, à duração da hospitalização e a outros custos de utilização de recursos, utilizaram-se distribuições triangulares, dada a inexistência de dados na literatura. Os parâmetros de cada distribuição foram calculados com base nas estimativas pontuais e nos seus erros padrão. Nos casos em que não foram notificados quaisquer erros padrão ou em que não foi possível obter a estimativa de valor com base nos dados notificados, foi assumido um valor apropriado. Cada resultado final foi apresentado com uma estimativa pontual, em conjunto com o intervalo de confiança reflectido pelos percentis 2,5 e 97,5 da distribuição de confiança. A distribuição de confiança conjunta da diferença nos QALY e nos custos entre

Quadro I - Dados de resistência, depuração, eficácia, custos e utilidade para o modelo SIS e árvore de decisão (estimativas e intervalo de confiança utilizado na análise) do tratamento das infecções do pé diabético em Portugal.

	Ertapenem	Piperacilina/tazobactam	Fonte/Comentário
Parâmetros do modelo SIS'			
Taxa de depuração diária com a antibioterapia (h)	0,089	0,089	Lipsky et al. (13)
Taxa de depuração diária espontânea (r)	0,066	0,066	Pressuposto (ver texto para pormenores adicionais)
Resistência inicial (I-w)	0,002 (cenário base); 0,05, 0,10, e 0,15 em cenários alternativos	0,136	Calculado com base em Lipsky et al. (13) (ver texto para pormenores adicionais)
Parâmetros da árvore de decisão			
Eficácia inicial (resposta clínica)	0,874 (0,828; 0,919) (0,850 quando a resistência inicial é estabelecida a 0,15)	0,827 (0,776; 0,877)	Lipsky et al. (13)
Eficácia do antibiótico de segunda linha (após falência clínica; imipenem/cilastatina)	0,690 (0,559; 0,821)	0,690 (0,559; 0,821)	Grayson et al. (20)
Custo da antibioterapia de primeira linha	Duração: ertapenem 11,1 (7,0; 14,0) dias amoxicilina/ácido clavulânico (2,2g) 6,5 (5,9; 7,1) dias Custo unitário: ertapenem € 41,73 por dia amoxicilina/ácido clavulânico (2,2g) € 1,90 Custo total: € 475,55 (303,26; 597,66)	Duração: piperacilina/tazobactam 11,3 (10,5; 12,0) dias amoxicilina/ácido clavulânico (2,2g) 6,6 (6,0; 7,2) dias Custo unitário: piperacilina/tazobactam € 14,85 por dia (4,95 por frasco de 4,5g) amoxicilina/ácido clavulânico (2,2g) € 1,90 Custo total: € 180,34 (167,49; 192,36)	Duração baseada em Lipsky et al. (13) Custo unitário (Catálogo ACSS) Pressuposto de 2000 mg de amoxicilina por dia e 200 mg de ácido clavulânico por dia.
Custo da antibioterapia de segunda linha (imipenem/cilastatina)	Duração: 14,0 (13,0; 15,0) dias Custo unitário: € 40 por 500mg/500mg por dia Custo total: € 560,00 (521,90; 598,10)	Duração: 14,0 (13,0; 15,0) dias Custo unitário: € 40 por 500mg/500mg por dia Custo total: € 560,00 (521,90; 598,10)	Grayson et al. (20) Custo unitário (Catálogo ACSS)
Custo total da duração de hospitalização com sucesso clínico com a antibioterapia de 1ª linha	11,1 (7,0; 14,0) dias; € 5.278,42 (3.328,73; 6.657,47)	11,3 (10,5; 12,0) dias; € 5.373,53 (4.993,10; 5.706,40)	LOS baseada na duração do tratamento IV; custo unitário: calculado com base na (GDH's (ACSS) - Custos e rácios de hospitalização nos hospitais portugueses, 2007. José Giria) (23). Esta estimativa é dividida por 11,1 para obter o custo por dia (€475,53)
Custo total da duração de hospitalização sem sucesso clínico com a antibioterapia de 1ª linha	25,1 (20,0; 29,0) dias € 11.935,85 (9.533,26; 13.767,88)	25,3 (23,6; 27,0) dias € 12.030,99 (11.201,90; 12.833,75)	LOS baseada na duração do tratamento IV; custo unitário: calculado com base nas (GDH (ACSS) - Custos e rácios de hospitalização nos hospitais portugueses, 2007. José Giria) (23). Esta estimativa é dividida por 11,1 para obter o custo por dia (€475,53)
Custos das sequelas (baseado em amputações)	LOS: 18 dias (14; 22) Custo total, estimativa: € 5.975	LOS: 18 dias (14; 22) Custo total, estimativa: € 5.975	(GDH (ACSS) - Custos e rácios de hospitalização nos hospitais portugueses, 2007. José Giria) (23).
Anos de vida, utilidade e Esperança de Vida Ajustada para a Qualidade (em anos) descontada com o sucesso terapêutico	23,7 anos; 0,76 (0,52-1,00); 12,52 (8,57; 16,48) QALY	23,7 anos; 0,76 (0,52-1,00); 12,52 (8,57; 16,48) QALY	Estatísticas Portugal. (21) Sullivan e col. (22)
Anos de vida, utilidade e Esperança de Vida Ajustada para a Qualidade (em anos) descontada com sequelas (por exemplo, amputação)	8,5 anos; 0,61 (0,37-0,85); 4,58 (2,75; 6,41) QALY	8,5 anos; 0,61 (0,37-0,85); 4,58 (2,75; 6,41) QALY	Sullivan e col. (22) Nelson e col. (24)

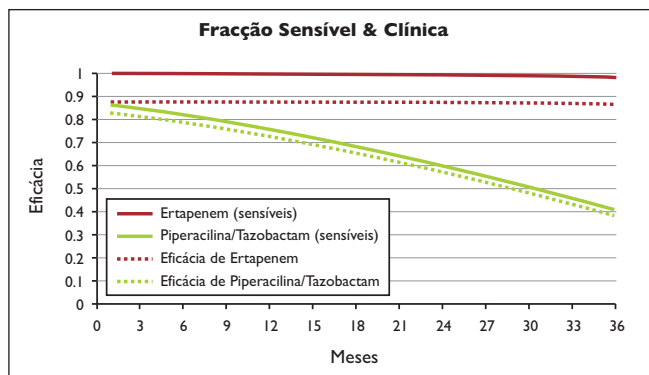


Figura 2 - Modelação da redução da sensibilidade dos agentes patogénicos ao ertapenem e piperacilina/tazobactam relativamente e associado a eficácia clínica em termos do tratamento da infecção do pé diabético (cenário de caso basal).

os dois tratamentos foi apresentada sob a forma de um gráfico custo-efectividade. A probabilidade de que o ertapenem seja custo-efectivo quando comparado com a piperacilina/tazobactam para os diferentes rácios máximos de *willingness-to-pay* (WTP) por QALY foi também calculada e apresentada.

RESULTADOS

Resistência ao Antibiótico, Sensibilidade e Eficácia ao Longo do Tempo

A resistência inicial ao ertapenem e piperacilina/tazobactam foi de 0,002 e 0,136 (ou seja, uma sensibilidade de 98,8% e 86,4%). Ao longo do tempo, esta resistência aumentará sobretudo para a piperacilina/tazobactam, por desenvolvimento de RAM. Na Figura 2, apresenta-se a sensibilidade dos agentes bacterianos ao ertapenem e à piperacilina/tazobactam, bem como a eficácia prevista de cada um. A eficácia inicial de 0,874 com o ertapenem e de 0,827 com a piperacilina/tazobactam deverá sofrer uma redução para 0,863 e 0,388 decorridos 3 anos quando todos os doentes são tratados com o mesmo antibiótico.

Anos de Vida Ajustados à Qualidade, Custos e Custo-efectividade

Os resultados finais do cenário base e a diferença em termos de custos e de QALY encontram-se indicados no Quadro II. Ao longo do tempo, os QALY diminuirão e os custos aumentarão para ambos os tratamentos, embora o aumento dos custos ocorra a uma taxa superior com piperacilina/tazobactam. Dadas as estimativas de custos utilizadas, o modelo sugeriu uma redução de custo de -228 euros (intervalo de confiança de 95% -1,818; 916) por doente, quando as IPD são tratadas com ertapenem em vez de piperacilina/tazobactam. O incremento dos QALY obtido foi de 0,10 (intervalo de confiança de 95% -0,04; 0,28). Decorridos 3 anos, a redução de custos com ertapenem deverá ser de -4.107 euros (-5.744; -2.930) e o mesmo antibiótico

proporcionará adicionalmente um aumento do número de QALY. Mais especificamente, quando o ertapenem é utilizado, existe um ganho de 0,97 QALY (0,34; 1,71) na vida do doente, comparativamente à utilização de piperacilina/tazobactam, e considerando os perfis de resistência a 3 anos. Na Figura 3, apresenta-se a probabilidade do ertapenem ser eficaz em termos de custos para diferentes WTP.

Os resultados obtidos em análises de cenários alternativos com resistência diversificada (0,05, 0,10 e 0,15) são apresentados no Quadro III.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objectivo avaliar o custo-efectividade do ertapenem *versus* piperacilina/tazobactam no tratamento da IPD em Portugal. O estudo adoptou a mesma metodologia utilizada num estudo anterior, realizado no Reino Unido. As RAM do ertapenem e da piperacilina/tazobactam utilizadas neste estudo foram obtidas no ensaio realizado por Lipsky *et al.* e foram consideradas aplicáveis a Portugal. Os resultados obtidos no estudo indicam que o ertapenem é mais custo-efectivo que a piperacilina/tazobactam nas IPD em Portugal. A redução de custos e os ganhos de QALY's obtidos com o ertapenem aumentarão ao longo do tempo caso se observe desenvolvimento de RAM com a piperacilina/tazobactam a uma taxa superior à verificada com o ertapenem.

É importante sublinhar que a estimativa da taxa de desenvolvimento da RAM ao longo do tempo apresenta uma relação fortemente negativa com a RAM inicial pressuposta para o ertapenem e para a piperacilina/tazobactam. Dada a grande diferença inicial na RAM favorável ao ertapenem, obtida por Lipsky *et al.*, o aumento da RAM com a piperacilina/tazobactam regista um desenvolvimento mais rápido do que com o ertapenem⁽⁹⁾. Tal poderá não acontecer na prática clínica. Realizaram-se, conseqüentemente, análises de cenários alternativos para avaliar o modo como a RAM se desenvolve ao longo do tempo quando a diferença da RAM inicial entre ertapenem e piperacilina/tazobactam não é muito elevada. É interessante notar que os cenários alternativos com uma taxa de resistência inicial superior para o ertapenem favoreceram igualmente este antibiótico face à piperacilina/tazobactam. Os resultados demonstraram que o ertapenem continua a ser eficaz em termos de custos quando comparado com a piperacilina/tazobactam, exceptuando no cenário improvável em que a taxa de resistência inicial a ertapenem foi estabelecida em 15% (que é superior à percentagem de 13,6% para piperacilina/tazobactam, com base no ensaio de Lipsky). Num cenário tão irrealista, só se pode considerar que ertapenem é custo-efectivo durante os primeiros 18 meses após a sua introdução terapêutica.

Nos doentes que apresentaram falência clínica com o primeiro antibiótico, utilizou-se o imipenem/cilastatina como antibioterapia de segunda linha. Pressupôs-se que a falência terapêutica com o ertapenem ou a piperacilina/tazobactam não influencia a RAM do imipenem/cilastatina, e que a eficácia do imipenem/cilastatina permaneceu constante ao longo

Quadro II - Custos (€, valores de 2011) e resultados finais do tratamento das infecções do pé diabético com ertapenem e piperacilina/tazobactam (cenário base).

	Ertapenem*	Piperacilina/ Tazobactam*	Aumentos dos custos*	Aumentos da utilidade*	Aumentos do Rácio Custos-Utilidade
Mês 1					
Anos vida ajustados para a qualidade	10,68 (7,11;13,98)	10,58 (7,08;13,87)	-	-	-
Custo do fármaco	546 (-417;629)	277 (248;309)	-	-	-
Custos LOS	6.119 (4.684; 7.111)	6.528 (6.108;6.939)	-	-	-
Outros custos	234 (115;370)	321 (174;513)	-	-	-
Custo total:	6.899 (5.408;7.890)	7.127 (6.590;7.658)	-228 (-1.818;916)	0,1 (-0,04;0,28)	Economicamente dominante
Mês 9					
Anos vida ajustados para a qualidade	10,67 (7,11;13,97)	10,44 (7,04;13,63)	-	-	-
Custo do fármaco	547 (417;630)	315 (287;345)	-	-	-
Custos LOS	6.125 (4.690;7.116)	6.979 (6.595;7.371)	-	-	-
Outros custos	235 (116;372)	447 (254;684)	-	-	-
Custo total:	6.907 (5.418;7.898)	7.742 (7.206;8.257)	-835 (-2.402;291)	0,23 (0,06;0,48)	Dominante
Mês 18					
Anos vida ajustados para a qualidade	10,67 (7,11;13,97)	10,23 (6,97;13,36)	-	-	-
Custo do fármaco	548 (418;631)	374 (346;402)	-	-	-
Custos LOS	6.136 (4.703;7.126)	7.673 (7.291;8.036)	-	-	-
Outros custos	239 (119;376)	640 (369;945)	-	-	-
Custo total:	6.922 (5.440;7.914)	8.686 (8.149;9.225)	-1,764 (-3.361;-645)	0,44 (0,15;0,82)	Dominante
Mês 27					
Anos vida ajustados para a qualidade	10,66 (7,11;13,96)	9,97 (6,87;12,99)	-	-	-
Custo do fármaco	549 (420;632)	446 (418;473)	-	-	-
Custos LOS	6.155 (4.728;7.143)	8.531 (8.121;8.919)	-	-	-
Outros custos	244 (123;382)	878 (511;1,280)	-	-	-
Custo total:	6.949 (5.477;7.940)	9.855 (9.267;10.466)	-2,907 (-4.538;-769)	0,7 (0,24;1,25)	Dominante
Mês 36					
Anos vida ajustados para a qualidade	10,65 (7,11;13,94)	9,69 (6,74;12,57)	-	-	-
Custo do fármaco	552 (423;635)	523 (494;550)	-	-	-
Custos LOS	6.189 (4.772;7.173)	9.446 (8.989;9.878)	-	-	-
Outros custos	253 (130;395)	1.133 (658;1.643)	-	-	-
Custo total:	6.995 (5.541;7.987)	1.1102 (10.416;11.804)	-4.107 (-5.744;-2.930)	0,97 (0,34;1,71)	Dominante

*Estimativa (±IC de 95%).

Nota: Custo em euros (€); IC = intervalo de confiança

do tempo. Outro pressuposto importante utilizado neste estudo foi de que todos os doentes com IPD são tratados com piperacilina/tazobactam ou que todos os doentes são tratados com ertapenem. Uma vez que a frequência de prescrição influencia o desenvolvimento de RAM, estes cenários de 100% de "prescrição de um antibiótico para todas as IPD" deverão ter resultado numa sobrestimativa do desenvolvimento de RAM tanto com ertapenem como com piperacilina/

na/tazobactam. Dada a relação entre a prescrição e o desenvolvimento de RAM com o modelo de SIS, a prescrição de outro antibiótico na população de doentes com IPD diminui a taxa de desenvolvimento de RAM ao ertapenem e à piperacilina/tazobactam.

Na análise de custo-efectividade, assumimos que a eficácia do imipenem/cilastatina como tratamento de 2ª linha após falência do ertapenem seria idêntica à observada após falên-

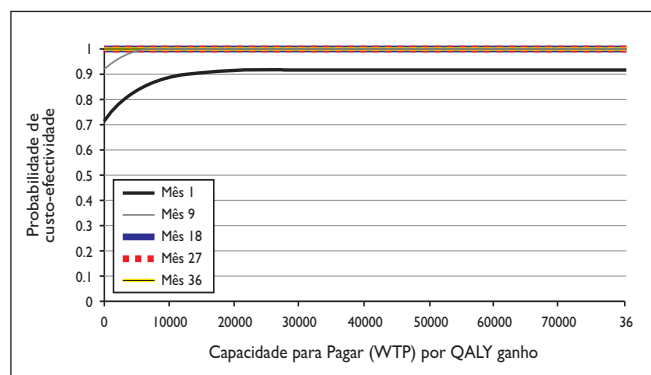


Figura 3 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade de ertapenem relativamente a piperacilina/tazobactam ao longo de um período de 3 anos (cenário base).

cia com a piperacilina/tazobactam. Contudo, é possível argumentar que se os doentes apresentam falência com o ertapenem poderão não apresentar uma maior probabilidade de êxito terapêutico com o imipenem visto que ambos pertencem à mesma classe de antimicrobianos (embora com espectros de acção distintos). Consequentemente, é possível argumentar que os QALY obtidos com o ertapenem se apresentam sobrestimadas. Adicionalmente, os ganhos de QALY estão também ligeiramente sobrestimados por termos utilizado estimativas de esperança de vida média dos portugueses para indivíduos com 58 anos de idade sem sequelas, e não as esperanças de vida para doentes diabéticos sem sequelas. Por outro lado, as estimativas de sobrevivência específicas dos doentes diabéticos só foram utilizadas nos doentes com sequelas. Uma das simplificações da análise custo-efetividade residiu no facto de não terem sido considerados os efeitos adversos. Esta decisão foi motivada pela percentagem semelhante de efeitos adversos observados com ertapenem e piperacilina/tazobactam, tendo os efeitos adversos observados sido ligeiros e não associados a custos representativos ⁽¹³⁾.

A presente análise incorporou o processamento da variabilidade nas estimativas dos dados utilizados exclusivamente na árvore de decisão e não no modelo SIS. Uma vez que o desenvolvimento de RAM ao longo do tempo como estimativa no modelo SIS é sensível aos valores de RAM inicial utilizados, sugere-se a incorporação da incerteza no modelo SIS em futuras avaliações. Contudo, não antecipamos que esta incerteza adicional pudesse resultar em dados que conduzissem a uma conclusão diferente.

As limitações do estudo incluem a inexistência de dados de taxas de resistência inicial específicas para Portugal, quer para o ertapenem quer para a piperacilina/tazobactam, no tratamento da IPD, bem como a falta de dados suficientes relativamente à utilização de recursos e custos. Procurámos dados sobre a utilização de recursos e custos junto de peritos portugueses, contudo, os dados obtidos foram limitados. Pressupôs-se que a duração da hospitalização seria idêntica à duração do tratamento endovenoso, tendo os custos por dia sido calculados com base nos dados de custos da ACSS apresentados por José Gíria em 2007 ⁽²³⁾. Pode

considerar-se assim que os custos relacionados com a duração do internamento estão subestimados. Além disso, os custos relacionados com as consultas em ambulatório e possíveis desbridamentos ou pensos foram excluídos por não se dispor de informações claras. Dado o modelo disponível, esta situação não afectou as estimativas de custos incrementais, uma vez que estes recursos utilizam estimativas que teriam sido atribuídas a todos os doentes, independentemente do resultado final do tratamento.

Tendo em conta os pressupostos subjacentes e os dados utilizados, esta avaliação económica sugere que o ertapenem é uma opção terapêutica custo-efetiva, quando comparada com a piperacilina/tazobactam no tratamento da IPD em Portugal. Quaisquer eventuais diferenças na RAM entre ertapenem e piperacilina/tazobactam deverão provavelmente resultar num aumento dos custos e das diferenças de resultados finais ao longo do tempo, favoráveis ao ertapenem. Uma das limitações da avaliação actual reside na qualidade dos dados de Portugal, relativamente à utilização de recursos e às taxas de resistência prévias à iniciação de antibióticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20(Suppl 1):S68-77.
2. Jeffcoaté WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet.* 2003; 361: 1545-51.
3. Tennvall GR, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics.* 2000; 18:225-38.
4. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 382-7.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1047-1053.
6. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, Massano-Cardoso S. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med.* 2010 Aug; 27(8): 879-81.
7. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med.* 1996; 13(Suppl 1):S6-11
8. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 885-910.
9. McGowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Infect. Dis.* 1983; 5: 1033-1048.
10. Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: A review. *Amer. J. Infection Control.* 1997; 25: 51-64
11. Hanberger H, Hoffmann M, Lindgren S, Nilsson SE, High incidence of antibiotic resistance among bacteria in four intensive care units at a university hospital in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis.* 1997; 29: 607-614.
12. Muder RR, Brennen C, Drenning SD, Stout JE, Wagener MM. Multiply antibiotic-resistant gram-negative bacilli in a long-term-care facility: A case control study of patient risk factors and prior antibiotic use. *Infection Control Hospital Epidemiol.* 1997; 18: 808-813.
13. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern

Quadro III - Custo-efectividade no tratamento das infecções do pé diabético com ertapenem versus piperacilina/tazobactam ao longo do tempo (cenários alternativos).

CENÁRIO 1			
Tempo	Custos Incrementais*	Utilidades incrementais*	Rácio Incremental de custo-efectividade
Mês 1	-228 (-1.827;876)	0,10 (-0,04;0,30)	Dominante
Mês 9	-593 (-2,145;466)	0,18 (0,03;0,42)	Dominante
Mês 18	-1.099 (-2.657;-75)	0,29 (0,09;0,61)	Dominante
Mês 27	-1.604 (-3.110;-615)	0,41 (0,13;0,80)	Dominante
Mês 36	-1.929 (-3.392;-949)	0,48 (0,16;0,92)	Dominante
CENÁRIO 2			
Tempo	Custos Incrementais*	Utilidades incrementais*	Rácio Incremental de custo-efectividade
Mês 1	-228 (-1.794;903)	0,10 (-0,03;0,30)	Dominante
Mês 9	-357 (-1.862;706)	0,13 (0,00;0,34)	Dominante
Mês 18	-513 (-1.958;500)	0,16 (0,03;0,38)	Dominante
Mês 27	-626 (-1.982;418)	0,19 (0,05;0,40)	Dominante
Mês 36	-634 (-2.001;397)	0,19 (0,06;0,38)	Dominante
CENÁRIO 3			
Tempo	Custos Incrementais*	Utilidades incrementais*	Rácio Incremental de custo-efectividade
Mês 1	-13 (-1.642;1.085)	0,05 (-0,10;0,23)	Dominante
Mês 9	64 (-1.510;1.103)	0,03 (-0,11;0,19)	2,074
Mês 18	160 (-1.298;1.166)	0,01 (-0,11;0,14)	17,688
Mês 27	244 (-1.251;1.211)	-0,01 (-0,11;0,09)	Dominante
Mês 36	292 (-1.323;1.255)	-0,02 (-0,10;0,05)	Dominante

*Estimativa (±IC de 95%).

Nota: Custo em euros (€); IC = intervalo de confiança

Cenário 1: Resistência inicial a ertapenem = 0,05

Cenário 2: Resistência inicial a ertapenem = 0,10

Cenário 3: Resistência inicial a ertapenem = 0,15

DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet*. 2005; 366: 1695-703.

14. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 45: 183-9.
15. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 2206-12.
16. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, Weinstein RA, Quinn JP. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24: 443-9.
17. Laxminarayan R, Brown GM. Economics of Antibiotic Resistance: A Theory of Optimal Use. *J Environ Econ Management*. 2001; (42): 183-206
18. Jansen JP, Kumar R, Carmeli Y. Cost-effectiveness evaluation of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections accounting for antibiotic resistance. *Value Health*. 2009 Mar-Apr; 12(2): 234-44.
19. Jansen JP, Kumar R, Carmeli Y. Accounting for the development of antibacterial resistance in the cost effectiveness of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of diabetic foot infections in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(12): 1045-56.
20. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, Levin E, Karchmer AW. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 683-93
21. Statistics Portugal. Complete Life Table for Portugal 2004-2006.
22. Sullivan S, Lew D, Devine E, Hakim Z, Reiber G, Veenstra D. Health state preference assessment in diabetic peripheral neuropathy. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20: 1079-89.
23. GDH's (ACSS): Costs and admission in Portuguese hospitals, 2007. José Giria (As provided by Merck).
24. Nelson EA, O'Meara S, Craig D, Iglesias C, Golder S, Dalton J, Claxton K, Bell-Syer SE, Jude E, Dowson C, Gadsby R, O'Hare P, Powell J. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health Technol Assess*. 2006; 10:iii-iv, ix-x, 1-221.

ANEXO

Estimativa do Desenvolvimento de Resistência Antimicrobiana ao Longo do Tempo

O desenvolvimento de RAM ao longo do tempo foi calculado por meio de um modelo de compartimentos SIS, conforme delineado na Figura A. Para mais pormenores consulte, por favor, o estudo de Jansen *et al.* ^(18,19).

- As setas no modelo indicam a direcção do movimento dos hospedeiros: os hospedeiros não infectados ou susceptíveis podem apresentar-se infectados com uma estirpe sensível ou resistente e, subsequentemente, voltam a recuperar.
- A taxa de transmissão é determinada pela fracção dos hospedeiros infectados e por um parâmetro da taxa de transmissão (β) segundo a equação $\beta^*S^*(I_w+I_r)$.

- Os hospedeiros infectados podem ser infectados com uma estirpe sensível (I_w) ou com uma estirpe resistente de bactérias (I_r).
- A depuração de uma estirpe sensível ou resistente sem antibioterapia é determinada pela taxa de depuração espontânea (r_w e r_r)
- A depuração com um antibiótico específico é determinada pela taxa de depuração com a antibioterapia (h) e a fracção (f) tratada. h é maior que r_w e r_r .
- A susceptibilidade das estirpes ao antibiótico é definida com $w = I_w / (I_w + I_r)$
- Dada a maior taxa de depuração das estirpes sensíveis com a antibioterapia, quando comparada com as estirpes resistentes, a fracção dos hospedeiros infectados com estirpes resistentes aumentará ao longo do tempo versus a fracção de hospedeiros infectados com estirpes sensíveis.

Consequentemente, a sensibilidade (w) das estirpes diminuirá ao longo do tempo (ou seja, a RAM aumentará).

- w é utilizado para calcular a redução da eficácia clínica ao longo do tempo (conforme utilizado na árvore de decisão), segundo a equação:

$$p_{sucess,t} = \frac{w_t}{w_0} p_{sucess,0}$$

em que

$p_{sucess,0}$ corresponde à fracção dos doentes infectados que apresentam êxito no tratamento, de acordo com critérios clínicos com o antibiótico I no $t = 0$ (eficácia inicial);

$p_{sucess,t}$ corresponde à fracção dos doentes infectados que são tratados com êxito de acordo com os critérios clínicos com o antibiótico I no momento t .

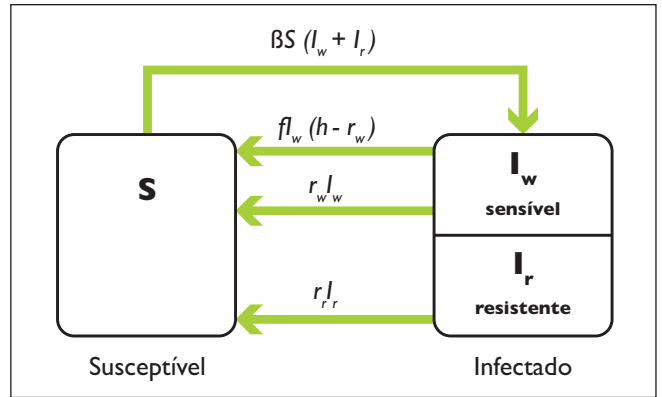


Figura A - Modelo de compartimentos SIS para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

