

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2017 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Разходи за лечение на синдрома на Schnitzler в България

Direct medical costs for treatment of Schnitzler syndrome – a case study

Мария Камушева¹, Свилен Донеv², Миглена Кирилова-Донева¹, Генка Петрова¹

Maria Kamusheva¹, Svilen Donev², Miglena Kirilova-Doneva¹, Guenka Petrova¹

¹ Катедра „Организация и икономика на фармацията“,
Фармацевтичен факултет, МУ – София
² Медицински факултет, МУ – София

¹ Department of Organization and Economics of Pharmacy,
Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia
² Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

Резюме

Синдромът на Schnitzler е ултра рядко аутоимунно заболяване с хронично проявяващи се уртикарии, моноклонална IgM гамопатия, треска, артралгия, болка в костите, лимфаденопатия, скелетна хиперостоза, хепато или спленомегалия. Целта на настоящата разработка е да представи терапевтичните схеми и свързаните директни медицински разходи за един български пациент, диагностициран със синдрома на Schnitzler.

Проведено е ретроспективно проучване на терапевтичните схеми, прилагани на пациента от проявата на клинични симптоми до настоящия момент. Приложен е подход за микроостойностяване на разходите за лекарствена терапия в болнични и в амбулаторни условия, като цените на клиничните пътеки за 2009 г., 2011 г. и 2012 г. са взимани от Националния рамков договор за съответните години.

Проследена е терапията на 74 годишна жена с клинични прояви на хиперсензитивен васкулит от 2009 г., когато постъпва за първи път в болница. При последваща хоспитализация през 2011 г. е поставена диагнозата синдром на Schnitzler. Болничното лечение включва кортикостероиди (methylprednisolone), антихистамини (Loratadine, cetirizine dihydrochloride, chloropyramine hydrochloride), калциев глюконат, а амбулаторното – кортикостероиди, антихистамини и нестероидни противовъзпалителни. Болничните разходи са най-високи през 2011 г. – 694 лв., 16,7% от които са разходите за лекарствена терапия. Пациентката е заплатила за амбулаторна терапия през 2010 г. и 2011 г. съответно 693,72 лв. и 562,59 лв. От 2012 г. до 2016 г. са прилагани основно кортикостероиди като едногодишните разходи са съпоставими – между 73,29 лв. и 36,54 лв.

Разходите за едногодишна терапия на синдрома на Schnitzler не са високи, но лечението е само симптоматично, което излага на повишен риск от усложнения като тежка анемия и АА амилоидоза. Българските пациенти със синдром на Schnitzler нямат физически и финансов достъп до демонстриралата в редица проучвания ефикасността си IL1 рецепторен антагонист Anakinra.

Ключови думи: синдром на Шницлер, директни медицински разходи, България

Abstract

Schnitzler syndrome is an ultra-rare autoimmune disorder characterized by a chronic reddish rash, fever, monoclonal IgM gammopathy, arthralgia, lymphadenopathy, skeletal hyperostosis, hepatomegaly and splenomegaly. The goal of the current study is to present the available therapeutic schemes and the direct medical costs for one Bulgarian patient, diagnosed with Schnitzler syndrome.

A retrospective study about the therapeutic schemes, prescribed to the patient up to now was conducted. Micro costing method was applied to calculate direct medical costs – for medicinal products in hospital and in ambulatory settings as well as for hospitalizations along the period 2009-2016.

A therapy of 74-years old woman with clinical signs of hypersensitive vasculitis from 2009 was described. The patient was diagnosed with Schnitzler syndrome 2 years later in 2011. Hospital therapy includes corticosteroids (methylprednisolone), antihistamines (Loratadine, cetirizine dihydrochloride, chloropyramine hydrochloride), calcium gluconate, and the ambulatory one – corticosteroids, antihistamines and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Hospital costs are the highest in 2011 – 694 BGN 16.7% of which are for pharmacotherapy. The ambulatory costs paid by the patient are 693.72 BGN and 562.59 BGN in 2010 and 2011, respectively. The main therapy for the period 2012-2016 included corticosteroids and the annual costs paid by the patient were comparable – between 73.29 BGN and 36.54 BGN.

The annual costs for treatment of Schnitzler syndrome are not so high, but the therapy is only symptomatic which could lead to increased risk of complications such as severe anemia and amyloidosis. Bulgarian patients with Schnitzler syndrome have no access to treatment with Anakinra or Canakinumab which give significant evidence about adequate safety and efficacy.

Keywords: Schnitzler syndrome, direct medical costs, Bulgaria

Кореспонденция:

Мария Камушева, гф
e-mail: maria.kamusheva@yahoo.com

Correspondence:

Maria Kamusheva, PhD
e-mail: maria.kamusheva@yahoo.com

Въведение

Синдромът на Schnitzler (МКБ L50.8) е ултра рядко автоимунно заболяване [1-2]. Описано е за първи път през 1972г. от френския дерматолог Liliane Schnitzler [3]. Засяга пациенти от 37 до 84 години, но има докладвани случаи за пациенти на 35 години [2]. Средната възраст на диагностициране е 51-59 години като има превес на пациентите от мъжки пол [2-3]. Според Sokumbi и съавтори при докладвани 120 случая 65% са мъже, а според Koning и съавтори отношението мъже: жени е 1.6:1 [2, 4, 6].

От 1972 г. до 2007 г. са диагностицирани около 60 случая в световен мащаб през 2008 те са вече 80, към 2013 г. са около 100-120 и през 2014г. в литературата са описани 281 случая [1, 5-7]. Диагностицирането на заболяването и неговото лечение са предизвикателство за лекарите като поставянето на диагноза отнема между няколко месеца до 20 години, средно 5 години [1, 7-9]. Критерии за наличие на синдрома на Schnitzler е уртикария, моноклонална IgM гамопатия и най-малко два от следните симптоми: треска, артралгия или артрит, болка в костите, увеличени лимфни възли, хепато- или спленомегалия, увеличени нива на ESR (ниво на утаяване на еритроцитите), левкоцитоза, абнормална костна структура [1, 3].

Терапията на пациенти със синдром на Schnitzler е трудна и неособено успешна. Тя включва нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди, имunosупресивна терапия или нови биологични агенти [7]. Антихистамините не са ефективни при контролирането на обриви и сърбежи, поради етиологията на обривите, които не зависят от хистамините.

Първата прилагана терапия е обикновено нестероидни противовъзпалителни и кортикостероиди. НСПВС като Ibuprofen и Aseclofenac се прилагат за намаляване на кожните лезии, треска и артралгии, но ефектът е краткотраен [10]. Кортикостероиди първа линия (Methylprednisolone, Dexamethasone), приемани парентерално и перорално, са ефективни при около половината от пациентите докладвани от Tinazzi и съавтори [10]. Приемът на кортикостероиди води до ремисия на уртикарията, треската и мускулните оплаквания при 39% от пациентите [2]. Според Tinazzi et al. лекарствата, водещи до най-добри ефекти са кортикостероидите, но те имат редица странични ефекти [10]. Имunosупресантите cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate също водят до добър ефект. Според проучването на Koning и съавтори те водят до подобрение (ремисия на уртикарията, треската и мускулните оплаквания) при 10% от пациентите [2]. Tocilizumab и Rituximab са също имunosупресивни лекарства и се използва за лечение на ревматоиден артрит и

ювенилен идиопатичен артрит при деца [6]. Подпомагат намаляването на болката и подуването в засегнатите области.

Последните проучвания доказват, че подкожно инжектиране на Anakinra или Rilonasept (IL1 рецепторен антагонист) води до дългосрочно подобряване на състоянието на пациентите и да подобряване на качеството на живот [8-9]. Приложението на Canakinumab на 8-седмични интервали демонстрира безопасност и ефикасност [11].

Към 2017г. в литературата са описани два клинични случая на български пациенти [2, 7]. Пациентката е диагностицирана през 2011 г. и това е трети случай на синдром на Schnitzler в страната Поради липса на официален регистър на пациентите със синдрома на Schnitzler и при честотата 1 заболял на 1 000 000 жители, може да се предположи, че съществуват и други недиагностицирани пациенти в страната.

Целта на настоящата разработка е да се анализират директните медицински разходи на пациент, страдащ от синдрома на Schnitzler, от гледна точка на заплащащата институция (бюджета на лечебните заведения) и от гледна точка на пациента.

Материал и методи

Проведено е ретроспективно проучване на лекарствената терапия на пациентката З.Б. от проявата на клинични симптоми през 2005 г. до 2016 г. Описан е броят на хоспитализациите за посочения период от време. Приложен е подход за микростойносттаване на директните медицински разходи за лекарства в болнични и в амбулаторни условия, както и разходите за хоспитализация. Цените на лекарствата са по ПЛС, а цените на клиничните пътеки за 2009 г., 2011 г. и 2012 г. са взаимствани от Националния рамков договор за съответните години.

Резултати

История на заболяването

Проследена е терапията на 74 годишна жена с оплаквания, датиращи от 2005 г.: периодична поява на червени петна по тялото и крайниците, съпроводено с втрисане и болки по ставите, особено раменните. През 2005 г. е направена кожна биопсия с хистологичен резултат дерматит, за който не е предписано лечение. През 2009 г. постъпва в клиника по ревматология, където е поставена диагноза хиперсензитивен васкулит. Предписаната терапевтична схема включва кортикостероиди, антихистамини и нестероидни противовъзпалителни лекарства. При последваща хоспитализация през 2011 г. е поставена диагнозата синдром на Schnitzler, като терапията отново включва кортикостероиди и антихистамини.

Болнични разходи, заплащани от бюджета на лечебните заведения

За целите на изследването са изчислени болничните разходи, заплащани от бюджета на лечебните заведения както и разходи за амбулаторно лечение заплащани от пациента.

Болничното лечение включва кортикостероиди (methylprednisolon), антихистамини (Loratadine, cetirizine dihydrochloride, chloropyramine hydrochloride), калциев глюконат, противомикробни лекарства (Ciprofloxacin).

Болничните разходи са най-високи през 2011 г. в сравнение с 2009 г. и 2012г. и като са съответно 694 лв., 347 лв. и 434 лв. През 2011 г. пациентката е била хоспитализирана два пъти и заплатените разходи за клинична пътека са 694 лв. Разходите за фармакотерапия в болницата са 115,57 лв. като съставляват 16,7% от общите болнични разходи (таблица 1).

Таблица 1. Лекарствена терапия в болнични условия за периода от появата на първите симптоми

Лекарства в болнични условия							
Година	ЛП	Доза на ден (брой табл/амп р или мг)	Стойност на опаковка	Заплатена стойност за курса на лечение	Клинична пътека	Цена на клинична пътека	Продължителност на болнична престой в дни
2009	Loratadine x10mg x10табл	1	5,60	5,6	249	347	10
	Calcium gluconate x5 amp	1	10,50	21			
Общо за 2009				26,6		347	
2011	Methylprednisolon e 20mg п.м. 40mg x1	0,5	2,83	14,15	249	347	10
	Omeprazole 40mg	2	0,28213	5,64			
2011	Dexamethasone 32mg	32	0,1485	31,68	249	347	10
	Ciprofloxacin	500	6,41	64,10			
Общо за 2011				115,57		694	
2012	Dexamethasone 32mg	32	0,1485	31,68	249	434	10
	Chloropyramine hydrochloride amp. 10mg/мл 2мл x10	1	13,68	13,68			
Общо за 2012				45,36		434	

Амбулаторни разходи, заплащани от пациента

Амбулаторното лечение включва кортикостероиди (Methylprednisoline), антихистамини (cetirizine dihydrochloride) и нестероидни противовъзпалителни (Aceclofenac). За амбулаторна терапия през 2010 г. и 2011 г. пациентката е заплатила 693,72лв. и 562,59 лв., съответно. От 2012 г. до 2016 г. са прилагани основно кортикостероиди като едногодишните разходи за лекарства са съпоставими – между 73,29 лв. и 36,54 лв. (таблица 2).

За периода от появата на първите симптоми до поставянето на диагнозата синдром на Шницлер през 2011 г. се отчита повишаване на директните медицински разходи. В следващите години разходите се запазват без значителни промени (диаграма 1).

Дискусия

Проследяването на терапията показва, че провежданото лечение е адекватно – НСПВС са прилагани през целия

Таблица 2. Лекарствена терапия в амбулаторни условия за периода от появата на първите симптоми

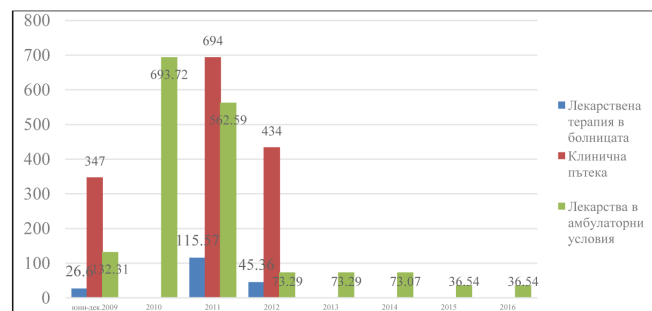
Година	ЛП	Лекарства в амбулаторни условия		
		Доза на ден (брой табл/амп или мг)	Стойност на опаковка	Заплатена стойност за курса на лечение
юни-дек.2009	Рутозид, L-ascorbic acid x100табл	6	4,42	40,44
	метилпреднизолон 4mg x100табл	5	10,04	91,87
Общо за 2009г.				132,31
2010	Aceclofenac 100mg 2x1	2	28,08	336,96
	Cetirizine dihydrochloride x10табл	1	9,91	356,76
Общо за 2010г.				693,72
от 01.2011 до 06.2011	Aceclofenac 100mg 2x1	2	28,08	168,48
	Cetirizine dihydrochloride x10табл	1	9,91	178,38
2011	метилпреднизолон 4mg x100табл	5	10,04	37,35
	Cetirizine dihydrochloride x10табл	1	9,91	178,38
Общо за 2011г.				562,59
2012	метилпреднизолон 4mg x100табл	2	10,04	73,29
	метилпреднизолон 4mg x100табл	2	10,04	73,29
2014	метилпреднизолон 4mg x100табл	2	10,01	73,07
	метилпреднизолон 4mg x100табл	1	10,01	36,54
2016	метилпреднизолон 4mg x100табл	1	10,01	36,54

период, а кортикостероидите са приемани парентерално и перорално след окончателното диагностициране. Лечение с Anakinra и Rilopasert не е назначавано, защото тези лекарства не са включени в Позитивния лекарствен списък.

Директните медицински разходи за едногодишна терапия на разглеждания клиничен случай на пациентка със синдрома на Schnitzler варират през годините като са най-високи в първите години от диагностицирането.

Сравняване на терапевтичната практика на синдрома на Schnitzler показва, че в редица европейски и неевропейски държави IL1-рецепторния антагонист Anakinra е прилаган най-често в клиничната практика като избор на лечение [12-16], докато в България посоченото лекарство не е включено в позитивния лекарствен списък и не е достъпно за пациентите.

Цените на основните лекарства използвани за лечението на това заболяване – кортикостероиди и имуносупресанти (cyclophosphamide, cyclosporine, methotrexate, Tocilizumab и Rituximab) – в Европа и у нас са сравнително



Диаграма 1. Директни медицински разходи за лечение на синдром на Schnitzler

ниски поради тяхната утвърдена употреба и наличието на генерични лекарствени продукти. Необходимо е да бъде демонстрирана стойностната ефективност на лекарствата, прилагани като off label use, но показващи благоприятен профил на безопасност и ефикасност. Обнадеждаващите резултати, получавани в хода на клинични проучвания с Canakinumab, налагат провеждане на последващи изследвания за събиране на допълнителни доказателства за терапевтичната ефикасност и безопасност на Canakinumab при пациенти със синдром на Schnitzler [17-18]. Намирането на стойностно-ефективно лечение за посочената група пациенти е от съществено значение за всяка здравна система. В научната литература не са описани провеждани фармако-икономически проучвания относно лечението на пациенти със синдром на Schnitzler.

Симптоматичното лечение в описания случай и напредването на болестта излага пациента на повишен риск от усложнения като хепато- или спленомегалия, увеличени нива на ESR (ниво на утаяване на еритроцитите), левкоцитоза, абнормална костна структура, тежка анемия, IgM миеломата или болест на Waldenström [1, 13]. Настъпването на посочените усложнения се очаква да увеличи значително разходите за бъдещото лечение.

Заклучение

Изчислените от гледната точка на пациента и на бюджета на лечебните заведения, директни медицински разходи за едногодишна симптоматична терапия на синдрома на Schnitzler не са високи.

Симптоматичното лечение излага пациентите на повишен риск от усложнения като тежка анемия, IgM миеломата или болест на Waldenström, което би генерирало допълнителни разходи за хоспитализации и фармакотерапия.

Българските пациенти със синдром на Schnitzler нямат физически и финансов достъп до Anakinra и Canakinumab, демонстрирали постигане на траен терапевтичен отговор, осигуряващи продължителна ремисия, подобряващи качеството на живот на пациентите и с приемлив профил на безопасност.

Настоящата разработка се финансира от СМН на МУ София по договор №42/2016г., проект с вх. № 406/19.01.2016г на тема: „Проучване на качеството на живот, амбулаторната терапия на пациенти с редки заболявания в България и на техния достъп до лечение и до фармацевтично обслужване“.

Библиография

1. Elisabeth E, Möller M, Kreiselmaier I, et al. Schnitzler syndrome: Treatment failure to rituximab but response to anakinra. J Am Acad Dermatol 2007; 57:361-364.
2. de Koning H, Bodar E, van der Meer Jos W.M., et al. Schnitzler Syndrome: Beyond the Case Reports: Review and Follow-Up of 94 Patients with an Emphasis on Prognosis and Treatment. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2008; 37(3):137-48.
3. Lipsker D, The Schnitzler syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:38.
4. Sokumbi O, Drage L, Peters M, et al. Clinical and histopathologic review of Schnitzler syndrome: The Mayo Clinic experience (1972-2011), J Am Acad Dermatol. 2012 Dec; 67(6):1289-95.
5. Martin Soubrier, Schnitzler syndrome, Joint Bone Spine, 2008; 75(3): 263–266.
6. Tinoco G, Kanji R, Moola D, Schnitzler's Syndrome: A Case Report. Case Reports in Medicine, 2013, Article ID 956464, 4 pages.
7. Heleen D de Koning. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. Clinical and Translational Allergy 2014, 4:41.
8. Koch A, Tchernev G, Chokoeva A, et al. Schnitzler syndrome responding to Interleukin-1 antagonist Anakinra, JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS 2015; 29, 2 (S).
9. Jain T, Offord C, Kyle R, et al. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. Haematologica, 2013; 98(10); 1581-1585.
10. Tinazzi E, Puccetti A, Patuzzo G, et al. Schnitzler syndrome, an autoimmune-inflammatory syndrome: Report of two new cases and review of the literature, Autoimmunity Reviews, 2011;10: 404-409.
11. Pesek R, Fox R, Successful Treatment of Schnitzler Syndrome With Canakinumab, Cutis. 2014; 94(3):E11-E12.
12. Adam Z, Šedivá A, Koukalová R, et al. Schnitzler's Syndrome Differential diagnostics, an overview of therapeutic options and description of 5 cases treated with anakinra, Vnitr Lek. 2016 Fall;62(9):713-727.
13. Schneider S, Gaubitz M, Luger T et al, "Prompt response of refractory Schnitzler syndrome to treatment with anakinra," Journal of the American Academy of Dermatology, 2007; 56(5): S120-S122.
14. Schuster C, Kränke B, Aberer E et al., "Schnitzler syndrome: response to anakinra in two cases and a review of the literature," International Journal of Dermatology, 2009; 48(11): 1190-1194.
15. Frischmeyer-Guerrero P, Rachamalla R, Saini S, "Remission of Schnitzler syndrome after treatment with anakinra," Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 2008; 100 (6): 617-619.
16. Wastiaux H, Barbarot S, Gagey-Caron V, et al. "Schnitzler syndrome: a dramatic improvement with anakinra," Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2009; 23(1): 85-87.
17. Krause K, Tsianakas A, Wagner N et al., Effectiveness of canakinumab treatment in Schnitzler's syndrome: a multi-center randomized placebo-controlled study, The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016, Article in Press.
18. Vanderschueren S, Knockaert D, Canakinumab in Schnitzler syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2013 Feb;42(4):413-6.