



Mastergradsoppgave i samfunnsfarmasi for graden

Master i farmasi

EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ANTIBIOTIKABRUK VED INVASIVE MRSA-INFESJONER

Tri Chinh Nguyen

Mai, 2009

Det medisinske fakultet

Institutt for farmasi
Universitetet i Tromsø

Veiledere: Frederik Kristensen og Jan Marcus Sverre

Forord

Denne masteroppgaven er utført ved Institutt for Farmasi, Avdeling for Samfunnsfarmasi ved Universitet i Tromsø høsten-08 og våren-09.

Først og fremst vil jeg takke mine veiledere Frederik Kristensen og Jan Marcus Sverre for gode og konstruktive tilbakemeldinger på det skriftlige arbeidet.

Videre vil jeg takke Merete Lorentzen og Khaled Ruhani på UNN for at jeg fikk intervju dere og at dere gav meg innblikk i hvordan deres hverdag er vedrørende MRSA-infeksjoner. Takk også til de andre på UNN som har hjulpet meg. En stor takk til Stig Bakken som har stått på for at jeg skulle få de enhetskostnadene jeg trengte fra UNN.

Jeg vil også takke kollokviegruppa mi for mye god diskusjon og generelt fanteri. Cám on til familien min for at dere har hatt troen på meg hele veien.

Takk til Julie Kollstrøm, min tålmodige kjæreste, for støtte og råd.

Innholdsfortegnelse

Figur- og tabelloversikt	5
Forkortelser og definisjoner	6
Sammendrag	9
Bakgrunn	9
Problemstilling	9
Materiale og metode	9
Resultat	9
Konklusjon	9
1. Introduksjon	11
1.1 Bakgrunn	11
1.2 Terapi anbefaling	12
1.3 Refusjon / finansiering	13
2. Problemstilling	15
3. Metoder	17
3.1 Datainnsamling	17
3.1.1 Litteratursøk	18
i. Cochrane	18
ii. Embase	18
iii. Pubmed	18
3.1.2 Selve sykdommen	19
3.1.3 Ressursbruk ved MRSA-infeksjon	19
3.1.4 Enhetskostnader	19
3.2 Vurdere innhentet data	21
3.3 Utvikle legemiddeløkonomisk analyse	21
4. Funn	23
4.1 Beskrivelse av sykdom og behandlingsalternativer	23
4.2 Beskrivelse av legemidlene og bruksområde	25
4.2.1 Linezolid	25
4.2.2 Vancomycin	28
4.3 Beskrivelse av studiene lagt til grunn i analysen	31
4.3.1 Studie om biotilgjengeligheten av linezolid i oral formulering mot intravenøs formulering	31
4.3.2 Kliniske studier som sammenligner linezolid og vancomycin	32
4.3.3 Meta-analyse som sammenligner klinisk effekt av linezolid og vancomycin	33
4.3.4 Legemiddeløkonomiske studier som omtaler linezolid og vancomycin	34
4.4 Beskrivelse av den legemiddeløkonomiske analysen	35
4.4.1 Valg av analysemetode og modell	35
4.4.2 Beskrivelse av den kliniske studien analysen bygger på	36
4.4.3 Beskrivelse av modellene	40
4.4.4 Ressursbruk	45
4.4.5 Kostnadsperspektiv og kostnader	47
4.4.6 Resultater	52
4.4.7 Sensitivitetsanalyse	54
5. Diskusjon	59
5.1 Resultatene og sensitivitetsanalysene	59
5.2 Generelle betraktninger	63
6. Konklusjon	67
7. Referanser	69
8. Vedlegg	73

Vedlegg 1 (Biotilgjengelighetsstudie av linezolid).....	73
Vedlegg 2 (Studien som piggyback-analysen er basert på)	74
Vedlegg 3 (Kliniske studier som sammenligner linezolid og vancomycin omtalt i avsnitt 4.3.2).....	75
Vedlegg 4 (Cochrane review).....	79
Vedlegg 5 (Legemiddeløkonomisk analyse av behandlingalternativene linezolid og vancomycin).....	80
Vedlegg 6 (Intervju med sykepleier og lege).....	81

Figur- og tabelloversikt

Figur 1: Linezolid med stiplet linje rundt morfolinringen

Figur 2: Vancomycin

Figur 3: Modellen for overall clinically evaluable (klinisk vurderbar)

Figur 4: Modellen for cSSTi, clinically evaluable (klinisk vurderbar)

Figur 5: Modellen for Non-cSSTi, clinically evaluable (klinisk vurderbar)

Tabell 1: Baseline over populasjonen i Li sin studie

Tabell 2: Ressursforbruk per person i løpet av 56 dager.

Tabell 3: Enhetskostnader for legemiddelutgifter.

Tabell 4: Kostnader for liggedøgn.

Tabell 5: Enhetskostnader for helsepersonell

Tabell 6: Enhetskostnader for serumkonsentrasjonsmålinger, begravelse, kontroll av sanering og reise.

Tabell 7: Produksjonstap

Tabell 8: Resultattabell samfunnsperspektiv

Tabell 9: Resultattabell samfunnsperspektiv, indirekte kostnader utelatt

Tabell 10: Resultattabell sykehusperspektiv

Tabell 11: Sensitivitetsanalyse, legemiddelutgiftene doblet og LIS-rabatten borte

Tabell 12: Sensitivitetsanalyse, linezolid halvert i pris

Tabell 13: Sensitivitetsanalyse, forskjellen i liggedøgn fordobles

Tabell 14: Sensitivitetsanalyse, forskjellen i liggedøgn halveres

Tabell 15: Sensitivitetsanalyse, alternativ dyrere kostnad for liggedøgn

Tabell 15: Sensitivitetsanalyse, serumkonsentrasjonsmålinger er 50 % dyrere

Tabell 16: Sensitivitetsanalyse, serumkonsentrasjonsmålinger er 50 % billigere

Forkortelser og definisjoner

AIP	Apotekets innkjøpspris
ATC	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (Anatomical Therapeutic Chemical), klassifikasjonssystem
AUP	Apotekets utsalgspris
CEA	Cost-effectiveness-analysis, kostnads effektivitetsanalyse
CMA	Cost-minimization-analysis, kostnads mimimeringsanalyse
cSSTi	Complicated soft skin and tissue infection, komplisert hud- og bløtvevsinfeksjon
DDD	Definert døgndose, den gjennomsnittlige døgndosen et voksent menneske bruker for legemidlets hovedindikasjon.
FHI	Folkehelseinstituttet
ICER:	Inkrementelle kostnadseffektivitetsratio
	ICER: $\frac{\text{Kostnader behandlingsgruppe} - \text{kostnader kontrollgruppe}}{\text{Effekter behandlingsgruppe} - \text{effekter kontrollgruppe}}$
ISF	Innsatsstyrt finansiering
KPO	Kostnad per opphold
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet til sykehusene
LØA	Legemiddel-økonomisk-analyse
MRSA	Meticillinresistente <i>Staphylococcus Aureus</i>
MSSA	Meticillinfølsom <i>Staphylococcus Aureus</i>
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
MVA	Merverdiavgift
NAV	Nye arbeids- og veldferdsetaten
NPR	Norsk pasientregister
Piggyback:	Kostnader og effekter som fremkommer i en studie legges til grunn for å beregne den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen for legemiddelet.
QALY	Quality-adjusted life year, kvalitetsjusterte leveår

RHF	Regionalt helseforetak
SPC	Summary of product characteristics
SSB	Statistisk Sentralbyrå (i Norge)
UNN	Universitetsykehuset i Nord-Norge

Sammendrag

Bakgrunn

Gule stafylokokker (*Staphylococcus aureus*) er en gram-positiv bakterie som normalt finnes på huden til mennesker og kan forårsake infeksjoner. Vanligvis er *S. aureus* følsom for penicillin, men resistens kan utvikles. MRSA er en forkortelse for meticillinresistente *Staphylococcus aureus*, det vil si *S. aureus* som er resistent mot penicillinet meticillin.

Invasiv MRSA-infeksjon initieres på sykehus og behandles med vancomycin eller linezolid. Vancomycin mot annen infeksjon enn i tarmen kan bare tas som infusjon og administreres derfor vanligvis kun på sykehuset. Linezolid kan tas som infusjon eller tabletter. Så lenge behandlingen foregår på sykehuset dekker sykehuset kostnadene til begge legemidler. Både vancomycin og linezolid har refusjon gjennom blåreseptordningen hvis en pasient blir utskrevet og trenger legemidler mot sin MRSA-infeksjon. Å bli utskrevet før antibiotikakuren er helt ferdig er imidlertid mer aktuelt hvis pasienter bruker linezolid peroralt.

Problemstilling

Problemstillingen i denne masteroppgaven er hvorvidt det er kostnadseffektivt fra et samfunnsperspektiv å behandle med linezolid (delvis hjemme) i forhold til vancomycin-infusjon på sykehus ved en invasiv MRSA-infeksjon. Det vurderes også om kostnadsbildet sett bare fra sykehusperspektivet kan påvirke behandlingsvalg. Målsettingen er å bidra til et bedre grunnlag for å foreta disse vurderingene.

Materiale og metode

Basert på litteraturgjennomgang legges det til grunn en antagelse om legemidlenes likeverdighet og at det er grunnlag for en kostnadminimerings-analyse (CMA). En klinisk studie av Li et al. beskriver ressursbruk i forbindelse med behandling av MRSA-infeksjoner med linezolid eller vancomycin. Det er utført en piggyback analyse av denne studien etter retningslinjer utarbeidet av Statens legemiddelverk. Forskjell i kostnad mellom behandlingalternativene er beregnet på grunnlag av ressursforbruket beskrevet i studien til Li supplert med informasjon om ressursforbruk i Norge som beskrevet i MRSA-veilederen og kartlagt på Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN). Det er brukt norske enhetskostnader for beregning av utgiftene.

Resultat

Fra et samfunnsperspektiv er besparelsen per MRSA-infeksjon ved kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner ved bruk av linezolid på 51 256 kr per tilfelle. For andre MRSA-infeksjoner påløper det en ekstra kostnad på 31 132 kr ved bruk av linezolid. Der linezolidbehandling er lønnsomt i et samfunnsperspektiv er det enda mer lønnsomt fra et sykehusperspektiv.

Konklusjon

Linezolid er et kostnadseffektivt alternativ til vancomycin ved behandling av invasiv MRSA-infeksjon når det brukes mot kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner. Linezolid er imidlertid ikke kostnadseffektivt når MRSA-infeksjonen ikke er en komplisert hud- og bløtvevsinfeksjon. Nøyaktig form for infeksjon, faren for utvikling av uheldig resistens og øvrige usikkerhetsmomenter ved analysen bør vurderes før man tar et valg om man skal bruke linezolid eller vancomycin ved MRSA infeksjoner.

1. Introduksjon

Denne mastergradsoppgaven tar for seg helseøkonomiske aspekter ved behandling av invasiv MRSA på sykehus i både et sykehusperspektiv og et samfunnsperspektiv. MRSA er en forkortelse for meticillinresistente *Staphylococcus aureus*, det vil si *S. aureus* som er resistent mot penicillinet meticillin. Forekomsten av MRSA-infeksjoner har vært lav i Norge, men den har økt markant de siste årene.

MRSA-infeksjoner kan behandles med både tabletter og infusjon. Etterhvert som det har kommet nye antibiotika og nye muligheter til å behandle MRSA-infeksjoner er det behov for et grunnlag som kan bidra til vurderinger av hvorvidt bruk av linezolid-tabletter og -infusjoner eller vancomycin-infusjoner kan være en god utnyttelse av samfunnets begrensede ressurser til helse. Linezolid tabletter er svært dyrt i forhold til vancomycin-pulver til injeksjon, men gir muligheten for at pasienten kan bli utskrevet litt tidligere og dermed spare sykehusdøgn. Sykehusdøgn er den desidert største utgiften ved behandling av invasiv MRSA-infeksjon.

Denne mastergradsoppgaven prøver å svare på om kostnadsbesparelsene ved sparte liggedøgn er større eller mindre enn de økte utgiftene til legemiddelkostnader ved invasive MRSA-infeksjoner som behandles med linezolid, i forhold til den vanlige behandlingen med vancomycin. Innholdet i oppgaven er strukturert i tråd med gjeldende norske retningslinjer for gjennomføringen av slike analyser (1).

1.1 Bakgrunn

Gule stafylokokker (*Staphylococcus aureus*) er en gram-positiv bakterie som normalt finnes på huden til mennesker. Bakterien er vanligvis ufarlig og gjør det vanskeligere for andre

farlige bakterier å kolonisere huden. Hos personer med nedsatt immunforsvar kan *S. aureus* være en sykdomsfremkallende bakterie.

Vanligvis er *S. aureus* følsom for penicillin, men resistens kan utvikles. Etterhvert som bruken av antibiotika har blitt mer utbredt, har også utbredelsen av *S. aureus* som er resistent mot antibiotika økt. Vanlig empirisk behandling (2) mot mistenkt *S. aureus* kan gi behandlingssvikt hvis agenset er MRSA.

Forekomsten av MRSA i Norge har vært lav, men øker raskt, fra 63 registrerte tilfeller i 2000 til 348 registrerte tilfeller i 2008 (3). Over halvparten av infeksjonene har smittested Norge, smittested ukjent og utlandet utgjør de resterende infeksjonene.

Det er gjort en stor innsats for å hindre spredning av MRSA. I 2004 gav Folkehelseinstituttet ut en veileder mot spredning av MRSA, veilederen ble revidert og publisert på nytt i september 2008 (4).

1.2 Terapianbefaling

MRSA-infeksjoner kan grovt deles inn i to hovedgrupper; de overfladiske infeksjonene og de invasive. Som oftest behandles pasienten av primærhelsetjenesten ved overfladiske MRSA-infeksjoner uten komplikasjoner. Mer alvorlige invasive infeksjoner behandles av spesialisthelsetjenesten.

I følge ”Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten” (5), brukes penicilliner og makrolider mot overfladiske infeksjoner forårsaket av *S. aureus*, som for eksempel cellulitt. Ved MRSA-infeksjoner anbefales Trimetoprim-sulfametoksazol,

Klindamycin eller Erytromycin. Hvis bakterien er resistent mot disse antibiotikaene anbefales Doksycyklin, Fusidin (ikke monoterapi over 2 uker pga. fare for resistens) eller Linezolid (5).

I følge antibiotikaveilederen ved Universitetssykehuset Nord-Norge (6) bør invasiv MRSA-infeksjon behandles med vancomycin eller linezolid. Drew har gjort en gjennomgang av legemidler mot MRSA-infeksjoner der han nevner linezolid og daptomycin som klare alternativer til vancomycin ved invasiv MRSA-infeksjon (7). For ikke-invasiv MRSA-infeksjon kan aktuelle antibiotikavalg kan være Klindamycin eller Trimetoprim-sulfametoksazol.

1.3 Refusjon / finansiering

Når en person blir lagt inn på sykehus med for eksempel invasiv MRSA-infeksjon dekker sykehuset utgiftene ved oppholdet inkludert medisiner og får sine kostnader refundert etter eget regelverk fra helsedirektoratet (8).

Vancomycin mot annen infeksjon enn i tarmen kan bare tas som infusjon og administreres derfor vanligvis på sykehuset. Sykehuset dekker da kostnadene til legemiddelet. Linezolid kan tas som infusjon eller tabletter. Så lenge behandlingen foregår på sykehuset dekker sykehuset kostnadene til legemidler. Skriver pasienten ut får pasienten vanligvis med seg en resept som sørger for at pasienten får kjøpt legemidlene sine. Vancomycin har refusjon ved en rekke infeksjonstilstander og ved immunsvikt. Linezolid har refusjon ved ”komplikasjoner etter behandling” gjennom blåreseptordningen (9), (10).

Ved MRSA-infeksjoner trer ”Forskrift om allmennfarlige smittsomme sykdommer” inn.

Denne forskriften har MRSA-infeksjoner på sin liste (11), noe som betyr at alle oppdagede

tilfeller rapporteres til MSIS og at blåreseptordningen dekker alle utgifter til legemidler uten at pasienten må betale egenandel. Folketrygden yter også stønad til alle med slike infeksjoner i Norge, selv om vedkommende ikke er medlem i folketrygden (12). Både vancomycin og linezolid har refusjon gjennom blåreseptordningen hvis en pasient blir utskrevet og trenger legemidler mot sin MRSA-infeksjon. Å bli utskrevet før antibiotikakuren er helt ferdig er imidlertid mer aktuelt hvis pasienter bruker linezolid på grunn av den enklere administrasjonsmetoden gjennom tablett.

Fra et overordnet samfunnsperspektiv spiller det ingen rolle hvilken offentlig instans som betaler utgiftene. Med forskjellige finansieringsmåter kan det likevel gis føringer på hvilke behandlingsvalg som tas. Dette gjelder særlig hvis det er betydelige økonomiske insentiver for å velge et alternativ framfor et annet. For å unngå slike vridninger i valg kan man samle all finansiering av visse legemidler hos en pasientgruppe hos én offentlig aktør. Dette er godt illustrert av såkalte H-resepter der de regionale helseforetakene betaler for bl.a. TNF- α hemmere i stedet for at trygdeetaten gjennom blåreseptordningen betaler noen preparater og sykehuset andre preparater innenfor TNF- α hemmerene (13). Ved invasive MRSA-infeksjoner kan imidlertid valget vris mot bruk av linezolid fordi det sparer liggedøgn for sykehuset og fordi folketrygden dekker videre medisinbruk.

2. Problemstilling

Problemstillingen i denne masteroppgaven er hvorvidt det er kostnadseffektivt fra et samfunnsperspektiv å behandle med linezolid (delvis hjemme) i forhold til vancomycin-infusjon på sykehus ved en invasiv MRSA-infeksjon. Det vurderes også om kostnadsbildet sett bare fra sykehusperspektivet kan påvirke behandlingsvalg. Målsettingen er å bidra til et bedre grunnlag for å foreta disse vurderingene.

3. Metoder

Analysen utføres i tråd med retningslinjene utarbeidet av Statens legemiddelverk (1) og er en piggyback-kostnadsanalyse av den kliniske studien av Zhiming Li (14) et al. Meta-analysen av Shorr (15) et al. legges til grunn for antagelsen om legemidlenes likeverdighet. Kostnader for behandling av MRSA-infeksjoner beregnes på grunnlag av ressursforbruket beskrevet i studien til Li supplementert med ressursforbruk for saneringskontroll beskrevet i MRSA-veilederen (4) og ressursforbruk kartlagt på Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN).

Helt konkret betyr dette å skaffe oversikt over sykdommen og behandlingalternativer, plukke ut studier for å få beskrivelse av klinisk effekt og ressursbruk. En passende legemiddeløkonomisk analysemodell velges. Modellen tilpasses datamaterialet og analysen gjennomføres. Beregningene baseres på tilgjengelig klinisk dokumentasjon om behandlingseffekten av vancomycin og linezolid i pasienter med MRSA-infeksjoner og ressursbruken rundt behandlingen.

3.1 *Datainnsamling*

Datainnsamlingen har blitt utført ved litteratursøk i de mest aktuelle databaser, intervju med praktiserende leger og sykepleiere, og korrespondanse med økonomiavdelingen, laboratoriene på UNN og de som jobber med LIS ved sykehusapotekene. For beskrivelse av sykdom og legemidlene som brukes har lærebøker i mikrobiologi, FHI sine nettsider, diverse artikler og SPC blitt brukt. Enhetskostnader er hentet fra norske kilder som Statistisk Sentralbyrå (SSB) og NAV. Disse elementene er nærmere beskrevet i avsnitt 3.1.1 - 3.1.4.

3.1.1 Litteratursøk

Litteratursøk ble utført i databasene Cochrane, Embase og Pubmed fra 09.10.2008 til 06.03.2009. Inklusjonskriterier var at artiklene var bygget på randomiserte, kontrollerte studier og at de omhandler linezolid og vancomycin. Artikler med legemiddeløkonomiske analyser (LØA) som omhandlet linezolid og vancomycin ble også inkludert.

i. Cochrane

Søk på "linezolid vancomycin" gav et treff. Dette treffet var en sammenfattet analyse av 5 studier i Cochranes databaser. Vurdering av innhentet data og funnene blir omtalt i henholdsvis avsnitt 3.2 og 4.3.3.

ii. Embase

"linezolid" AND "vancomycin" gav 595 treff. Treffene ble gjennomgått og de som oppfylte inklusjonskriteriene ble lagret. Vurdering av innhentet data og funnene blir omtalt i henholdsvis avsnitt 3.2, 4.3.1 og 4.3.2.

iii. Pubmed

"linezolid "[Substance Name] AND "Vancomycin"[Mesh] gav 205 treff. Treffene ble gjennomgått og de som oppfylte inklusjonskriteriene ble lagret. Vurdering av innhentet data og funnene blir omtalt i henholdsvis avsnitt 3.2 og 4.3.1, 4.3.2.

"linezolid "[Substance Name] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh] gav 35 treff. Treffene ble gjennomgått og de som oppfylte inklusjonskriteriene ble lagret. Vurdering av innhentet data og funnene blir omtalt i henholdsvis avsnitt 3.2 og 4.3.4.

Artikler som ble referert til i de utvalgte artiklene ble også gjennomgått.

3.1.2 Selve sykdommen

Mims et al. med "Medical microbiology" har vært et oppslagsverk. Søk på Pubmed med frasen "Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus"[Mesh] i kombinasjon med andre søkeord har også blitt brukt. For epidemiologi har FHI sine nettsider vært et utgangspunkt, inkludert videre linker til blant annet rapporter fra utlandet.

3.1.3 Ressursbruk ved MRSA-infeksjon

Ressursbruk ble kartlagt ved å intervju lege Khaled Ruhani på Infeksjonsseksjonen og sykepleier Merete Lorentzen på Medisinsk Klinikk ved UNN. Spørreskjema ble sendt ut på forhånd slik at de kunne forberede seg. Selve intervjuet artet seg som en samtale der man diskuterte rundt spørsmålene fra spørreskjemaet. Da det enkelte intervjuet var ferdig ble et sammendrag skrevet og sendt til godkjenning hos intervjuobjektet. Sammendrag av intervjuene er presentert i appendiks (Vedlegg 6).

3.1.4 Enhetskostnader

Det brukes norske enhetskostnader. Enhetskostnadene til legemidlene er hentet fra "Pris og refusjonsoversikten til Legemiddelverket (oppdatert 1.4.09)". LIS-rabatten er beregnet som rabatt av maksimal AIP (16). Modellen til legemiddelverket for å beregne AUP fra AIP ble brukt for å beregne ny AUP fra rabatterte AIP (17).

Kostnadene for et sykehusdøgn er beregnet ved hjelp av infeksjonsmedisinsk seksjon på UNN sine kostnader per opphold for "277 - Infeksjoner i hud og underhud > 17 år m/bk" og gjennomsnittlig liggetid på disse samme personene, slik at man får gjennomsnittlig kostnad per dag. Denne koden ble valgt fordi dette var den koden som passet best til den største sub-

gruppen (cSSTi, 230 av 460) i den kliniske studien (14) som analysen bygger på. Tallene er hentet fra systemet Nimes Vis (Nirvaco Medisinske Systemer VirksomhetsInformasjonsSystem) på UNN (18). Disse tallene inkluderer alle kostnader unntagen avskrivninger på bygg og utstyr (19).

Vanlig innsatsstyrt finansiering (ISF) av sykehus er grovt sett delt inn i grunnbevilgning og betaling for produksjon av tjenester. Litt forenklet kan en si at ISF-refusjonen utgjør 40 prosent av gjennomsnittskostnadene i hele landet, mens basisbevilgningen utgjør 60 prosent. For å beregne DRG-refusjonen til sykehuset ganger man DRG-vekten med 0,4. DRG-vekten skal reflektere hva det koster å produsere den enkelte helsetjenesten for sykehuset, det ganges med 0,4 fordi sykehusene allerede har fått 0,6 som basisbevilgning. Kostnad for kontroll av sanering er satt til verdien av full DRG-vekt av poliklinisk ”Behandling av infeksjons- og parasittsykdommer uten signifikant prosedyre, 9180” (8). Det anses altså at DRG-vekten til 9180 fullt ut reflekterer hva det koster å produsere denne tjenesten.

Gjennomsnittlig bruttolønn for vanlig arbeidstaker og gjennomsnittlig bruttolønn for sykepleier og bioingeniør er hentet fra Statistisk Sentralbyrå (20). Lønnsberegningene ble omgjort til å inkludere skatt og arbeidsgiveravgift, som omtalt i Roar Gjelsviks prinsippnotat (21).

Enhetskostnaden for serumkonsentrasjonsmåling av vancomycin er sammensatt av utstyrskostnad på 18,25kr (22). I tillegg kommer arbeidet med å kjøre analysen. På bakgrunn av samtale med bioingeniør som kjører disse analysene på UNN (pers. komm.), ble tidsbruken anslått til 2 timer.

3.2 Vurdere innhentet data

Som omtalt i avsnitt 3.1.1 var det mange artikler som var tilgjengelige ved søk. De kliniske studiene som ble omtalt var ofte små og konkluderte med at linezolid ikke hadde dårligere effekt enn vancomycin. Noen viste at linezolid hadde bedre effekt ved kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner. Svært få av disse kliniske studiene hadde detaljert oversikt over ressursbruk slik at de egnest seg for en piggyback-analyse. En meta-analyse i cochrane ble funnet og den viste at linezolid ikke hadde dårligere effekt enn vancomycin mot bakteriemi.

3.3 Utvikle legemiddeløkonomisk analyse

Det finnes fem hovedmetoder for å analysere legemiddeløkonomi med tanke på kostnad-effekt. Cost-effectiveness, cost-utility, cost-value, cost benefit og cost-minimization (1).

Cost-minimization brukes for å vurdere ulike tiltak som gir samme resultat. Det er sjelden at ulike tiltak har samme resultat både når det gjelder effekt og bivirkninger. Cost-effectiveness brukes når pasientnyttan kan angis i naturlige enheter som for eksempel vunne leveår eller unngåtte dødsfall. Cost-utility kan brukes når pasientnyttan kan måles i form av at vunne leveår og bedret funksjon/livskvalitet måles med en felles måleenhet – det såkalte kvalitetsjusterte leveår (QALY på engelsk). Cost-value kan brukes når pasientnyttan kan måles i form av vunne leveår, og bedret funksjon/livskvalitet gis vekt bl.a. ut fra samfunnets ønske om å prioritere etter alvorlighetsgrad. Cost-benefit også måler resultater i kroner. Vanligvis ser en da på resultater i form av produksjonsgevinster og unngåtte seinere behandlingkostnader. En kan i tillegg prøve å anslå pasientnyttan av helseforbedringer ved å måle folks betalingsvilje for slike forbedringer (1).

Hvilken av disse metodene som skulle brukes i analysen ble vurdert sett i lys av tilgjengelige data (jfr. avsnitt 4.4.1).

4. Funn

4.1 *Beskrivelse av sykdom og behandlingsalternativer*

S. aureus er en opportunistisk patogen gram-positiv kokk (23). Den er primært aerob, og hører til normalfloraen på hud og slimhinner hos mennesker. Infeksjoner med *S. aureus* spres vanligvis ved kontaktsmitte fra person til person. *S. aureus* kan også smitte via luft ved avstøtte hudceller. 20-30 % av befolkningen er permanente bærere av *S. aureus* i nesen eller på hud (særlig ved perineum) (24). Sykdommer *S. aureus* kan forårsake er for eksempel sårinfeksjoner, bylledannelse eller blodforgiftning (25).

MRSA-infeksjon defineres som infeksjon av *S. aureus* som er resistent mot meticillin, et beta-laktamase resistent penicillin (23). Nå til dags brukes ofte betegnelsen MRSA om *S. aureus* som er resistent mot alle β -laktamantibiotika, altså penicilliner, kefalosporiner, monobaktamer og karbapenemer (26).

Meticillin ble introdusert i 1959 og allerede i 1961 klarte man å isolere *S. aureus* som var resistent mot meticillin (27). På 1960-tallet var det en pandemi av penicillinresistente *S. aureus* som rammet føde-, barsel- og kirurgiske avdelinger i sykehus verden over. (24). Siden den gang har MRSA-infeksjoner vært et utbredt problem i verden og et mer begrenset problem i Norden og Nederland (28).

Forekomsten av MRSA-infeksjoner i Norge har hittil vært lav, men den har økt markant de siste årene. I tidsperioden 1999-2001 var det 271 registrerte tilfeller av MRSA-infeksjon i Norge. Dette steg til 1027 registrerte tilfeller i tidsperioden 2006-2008 (3). Sett i forhold til befolkningen er det fortsatt svært få som får en MRSA-infeksjon. Det ble registrert 348

tilfeller av MRSA-infeksjon i 2008 i Norge (3), dette tilsvarer en insidens på under 2 per 100.000 innbyggere. Denne samlede insidensen for all MRSA-infeksjon er fortsatt beskjeden sammenlignet med andre land som USA, der insidensen er 20 per 100.000 innbyggere eller høyere bare for *invasiv* MRSA-infeksjon (29).

MRSA forårsaker sykdom på to hovedmåter: Overflateassosierte faktorer og sekresjon av ekstracellulære proteiner, toksiner (23). De overflateassosierte faktorer som for eksempel mucopeptid og polysakkaridkapsler beskytter cellen mot fagocytose (30). Sekresjonen av toksiner fra bakteriecellen, som for eksempel TSST-1 fører bl.a. til at cytokiner frigjøres og skader celler hos verten (31).

Det er ikke alltid at små, overfladiske infeksjoner med *S. aureus* trenger behandling. Men når *S. aureus* forårsaker infeksjon som trenger antibiotikabehandling og bakterien er følsom for Meticillin (MSSA) brukes vanligvis penicilliner eller makrolider (5). Er en overfladisk infeksjon forårsaket av *S. aureus* som er resistent mot Meticillin (MRSA) brukes vanligvis Trimetoprim-sulfametoksazol, Klindamycin eller Erytromycin. Hvis bakterien er resistent mot disse antibiotikaene også anbefales Doksycylin, Fusidin (ikke monoterapi over 2 uker pga. fare for resistens) eller Linezolid (5).

Invasiv MRSA-infeksjon defineres ved å se på hvor kilden til MRSA-kulturen som dyrkes ble tatt (32). Er kilden for eksempel fra blod, cerebrospinalvæske, hjerteposen, lungehinnen, bukhinnen, leddvæske, ben, organer defineres MRSA-infeksjonen som invasiv. Ikke-invasiv MRSA-infeksjon har kilder fra for eksempel: kateteråpninger, urin, åndedretts-trakten og overfladiske sår (32). Komplisert hud- og bløtvevssinfeksjoner (infeksjon også i bindevevet)

kan være invasiv-MRSA. Invasiv MRSA-infeksjon er en betydelig mer alvorlig infeksjon enn ikke-invasiv MRSA-infeksjon på grunn av at infeksjonen er spredt til mer følsomme organer.

Invasiv MRSA-infeksjon behandles med vancomycin eller linezolid (6), (7). Både vancomycin og linezolid har problemer knyttet til seg. Ved behandling med vancomycin bør man ta hensyn til i overvåkingen risikoen for nefrotoksisitet og ototoksisitet (33), (34). Når man behandler langvarig med linezolid bør man ta hensyn til i overvåkingen risikoen for benmargsdepresjon/suppresjon (33), (34). Pasienter som har en mistenkt eller påvist MRSA-infeksjon og behandles på sykehus isoleres. I følge MRSA-veilederen (4) anbefales det å sørge for kontaktsmitteisolering på enerom i tillegg til bruk av kirurgisk munnbind. Når antibiotikakuren er ferdig saneres pasienten, og pasienten går til kontroll av sanering flere ganger (4).

4.2 Beskrivelse av legemidlene og bruksområde

Som tidligere beskrevet er linezolid og vancomycin ansett for å være de mest aktuelle og relevante legemidlene mot invasive MRSA-infeksjoner.

4.2.1 Linezolid

Linezolid er oxazolidinon som binder seg til en subenhet i ribosomalt RNA og hindrer bakterien i å danne proteiner (23). Linezolid har omtrent 100 % biotilgjengelighet (35) og kan administreres både som infusjon og som tablett. Man begynner vanligvis behandling med infusjoner og kan bytte over til tablett når man ønsker dette. Linezolid er et bakteriostatisk middel og har blant annet bivirkninger som beinmargssuppresjon (33), (36) som gjør

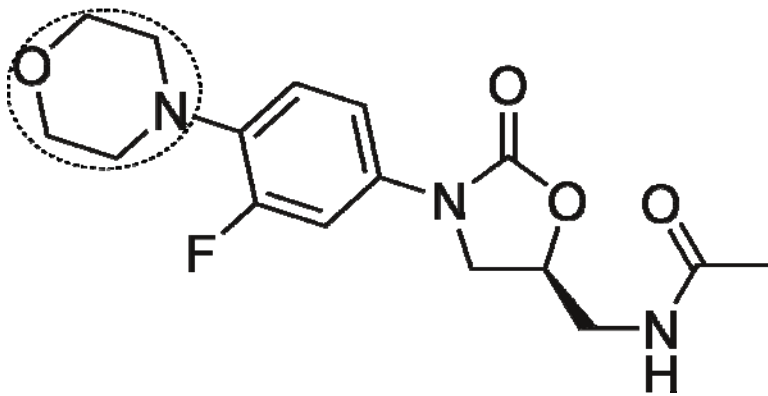
langtidsbehandling mer problematisk (34). Linezolid er et alternativ til vancomycin for å behandle MRSA.

4.2.1.1 ATC-gruppe

Linezolid (Zyvoxid®, Pfizer)

Antibiotikum, Oxazolidinon, ATC-kode J01X X08

Tilgjengelig som 2 mg/ml i infusjonssett og 600 mg tabletter.



Figur 1. Linezolid med stiplet linje rundt morfolinringen.

4.2.1.2 Indikasjon

Linezolid er indisert for behandling av nosokomial pneumoni og pneumoni oppstått utenfor sykehus, når en vet eller mistenker at de er forårsaket av grampositive bakterier følsomme for linezolid (9). Videre er linezolid indisert for behandling av kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner, men bare når det er påvist ved mikrobiologiske tester at infeksjonen er forårsaket av følsomme grampositive bakterier (33). I tillegg er linezolid et alternativ ved invasiv MRSA-infeksjon (6).

4.2.1.3 Farmakologi

Linezolid hemmer bakteriell proteinsyntese selektivt ved å bindes spesifikt til det bakterielle ribosom (23S på 50S-subenheten) og hindre dannelse av et funksjonelt 70S initieringskompleks, som er en essensiell komponent i translasjonsprosessen (33).

Linezolid absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrasjon. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås innen 2 timer etter dosering. Den absolutte biotilgjengeligheten for linezolid er fullstendig (omtrent 100 %). Absorpsjonen påvirkes ikke betydelig av mat, og absorpsjonen fra den orale suspensjonen er lik den som oppnås med filmdrasjerte tabletter (33).

Distribusjonsvolum ved steady state er gjennomsnittlig omtrent 40 – 50 liter hos friske frivillige og er tilnærmet lik totalt væskevolum i kroppen. Plasmaproteinbinding er omtrent 31 % og er ikke konsentrasjonsavhengig (33).

Linezolid metaboliseres primært ved oksidasjon av morfolinringen (merket av med stiplede linje i figur 1), noe som hovedsakelig resulterer i dannelse av to inaktive åpenringede karboksylsyre-derivater; aminoethoxyacetic acid metabolitt (PNU-142300) og hydroksyetyl glysin metabolitt (PNU-142586) (33).

Hos pasienter med normal nyrefunksjon eller mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, utskilles linezolid under steady state-forhold hovedsakelig i urinen som henholdsvis PNU-142586 (40 %), modersubstans (30 %) og PNU-142300 (10 %). Nesten ikke noe modersubstans gjenfinnes i faeces. Eliminerings-halveringstiden for linezolid er i gjennomsnitt 5 – 7 timer.

Ikke-renal clearance utgjør omtrent 65 % av den totale clearance av linezolid. Et lite avvik fra linearitet er sett ved økende doser linezolid (33).

Mulige interaksjoner: (37)

Linezolid gir risiko for økt antikoagulasjonseffekt med økt INR pga. nedsatt produksjon av vitamin K fra tarmbakterier. Linezolid gir også risiko for nedsatt antikonsepsjonseffekt pga av effekter på tarmfloraen og eventuelt også diare. Det er risiko for blodtrykksstigning sammen Phenylpropanolamin (20-30 mmHg). Det er registrert kasuistikker med økt risiko for serotonergt syndrom sammen med selektive serotonin reopptak hemmere.

Dosering: (9)

Vanlig dosering er 600 mg to ganger daglig enten som tablett eller intravenøst. Maksimal anbefalt behandlingsvarighet er 28 dager. Tablettene kan tas til eller utenom måltid.

4.2.2 Vancomycin

Vancomycin er et glukopeptid som binder seg til subenheter hos en bakteriecellevegg som vokser og hindrer denne subenheten i å inkorporeres i den voksende bakteriecelleveggen.

Selve molekylet vancomycin er veldig stort og kan ikke tas opp gjennom tarmen. Skal dette antibiotikumet ha systemisk effekt, må det injiseres (23). Vancomycin er et baktericid middel og har blant annet bivirkninger som nefrotoksisitet og ototoksisitet (33), (36). Vancomycin er et alternativ til linezolid for å behandle MRSA.

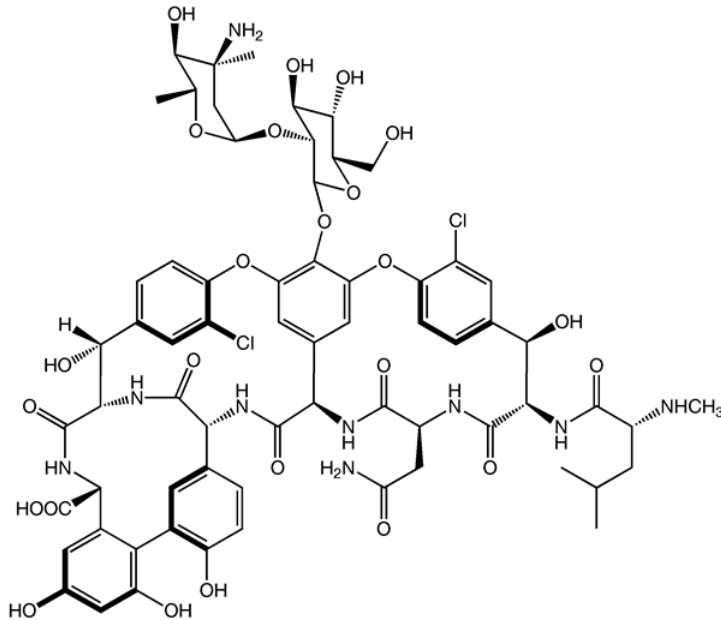
4.2.2.1 ATC-gruppe

Vancomycin (Hospira)

Antibiotikum, Glykopeptidantibakterielle midler, ATC-kode J01X A01

Tilgjengelig som pulver til infusjon på 500 mg og 1 g. Tabletter på 125 mg for

lokalbehandling i mage-tarm systemet.



Figur 2. Vancomycin

4.2.2.2 Indikasjon

Vancomycin er indisert ved alvorlige infeksjoner forårsaket av følsomme stafylokokker (inkl. meticillinresistente), eller andre alvorlige infeksjoner forårsaket av vancomycinfølsomme bakterier der resistens mot andre antibiotika, terapivikt eller penicillinallergi foreligger (33).

4.2.2.3 Farmakologi

Vancomycin utøver sin effekt bl.a. gjennom hemming av bakterienes celleveggsyntese på et tidligere stadium enn betalaktamantibiotika. Vancomycin har først og fremst effekt mot grampositive bakterier som stafylokokker, streptokokker, inklusive enterokokker og pneumokokker, samt clostridium. Gramnegative bakterier er resistente (33).

Etter intravenøs infusjon av 1 g vancomycin i løpet av 60 minutter oppnås en maksimal plasmakonsentrasjon på 60-65 mg/l ved avsluttet infusjon, 25-35 mg/l etter 2 timer og ca. 8 mg/l etter 11 timer (33).

Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 60 l/1,73 m² kroppsoverflate. Vancomycin passerer i liten grad over i cerebrospinalvæsken ved intakte hjernehirner. Plasmaproteinbindingsgrad er ca. 55 % (33).

Biologisk halveringstid i eliminasjonsfasen er 4-6 timer ved normal nyrefunksjon og øker ved nedsatt nyrefunksjon. Vancomycin metaboliseres ikke, men utskilles hovedsakelig renalt gjennom glomerulær filtrasjon. Ved normal nyrefunksjon utskilles 70-80 % av den gitte dose uforandret i løpet av 24 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon forlenges utskillelsestiden (33).

Mulige interaksjoner:

Siden vancomycin har risiko for nefrotoksisitet og ototoksisitet må man vurdere andre legemidler som også har risiko for dette nøye.

Tatt oralt mot infeksjoner i tarm vil det være risiko med warfarin og med antikonsepsjoneffekten slik som med linezolid.

Dosering:

Vanlig dosering er 500 mg hver 6. time for voksne.

4.3 Beskrivelse av studiene lagt til grunn i analysen

Det ble funnet mange studier i litteratursøket, men de studiene som er omtalt herunder i avsnitt 4.3 er lagt til grunn i analysen. Det er omtalt en studie om biotilgjengeligheten av linezolid, grunnlaget for at linezolid kan tas oralt uten dosejusteringer pga. endret administrasjonsmåte. 5 kliniske studier som sammenligner linezolid og vancomycin, grunnlaget for effektmålene, er også omtalt. Disse fem studiene ble valgt fordi de alle var prospektive, randomiserte, ble utført på flere steder og hadde en mangfoldig studiepopulasjon. Studiene hadde alle fellestrekk i behandlingsregime, 600 mg linezolid eller 1 g vancomycin hver tolvte time i tillegg til annen medikasjon. Weigelt (38) et al. sin studie på operasjonssår ble funnet som for smal, og Kohno (39) et al. sin studie foregikk bare i Japan, noe som kan redusere generaliserbarheten til Norge. Det er omtalt en meta-analyse av 5 kliniske studier som sammenligner linezolid og vancomycin mot bakteriemi, 4 av disse studiene er blant de 5 omtalte kliniske studier. I tillegg omtales en legemiddeløkonomisk analyse som omtaler linezolid og vancomycin.

4.3.1 Studie om biotilgjengeligheten av linezolid i oral formulering mot intravenøs formulering

En artikkel som omhandler en studie av Welshman (35) et al. sammenligner AUC som mål for biotilgjengelighet av linezolid tablett (sammen med og uten fettrik mat) med intravenøs linezolid. Studien viser at det ikke er statistisk signifikant forskjell av absolutt biotilgjengelighet mellom oral og intravenøs administrering. Intravenøs administrering gir en høyre makskonsentrasjon av linezolid i forhold til oral administrering. Fettrik mat vil senke makskonsentrasjon av linezolid i forhold til faste. Arealet under kurven, som mål for biotilgjengelighet, er ikke forskjellig uansett administrasjonsmåte.

4.3.2 Kliniske studier som sammenligner linezolid og vancomycin

Det er funnet fem kliniske studier som er lagt til grunn i analysen. Studien omtalt rett under av Li (14) et al. ble det hentet ressursbruk fra. De andre fire studiene, sammen med meta-analysen av Shorr (15) et al. ble brukt som grunnlag for antagelsen om like helseeffekter mellom linezolid og vancomycin.

En artikkel som omhandler en randomisert, kontrollert studie av Zhiming Li (14) et al. studerer 460 pasienter som er smittet med en MRSA-infeksjon, og sammenligner behandling på sykehus med enten vancomycin eller linezolid over 56 dager. Studien beskriver hvordan pasienter kan bli skrevet raskere ut av sykehuset for å fortsette med peroral linezolid-behandling utenfor sykehus hvis de begynte med intravenøs linezolidbehandling. Studien viser at linezolid øker sjansen for å kunne bli utskrevet første uken på sykehus. For subgrupper som de med komplisert infeksjon i hud og bløtvev er det statistisk signifikant kortere opphold på sykehus. Nærmere beskrivelse følger i avsnitt 4.4.2

En artikkel som omhandler en randomisert, dobbel-blind, kontrollert studie utført av Rubinstein (40) et al. undersøker 396 pasienter som innen 48 timer på sykehus eller andre behandlingsinstitusjoner for kronikere utvikler kliniske symptomer på lungebetennelse. Pasientene får linezolid og aztreonam eller vancomycin og aztreonam. Studien viser i løpet av 28 at utrydningsraten av MRSA og pasientsikkerhetsmessige vurderinger ikke er forskjellig mellom linezolid-gruppen og vancomycin-gruppen.

En artikkel som omhandler en randomisert, dobbel-blind studie utført av Wunderink (41) et al. undersøker 623 pasienter som innen 48 timer på sykehus utvikler kliniske symptomer på

lungebetennelse. Pasientene får linezolid og aztreonam eller vancomycin og aztreonam.

Studien viser at i løpet av 21 dager er ikke den kliniske helbredelsesraten forskjellig mellom linezolid-gruppen og vancomycin-gruppen. Det var heller ingen signifikant forskjell i antall rapporterte bivirkninger mellom gruppene.

En artikkel som omhandler en randomisert, åpenetikett, komparator-kontrollert studie, av Weigelt (42) et al., undersøker 1180 pasienter som har fått en komplisert infeksjon i hud og bløtvev med mistenkt eller bevist MRSA. Pasientene fikk linezolid eller vancomycin, og behandlingen varte i maksimalt 21 dager for hver pasient. Linezolid-gruppen har signifikant høyere grad av helbredelse enn vancomycin-gruppen. 124 av 140 (88,6 %) linezolidpasienter ble helbredet mot 97 av 145 (66,9 %) vancomycinpasienter.

En artikkel som omhandler en randomisert, åpenetikett studie, av Stevens (43) et al., undersøker 460 pasienter som har fått en mistenkt eller bevist MRSA-infeksjon. Pasientene får linezolid eller vancomycin i inntil 28 dager. Studien viser at den kliniske helbredelsesraten er lik mellom linezolid-gruppen og vancomycin-gruppen. Raten av rapporterte bivirkninger var også lik mellom gruppene.

4.3.3 Meta-analyse som sammenligner klinisk effekt av linezolid og vancomycin

En artikkel som sammenligner klinisk effekt av linezolid og vancomycin, av Shorr et al., beskriver en meta-analyse av fem randomiserte studier og sammenligner linezolid- og vancomycin-behandling mot *S. aureus* bakteriemi (15). Fire av disse studiene er omtalt i 4.3.2, den siste er ikke publisert som artikkel. Tilsammen var det 144 personer som hadde

bakteriemi og fikk behandling i inntil 28 dager, og 99 av dem ble definert som klinisk vurderbare. Av dem ble 28 av de 51 som ble behandlet med linezolid kurert, dette tilsvarer 55 %. 25 av de 48 som ble behandlet med vancomycin ble kurert, dette tilsvarer 52 %. Linezolid var funnet å være ikke underlegen vancomycin. Analysen baserer seg på et lite utvalg med få individer, og har dermed ikke optimal statistisk styrke. Det er uenighet om hva som er ideell dosering av vancomycin, dermed varierte også vancomycindoseringen mellom studiene. Oppfølging med blodprøver var ikke lik i alle studiene.

4.3.4 Legemiddeløkonomiske studier som omtaler linezolid og vancomycin

En artikkel som omhandler en studie utført av Bounthavong (44) et al. undersøker i en CEA, ved hjelp av en modell med 4 armer, hva som er mest kostnadseffektivt av vancomycin og linezolid mot komplisert infeksjon i hud og bløtvev med MRSA. Det er brukt amerikanske enhetskostnader og ressursbruk fra 4 kliniske studier (42), (38), (43), (39) og effektmålet var helbredelse. Det ble modellert 4 scenarier: Vancomycin hele sykdomsforløpet på sykehus; linezolid hele sykdomsforløpet med mulighet for oral administrasjon hjemme; vancomycin på sykehuset med bytte til linezolid hjemme; og vancomycin på sykehuset etterfulgt av vancomycin hjemme ved hjelp av hjemmesykepleie. Førstnevnte regime hadde høyest kostnader, etterfulgt av de andre regimene med kostnader i synkende rekkefølge.

4.4 Beskrivelse av den legemiddeløkonomiske analysen

4.4.1 Valg av analysemetode og modell

Cost-effectiveness-analyser kan brukes når det er forskjeller i klinisk effekt og i kostnader tilknyttet alternativene. Hvis man for eksempel ikke kan måle forskjell i klinisk effekt blir det vanskelig å kjøre en cost-effectiveness-analyse.

Som oftest er infeksjon noe man har, og som går over etter behandling. Med mindre man får senskader av infeksjonen eller behandlingen er bruk av cost-utility-analyser ikke så veldig meningsfylt fordi livskvaliteten er den samme uansett hvilket legemiddel som har kurert infeksjonen.

Cost-value og cost-benefit krever at man har et bredere perspektiv og setter konkret verdi på alle effekter. Dette kan være vanskelig å gjøre i en begrenset analyse. Hvis man bruker ”human capital”-tilnærmelsen, vil eldre sånn som når man regner indirekte kostnader bli diskriminert. En infeksjon der halvparten som rammes er over 65 år med påfølgende helbredelse er ikke en optimal kandidat for disse analysene.

Rubinstein et al. (40) og Wunderink et al. (41) har begge studert linezolid og vancomycin-behandling mot lungebetennelse og funnet ut at linezolid er sammenlignbar med vancomycin. Artikkelen til Zhiming Li et al. (14) viser ingen signifikant forskjell mellom de som behandles med linezolid og vancomycin mot kjente eller mistenkte MRSA-infeksjoner. Meta-analysen til Shorr et al. (15) viser at linezolid ikke er dårligere enn vancomycin til å behandle sekundær *S. aureus*-bakteriemi. Denne gjennomgangen av tilgjengelige studier i litteraturen støttet opp om en hovedhypotese om at de kliniske effektene er like, selv om Weigelt (42) et al. og andre har funnet subgrupper der linezolid har høyere helbredelsesgrad enn vancomycin.

Ressursbruken tar utgangspunkt i en randomisert, kontrollert studie av Zhiming Li (14) et al. som sammenlignet linezolid og vancomycin hos pasienter som er smittet med en MRSA-infeksjon. Studien beskriver hvordan pasienter kan bli skrevet raskere ut av sykehuset for å fortsette med peroral linezolid behandling utenfor sykehus hvis de begynte med intravenøs linezolid-behandling. Denne studien ble valgt fordi den er en relativt stor studie og fordi ressursbruken er godt beskrevet her. Ressursbruken er supplementert med informasjon fra intervjuer om klinisk praksis i Norge.

I Cost-minimization-analysen ser man på forskjellen i kostnader i linezolidgruppen og kostnader i vancomycingruppen.

4.4.2 Beskrivelse av den kliniske studien analysen bygger på

4.4.2.1 Studiedesign

Zhiming Li (14) et al. har gjort en studie som er åpen og randomisert, gjennomført på flere steder i flere land, og med en studietid på opptil 56 dager. Pasienter ble randomisert til å bruke enten 600 mg linezolid intravenøst hver tolvte time og deretter på initiativ fra legen bytte til 600 mg peroralt hver tolvte time, eller 1g vancomycin intravenøst hver tolvte time.

Protokollen sier tydelig at pasienter kan bli skrevet ut av sykehuset både med peroral linezolid eller intravenøs vancomycin hvis det er på plass et mottaksapparat for pasienten. Studien er åpenetikett og dette begrunnes med at det ikke finnes peroralt antibiotikum av vancomycin som er virksom mot de MRSA-infeksjonene som studeres.

4.4.2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Pasienter ble inkludert hvis de hadde kjent eller mistenkt stafylokokkinfeksjon, eller symptomer på aktiv infeksjon; lungebetennelse, komplisert infeksjon i hud og bløtvev, urinveisinfeksjon, eller bakteremi. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde infiserte hjelpemidler/fremmedlegemer som ikke kunne fjernes, svulst i binyremargen (feokromocytom), karsinoid syndrom, ubehandlet hypertyreose, ikke kontrollert hypertensjon, for få hvite blodlegemer, kjent leversykdom eller hypersensitivitet til noen av de studerte legemidlene. Pasienter ble også ekskludert hvis de hadde fått potensielt effektiv antibiotisk behandling i mer enn 24 timer.

4.4.2.3 Statistisk analysering

Forfatterne har analysert populasjonen i en overordnet gruppe der alle er med. De har også gjennomført subgruppeanalyser på dem som har komplisert infeksjon i hud og bløtvev, og på resten av studiepopulasjonen. Alle gruppene har blitt analysert både som "intention-to-treat" og "clinically evaluable sample" (klinisk vurderbart utvalg). "Clinically evaluable sample" betyr her at pasientene ikke hadde fått annen antibiotikabehandling for infeksjonen de siste 7 dager og tok mer enn 80 % av foreskrevet studie-antibiotika. Rundt halvparten ble funnet å være "clinically evaluable". Antall dager på sykehus og antall dager med antibiotikabehandling ble definert som henholdsvis primærendepunkt og sekunderendepunkt. Forskjeller mellom gruppene ble testet med kjikvadrat. Det er også tatt kjikvadrattest for å se om det var forskjeller mellom gruppene i studiepopulasjonen når det gjelder alder, rase, kjønn, geografisk region, hovedinfeksjonssted, om patogenet er isolert, og medisinske tilstander. P-verdiene ble oppgitt på testene. Wilcoxon's statistiske test ble brukt for å teste for forskjell i antall liggedøgn på sykehus.

4.4.2.4 Resultater fra den kliniske studien

Studiepopulasjonen var på 460 pasienter med rundt 60 % menn og 40 % kvinner fra 13 år og oppover, på 40 kg og oppover med kjent eller mistenkt stafylokokk-infeksjon, med symptomer på aktiv infeksjon; lungebetennelse, komplisert infeksjon i hud og bløtvev, urinveisinfeksjon, eller bakteremi. Rundt 45 % av pasientene er fra Nord-Amerika, rundt 25 % av pasientene er fra Latin-Amerika og rundt 25 % av pasientene er fra Europa. Gjennomsnittsalderen var 63.9 for linezolidgruppen og 59.8 for vancomycingruppen. Se for øvrig også tabell 1.

Tabell 1. Baseline karakteristika for populasjonen i Li et al. sin studie.

Variabel	Linezolid-gruppen (n=240)		Vancomycin-gruppen (n=220)		p-verdi ^a
	Antall	% ^b	Antall	% ^b	
Alder					0,001
15-44	32	13,3	59	26,8	
45-64	78	32,5	52	23,6	
≥ 65	130	54,2	109	49,5	
Rase					0,16
Hvite	195	81,3	168	76,4	
Svarte	18	7,5	30	13,6	
Asiatisk eller Oseanisk	4	1,7	5	2,3	
Andre	23	9,6	17	7,7	
Kjønn					0,99
Menn	143	59,6	131	59,5	
Kvinner	97	40,4	89	40,5	
Geografisk region					0,92
Nord-Amerika	113	47,1	98	44,5	
Latin-Amerika	55	22,9	51	23,2	
Europa	68	28,3	66	30,0	
Andre	4	1,7	5	2,3	
Primærinfeksjon					
Komplisert hud- og bløtvevs-infeksjon	122	50,8	108	49,1	0,71
Pneumoni	50	20,8	49	22,3	0,71
Bakteremi av ukjent årsak	26	10,8	24	10,9	0,98
Urinveisinfeksjon	12	5,0	15	6,8	0,41
Andre infeksjoner ^c	30	12,5	24	10,9	0,60
Bakteremi bekreftet av blodprøve	14	18,8	40	18,2	0,88
Behandling startet ved					0,02
Kirurgisk enhet	175	72,9	175	79,5	
Nedtrappings enhet	15	6,3	3	1,4	
Intensiv overvåknings enhet	50	20,8	42	19,1	
Patogen isolert ved baseline					1,00
MRSA	117	48,8	107	48,6	
Andre staphylococci ^d	40	16,7	37	16,8	
Ukjent	83	34,5	76	34,6	
Antallet tidligere medisinske tilstander					0,05
0-2	78	32,5	67	30,5	
3-6	82	34,2	98	44,6	
≥ 7	79	32,9	57	25,9	
Gjennomsnitt ± SD	4.8 ± 3.4		4.4 ± 3.1		0,17
Antallet nåværende medisinske tilstander					0,21
0-2	68	28,3	63	28,6	
3-6	93	38,8	100	45,5	
≥ 7	79	32,9	57	25,9	
Gjennomsnitt ± SD	4.9 ± 3.1		4.6 ± 2.9		0,35

A Sannsynligheten er basert på en enveis ANOVA for alder og vekt og en kjiqvadrattest for rase, kjønn og region.

B Prosentene er basert på antallet pasienter som rapporterer, og utgjør ikke nødvendigvis 100 % på grunn av avrunding.

C De kliniske syndromene i gruppen "Andre infeksjoner" var kateter-assosierte infeksjoner (25 pasienter), infeksjon i buk eller bekken (12), laryngotrakeal bronkitt (4), mediastinit (3), infisert utstyr (2), og (1 pasient hver) bakteremi etter parotitt, empyem, perifer ansamling fra en lumbal fistel, bukhinnebetennelse, bihulebetennelse, subgalealt empyem og høyresidig hjertehinnebetennelse. Disse kliniske syndromene var like i begge behandlingsgruppene.

D Inkludert methicillin-sensitive *S. aureus* og *S. auricularis*, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, *S. hominis*, og *S. xylosum*.

Det er liten forskjell i kjennetegn og forhistorie mellom linezolid- og vancomycin-gruppene. Vancomyningruppen hadde litt lavere gjennomsnittsalder; rundt 60 år mot linezolid sin 64 år. Dette er på grunn av at vancomyningruppen har flere personer under 44 år i forhold til linezolidgruppen. Vancomyningruppen hadde også litt færre tidligere medisinske forhold, vancomycin 4.4 mot linezolid: 4.8. Dette kan skyldes alders sammensetningen. Ellers var gruppene like. Begge disse forskjellene kan favorisere vancomycin på en slik måte at pasientene har lavere risiko for død.

Studien viser at bruk av linezolid øker sjansen for å kunne bli utskrevet første uken på sykehus (31 % utskrevet 1 uke mot 12 % for vancomycin). Gjennomsnittlig sykehusopphold er 20,0 dager for linezolidgruppen og 21,3 for vancomyningruppen, $p = 0,08$.

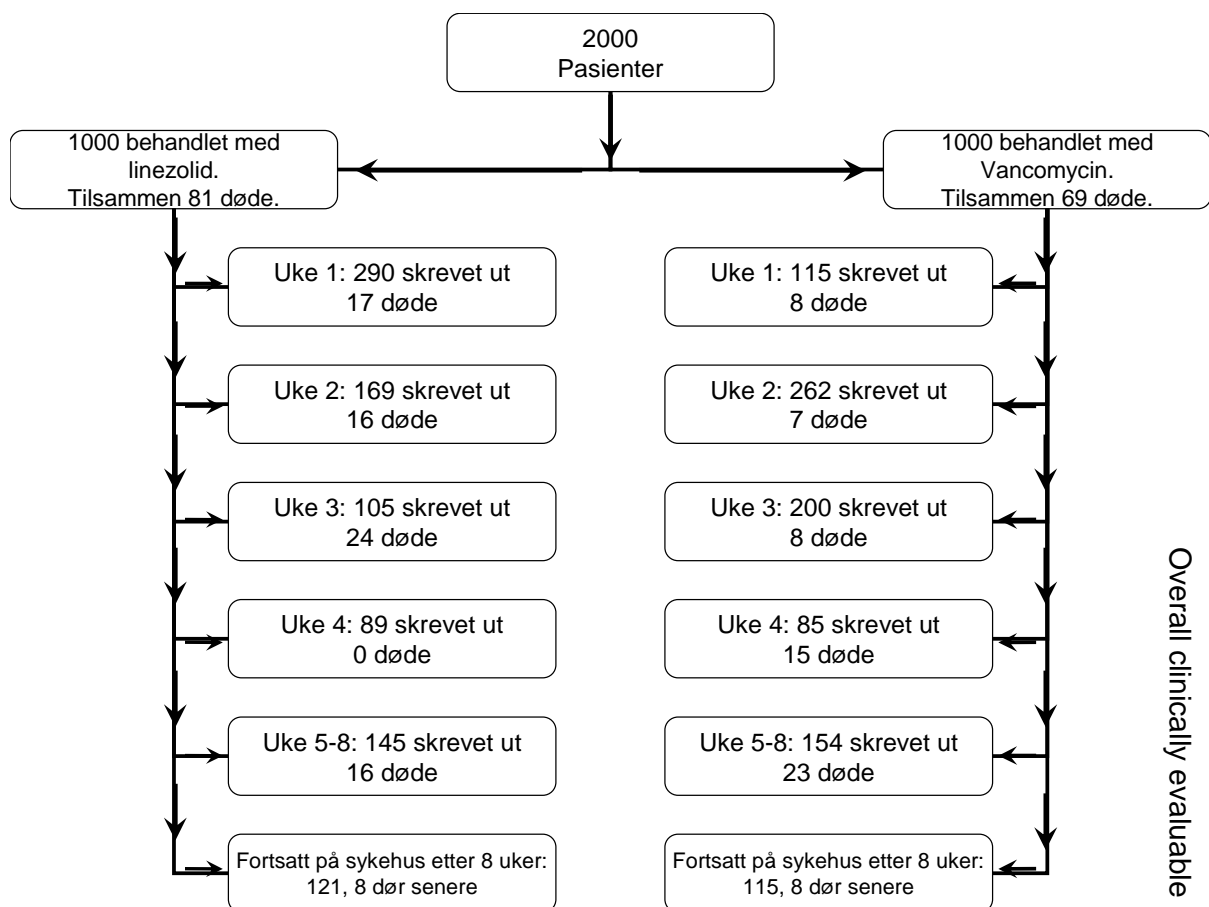
For subgruppen med komplisert infeksjon i hud og bløtvev er det statistisk signifikant kortere opphold på sykehus ved linezolidbehandling. Gjennomsnittlig sykehusopphold er 15,4 dager for linezolidgruppen og 20,3 dager for vancomyningruppen, $p = 0,0025$. Sjansen for å bli utskrevet i løpet av første eller andre uke var henholdsvis 44 % & 61% for linezolid og 12 % & 39 % for vancomycin, $p \leq 0,008$. For subgruppen med de resterende infeksjonene var det ikke signifikant forskjell i gjennomsnittlig sykehusopphold eller sjansen for å bli skrevet ut i første og andre uken (henholdsvis 25,7 dager for linezolidgruppen og 22,0 for vancomyningruppen, $p = 0,46$ || 13 % & 33 % for linezolid og 13 % & 39 % for vancomycin, $p \leq 0,52$)

4.4.3 Beskrivelse av modellene

Analysene ble bygd på modellene som vist i figur 3, 4 og 5. Modellene er bygget på studien til Li (14) et al. Pasientpopulasjonen ble ganget opp slik at det ble 1000 pasienter som

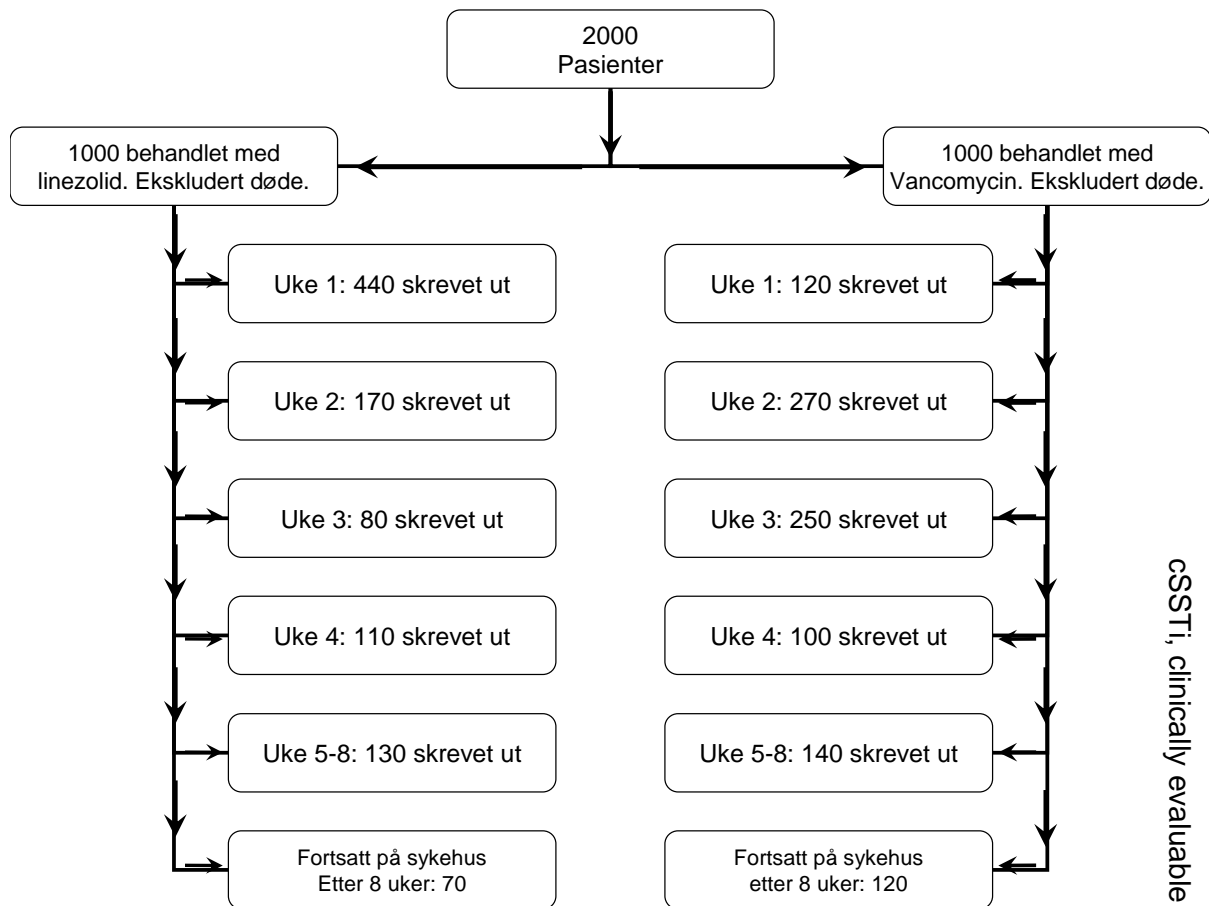
behandles med enten linezolid eller vancomycin i opptil 28 dager, med et sykehusopphold på opptil 56 dager. I løpet av disse 56 dagene blir pasientene skrevet ut eller dør. Analysen utføres som en piggyback analyse. Li et al. analyserte både med og uten de pasientene som døde. Det ble oppgitt hvor mange som var skrevet ut i prosent i uke 1, 2, 3, 4 og 8 både for gruppen med og uten de døde. Når det er kjent forskjell i både antall og prosent kan det regnes ut i hvilken uke pasientene døde i og antallet som døde den uken. Denne informasjonen ble bygd inn i modellen.

Som vist i figur 3; den ene armen av modellen får linezolid intravenøst og peroralt, pasientene er enten utskrevet (friske), fortsatt på sykehus eller døde. Den andre armen av modellen får vancomycin intravenøst, pasientene er enten utskrevet (friske), fortsatt på sykehus eller døde.

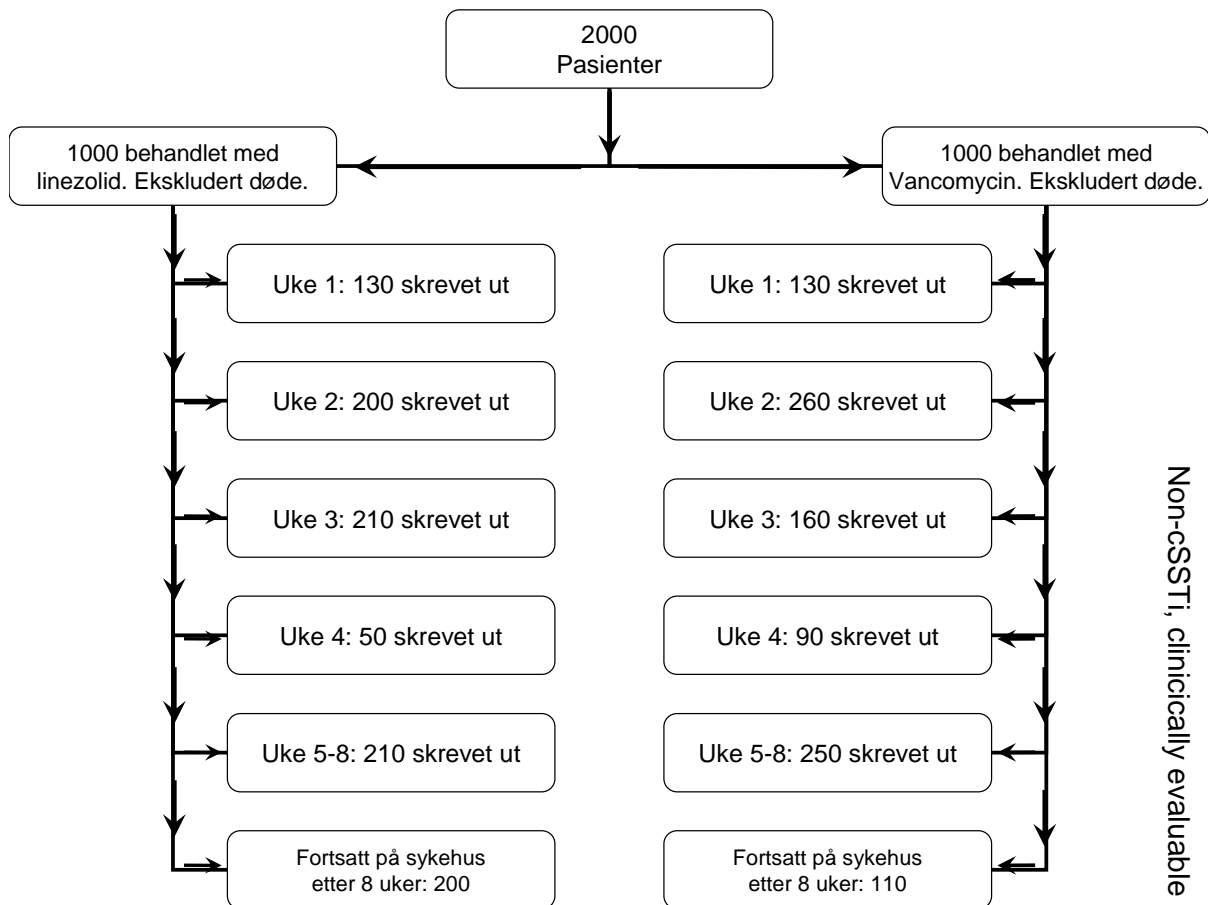


Figur 3. Modellen for overall "clinically evaluable (klinisk vurderbar) sample".

Modellene med subgruppene har ekskludert de som døde i sin analyse på grunn av at Li et al. ikke har oppgitt dette på subgruppenivå. Som vist i figur 4 og 5 får den ene armen av modellen linezolid intravenøst og peroralt og ender med at pasientene enten er utskrevet (friske) eller fortsatt på sykehus. Den andre armen av modellen får vancomycin intravenøst og ender enten sp, utskrevet (friske) eller fortsatt på sykehus.



Figur 4. Modellen for cSSTi, ”clinically evaluable (klinisk vurderbar) sample”.



Figur 5. Modellen for Non-cSSTi, ”clinically evaluable (klinisk vurderbar) sample”.

4.4.3.1 Analysens tidsperspektiv

Analysens tidsperspektiv tilsvarer den kliniske studien analysen er basert på: 56 dager. En ulempe med dette er at det fortsatt var pasienter som var innlagt på sykehus på grunn av MRSA-infeksjon da de 56 dagene var gått. Det finnes ikke data på effekter og ressursbruk etter disse 56 dagene. Andelen som fortsatt er på sykehus etter 56 dager er ikke signifikant forskjellig mellom linezolidgruppen og vancomycingruppen i ”overall-gruppen”.

4.4.3.2 Antagelser

Det er antatt at all oral antibiotika får pasienten på resept og dette kjøpes til vanlig apotekutsalgspris (AUP).

Det er antatt at alle som skrives ut fra sykehuset, skrives ut til sitt eget hjem og at de er friske når de utskrives. Det er antatt at de som skrives ut skrives ut på siste dag i uka og at de som blir skrevet ut i tidsrommet uke 5-8 gjennomsnittlig blir skrevet ut på siste dag i uke 6. Det er antatt at de som dør, dør på siste dagen i uka. Gjennomsnittlig begravelleskostnad er satt til det beløpet NAV dekker av begravelsen hos personer helt uten formue.

Det er antatt at alle saneres på sykehuset etter en til to uker på antibiotika og at kontroll av sanering skjer i samme intervall og frekvens som MRSA-veilederen (4) anbefaler i sin omtale av kontroll av sanering ("Det tas prøver en, to og tre uker etter at saneringen og eventuell systemisk antibiotikabehandling ble avsluttet"). Dermed vil de som skrives ut i uke 1 og 2 gå til kontroll tre ganger på poliklinikk i løpet av de 56 dagene analysens tidsperspektiv varer. De som skrives ut i uke 3 gjennomfører to kontroller på poliklinikk fordi de rekker en kontroll før de skrives ut. De som skrives ut i uke 4 gjennomfører kun en kontroll i poliklinikk fordi de rakk to kontroller mens de oppholdt seg på sykehuset. De som blir skrevet ut senere enn uke 4, er antatt å være ferdig kontrollert for sanering når de skrives ut. Det er også antatt at hvis kontroll av sanering foregår mens pasienten oppholder seg på sykehus, så vil det ikke løpe ekstra kostnader i tillegg til døgnprisen for oppholdet.

4.4.3.3 Analysens kostnadsgrunnlag

Antagelsene om ressursforbruk brukes til å beregne kostnader. Kostnader for linezolid og vancomycin beregnes ut fra forbruk i studiet til Li et al., ekstrapolert til en populasjon på 1000 pasienter hver på både linezolid- og vancomycin-gruppen. Det er anvendt norske enhetskostnader.

4.4.4 Ressursbruk

4.4.4.1 Legemidler

Bruken av legemidler er beskrevet i studien til Zhiming Li (14) et al. Antall dager med oral og intravenøs linezolid og intravenøs vancomycin er oppgitt. Doseringen er to ganger daglig.

4.4.4.2 Sykehus

Ressursbruk av sykehusdøgn hentes ut av modellen på 1000 pasienter som er laget på grunnlag av studien til Zhiming Li (14) et al. Det beregnes forbruk av sykehusdøgn på grunnlag av antagelsene nevnt i avsnitt 4.4.3.2.

4.4.4.3 Kontroll av sanering

Antall kontroller av sanering estimeres på grunnlag av antagelsene i avsnitt 4.4.3.2 som bygger på MRSA-veilederen (4).

4.4.4.4 Helsepersonell

Vancomycin leveres som pulver i hetteglass og må derfor blandes ut med isotont sterilt saltvann. Det tar en sykepleier rundt ti minutter å forberede dette til en pasient (45). Linezolid leveres som sett klart til bruk eller som tablett. Å forberede settet tar rundt 4 minutter og å forberede tablettene tar rundt 2 minutter (45). Hver dag en pasient får vancomycinbehandling bruker sykepleieren ca. 30 min. ekstra (i forhold til linezolid) på grunn av at det må følges ekstra med på pasienten. Kostnaden til sykepleier er inkludert i den gjennomsnittlige døgnprisen for opphold på sykehus. Denne analysen ønsker å tydeliggjøre forskjellen i ressursbruk mellom vancomycin og linezolid og det er derfor valgt å legge denne

ressursbruken av sykepleietimer til det totale ressursforbuket. Samme prinsipp gjelder for bioingeniørtimer.

4.4.4.5 Ressursbruk ved laboratoriet

I følge Khaled Ruhani på Infeksjonsseksjonen ved UNN tas serumkonsentrasjonsmålinger hver dag i begynnelsen ved bruk av vancomycin. Dette for bl.a. å følge med på risikoen for nefrotoksisitet og ototoksisitet. Det er antatt to timers arbeid for en bioingeniør for serumkonsentrasjonsmålinger av vancomycin, jfr siste del av avsnitt 3.1.4. Ved bruk av linezolid følger man med på granulocytter på den ordinære blodprøven, men dette utløser ikke ekstra ressursbruk. Kostnaden til laboratoriebruk er inkludert i den gjennomsnittlige døgnprisen for opphold på sykehus. Gjennomsnittskostnader per døgn maskerer slike forskjeller i ressursbruk og det er derfor valgt å legge denne ressursbruken på laboratoriebruk til det totale ressursforbuket.

4.4.4.6 Reise

Det utløses ressursbruk tilsvarende to turer (tur/retur hjem - sykehus) per poliklinisk kontroll av sanering.

4.4.4.7 Begravelse

Det utløses ressursbruk tilsvarende en begravelse per død.

4.4.4.8 Produksjonstap

Rundt halvparten av pasientene er over 65 år gamle og det er også denne halvparten som er antatt å ikke jobbe. Pasientene er antatt å være borte fra jobb like mange dager som de er på sykehuset.

4.4.4.9 Samlet ressursbruk

Tabell 2. Ressursforbruk per person i løpet av 56 dager.

Ressurs	Alle infeksjoner under ett		Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner		Andre infeksjoner	
	Linezolid	Vancomycin	Linezolid	Vancomycin	Linezolid	Vancomycin
Gjennomsnittlig sykehusdøgn	20,0 dager	21,3 dager	15,4 dager	20,3 dager	25,7 dager	22,0 dager
Dager borte fra jobb	20,0 dager	21,3 dager	15,4 dager	20,3 dager	25,7 dager	22,0 dager
Tid med intravenøs antibiotika	6,8 dager	13,8 dager	5,4 dager	14,8 dager	8,7	12,5 dager
Tid med intravenøs antibiotika Poliklinikk	8,6 dager	0,0 dager	11,2 dager	0,0 dager	5,1	0,0 dager
Transport ved kontroll av sanering	1,68 ganger	1,62 ganger	2,10 ganger	1,78 ganger	1,46 ganger	1,58 ganger
Sykepleietimer	3,35 turer	3,23 turer	4,20 turer	3,54 turer	2,92 turer	3,16 turer
Bioingeniørtimer	4,88 timer	8,74 timer	4,17 timer	9,37 timer	5,85 timer	7,92 dager
	0,00 timer	27,6 timer	0,00 timer	29,6 timer	0,00 timer	25,0 timer
Serumkonsentrasjonsmåling	0 målinger	21,3 målinger	0 målinger	20,3 målinger	0 målinger	22,0 målinger
Begravelse	0,073 begravelser	0,061 begravelser	ingen data	ingen data	ingen data	ingen data

4.4.5 Kostnadsperspektiv og kostnader

Kostnadene i analysen beregnes ut fra både et sykehusperspektiv og et samfunnsperspektiv i 2009-kroner. Økonomiske konsekvenser ved behandling av MRSA-infeksjoner fremgår i analysen for samfunnet som helhet. Det betyr at alle relevante kostnader tas med i analysen uansett hvem som bærer kostnadene (sykehusene, NAV eller samfunnet generelt, arbeidsgivere eller pasientene). Samfunnets direkte kostnader til sykehusopphold, legemidler,

serumkonsentrasjonsmålinger, saneringskontroll og begravelse er beregnet. Indirekte kostnader er beregnet ut fra et antatt produksjonstap som følge av tapt arbeidstid.

Uhåndgripelige kostnader (som redselen for å dø av infeksjonen, ensomheten ved å være isolert) er utelatt, da dette er vanskelig å sette en pris på, noe som er nødvendig for å få beregnet kostnadene i en kostnadsanalyse.

Denne analysen strekker seg kun over 56 dager, derfor har det ikke vært nødvendig å diskontere fremtidige effekter og kostnader.

Det er benyttet norske enhetskostnader som grunnlag for beregningene.

4.4.5.1 Legemidler

Legemiddelkostnadene er hentet fra Statens legemiddelverks prisdatabase (46). I legemiddeløkonomiske analyser sett fra et samfunnsperspektiv skal ikke merverdiavgift (MVA) tas med da dette kun er en samfunnsmessig overføring. Legemiddelkostnadene i dette perspektivet er derfor basert på apotekets utsalgspris (AUP) ekskludert MVA på 25 %. Fra sykehusperspektiv er MVA en kostnad og tas dermed med i beregningen. Sykehusapotekene har et legemiddelinkjøpsamarbeid; LIS. LIS-rabatten er beregnet på apotekets innkjøpspris (AIP), og derfor har analysen laget en egen kategori som heter AIP med rabatt som det er beregnet AUP på. Det er fra denne nye AUP at MVA trekkes fra. Se for øvrig tabell 3.

Tabell 3. Enhetskostnader for legemiddelutgifter i norske kroner. Fra Pris- og refusjonsoversikten til legemiddelverket (oppdatert 1.04.09). Rabatten er basert på oppgitt informasjon fra Anne Helen Ognøy, farmasøytisk rådgiver i LIS.

	Vancomycin Hospira	Vancomycin Hospira	Zyvoxid infusjon	Zyvoxid tabletter	Zyvoxid tabletter
Styrke	500 mg	1 g	2mg/ml i 300ml	600 mg	600 mg
Pakningsstørrelse	1 hetteglass	1 hetteglass	1 hetteglass	10 tabletter	30 tabletter
AIP	87,99	175,98	455,90	4464,03	13392,10
Rabatt	81 %	81 %	12 %	12 %	12 %
AIP m/ rabatt	16,72	33,44	401,19	3928,35	11785,05
AUP u/ rabatt	145,19	262,87	627,67	5838,24	17444,73
AUP m/ rabatt	49,86	72,22	556,55	5141,85	15355,56
AUP u/ rabatt & MVA	116,15	210,30	502,14	4670,59	13955,78
AUP m/ rabatt u/ MVA	39,89	57,78	445,24	4113,48	12284,45
Vanlig døgndose	4 hetteglass	2 hetteglass	2 hetteglass	2 tabletter	2 tabletter
Pris per dose u/ rabatt u/ MVA	116,15	210,30	502,14	467,06	465,19
Pris per dose m/ rabatt u/ MVA	39,89	57,78	445,24	411,35	409,48
Pris per døgn u/ rabatt u/ MVA	464,60	420,60	1004,27	934,12	930,39
Pris per døgn m/ rabatt u/ MVA	159,55	115,55	890,48	822,70	818,96

4.4.5.2 Sykehus

Kostnadene til sykehus er beregnet med døgnpris fra kostnad per opphold (KPO) koden ” 277

- Infeksjoner i hud og underhud > 17 år m/bk” og forbruket av sykehusdager er beregnet fra modellen på 1000 pasienter. Dataene er generert fra Nimes Vis (19), et verktøy for analyse av aktivitetsdata og medisinsk kodepraksis. Se for øvrig tabell 4.

Tabell 4. Kostnader for liggedøgn for de aktuelle koder. Kode 416 er tatt med i sensitivitetsanalysen. Hentet fra Nimes Vis på UNN.

	416 Sepsis ved sykdommer i HDG 18 > 17 år	277 Infeksjoner i hud og underhud > 17 år m/bk
Hele UNN:		
Antall avdelingsopphold	351	90
Gjennomsnittlig liggetid i døgn	7,34	5,66
Infeksjonsavdelingen:		
Antall avdelingsopphold	29	11
Gjennomsnittlig liggetid i døgn	6,24	5,91
KPO 2007-tall	102 601	53 268
KPO 2007 inkl. prisvekst	107 013	55 559
Per døgn for hele UNN	14 579	9 816
Per døgn Infeksjonsavdelingen	17 149	9 401

4.4.5.3 Helsepersonell

Månedslønn for sykepleier og bioingeniør er hentet fra SSB. Lønnen er avtalt månedslønn per 1. oktober 2008. Timelønnen er beregnet på månedslønn. Det er antatt 14,1 % arbeidsgiveravgift. Se for øvrig tabell 5.

Tabell 5. Enhetskostnader for helsepersonell.

	Sykepleier	Bioingeniør
Gjennomsnittlig månedslønn		
Arbeidsgiveravgift	30 470 kr	28 733 kr
Månedslønn inkl. arbeidsgiveravgift	14,1 %	14,1 %
Årslønn inkl. arbeidsgiveravgift	34 766 kr	32 784 kr
Antall timer i et årsverk	417 195 kr	393 412 kr
Gjennomsnittlig timelønn inkl. arbeidsgiveravgift	1950 timer	1950 timer
	214 kr	202 kr

4.4.5.4 Laboratoriekostnader og kontroll av sanering.

Kostnadene for en serumkonsentrasjonsmåling av vancomcin er 18,25 kr. Med to timers arbeid i tillegg blir prisen rundt 422 kr per måling. For mer omtale kontroll av sanering se avsnitt 3.1.4. Se for øvrig tabell 6.

4.4.5.5 Begravelse

Gravferdstøtten fra NAV er på inntil 18 744 kr for personer uten formue (47). Det antas at det er dette en nøktern gravferd koster. Se for øvrig tabell 6.

4.4.5.6 Reise

Kostnad for en reise i forbindelse med kontroll av sanering er satt til den gjennomsnittlige prisen på en reise hos Aaserud (48) et al., og inflasjonsjustert. Aaserud baserer sine beregninger på Helse Øst sitt oppgjør med pasienttransport fra 2006. Det ble gjennomført over

1,2 millioner oppgjør. I artikkelen antas det et oppgjør per tur med en gjennomsnittskostnad på 337 kr i 2006-kroner. Det antas at NAV betaler hele beløpet. Se for øvrig tabell 6.

Tabell 6. Enhetskostnader for serumkonsentrasjonsmålinger, begravelse, kontroll av sanering og reise.

Type	Beløp
Utstyrskostnader serumkonsentrasjonsmåling + 2 timers bioingeniørarbeid bli det tilsammen	18,25 kr 422 kr
NAV sin refusjon for begravelse av formueløse	18 744 kr
Kontroll av sanering (918O) DRG-vekt	0,21
DRG-verdi for poliklinikk 2009	1 066 kr
Kontroll av sanering	224 kr
Reisekostnad per tur til eller fra sykehus	352 kr

4.4.5.7 Produksjonstap

I denne analysen beregnes produktivitetstap knyttet til lønnet arbeid. Produksjonstapet beregnes ved "Human Capital"-metoden (1), der produksjonstapet antas å være likt lønnskostnadene til en gjennomsnittsperson. Siden halvparten av pasientpopulasjonen er over 65 år antas det tilsvarende andel som ikke i arbeid, men får pensjon. Tapet beregnes som antall dager pasienten er på sykehus og ikke i sin vanlige jobb eller sitt vanlige pensjonistliv, multiplisert med dagskostnaden. Se for øvrig tabell 7.

Tabell 7. Produksjonstap. Gjennomsnittlig månedslønn er hentet fra SSB og er tall fra 2007, det er derfor antatt en lønnsøkning på 5 %. Gjennomsnittlig pensjon er hentet fra: <http://www.nav.no/89943.cms> og er NAV sin egen beregning på gjennomsnittlig årlig pensjon per 30.06.08. For å beregne nettopensjon har skatteetaten sin egen skattekalkulator blitt brukt: http://www.skatteetaten.no/Applikasjoner/Enkel2009_10022009.htm

	Gjennomsnittlig arbeiderstaker	Pensjonist
Andel	48,65 %	51,35 %
Gjennomsnitt månedslønn	33 870 kr	ikke aktuelt
Arbeidsgiveravgift	14,1 %	ikke aktuelt
Månedslønn inkl. arbeidsgiveravgift	38 645 kr	ikke aktuelt
Gjennomsnitt årslønn inkl. arbeidsgiveravgift	463 746 kr	ikke aktuelt
Gjennomsnitt pensjon per år	ikke aktuelt	165 780 kr
Skatt på gjennomsnittspensjon per år	ikke aktuelt	27 904 kr
Nettopensjon per år	ikke aktuelt	137 876 kr
Dager i et år	365,25	365,25
Dagslønn inkl. fritid	1270 kr	377 kr
Gjennomsnitt dagslønn inkl. fritid for begge grupper	824 kr	824 kr

4.4.6 Resultater

Analysen er en kostnadsminimerings analyse (CMA) og baseres på en piggyback av Li (14) et al. sin artikkel. Det vil si at det kun er forskjeller i kostnader som er beregnet, både for linezolidgruppen og vancomycingruppen. Shorr (15) et al. og de andre studiene i avsnitt 4.3.2 er lagt til grunn for antagelsen om like helseeffekter. I modelleringen er studiepopulasjonen til Li et al. ekstrapolert slik at den blir en kohorte på 1000 pasienter i hver gruppe.

Ressursforbruket er beregnet ut fra MRSA-behandling med henholdsvis linezolid og vancomycin i hver kohorte. I analysen sammenlignes kostnadene forbundet med inntil 28 dagers antibiotikabehandling med inntil 56 dagers liggetid. Samlede kostnader og forskjellen mellom alternativene er presentert i tabellene nedenfor.

Tabell 8. Resultat per pasient per behandling i et samfunnsperspektiv. Kostnadene er angitt i norske kroner. Alle kostnader er hentet fra ”clinically evaluable sample”

Kostnader	Alle infeksjoner under ett		Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner		Andre infeksjoner	
	Linezolid	Vancomycin	Linezolid	Vancomycin	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	243 547	272 247	186 361	247 101	279 611	262 574
Direkte kostnader Legemidler	14 057	1 595	15 229	1 710	12 492	1 444
Indirekte kostnader	16 472	17 542	12 683	16 719	21 166	18 119
Sum kostnader	274 075	291 384	214 273	265 529	313 269	282 137
Differanse Vancomycin- Linezolid		17 309		51 256		-31 132
Forskjell i prosent		5,94		19,30		-9,94

Tabell 9. Resultat per pasient per behandling i et samfunnsperspektiv. Indirekte kostnader er her ikke tatt med. Kostnadene er angitt i norske kroner. Alle kostnader er hentet fra ”clinically evaluable sample”.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett		Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner		Andre infeksjoner	
	Linezolid	Vancomycin	Linezolid	Vancomycin	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	243 547	272 247	186 361	247 101	279 611	262 574
Direkte kostnader Legemidler	14 057	1 595	15 229	1 710	12 492	1 444
Sum kostnader	257 603	273 842	201 590	248 881	292 103	264 019
Differanse Vancomycin- Linezolid		16 238		47 221		-28 084
Forskjell i prosent		5,93		18,98		-9,61

Tabell 10. Resultat per pasient per behandling i et sykehusperspektiv (sykehuset betaler kun sykehusopphold, intravenøse lm, sykepleier, serumkonsentrasjonsmålinger saneringskontroll). Indirekte kostnader er her ikke tatt med. Kostnadene er angitt i norske kroner. Alle kostnader er hentet fra ”clinically evaluable sample”.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett		Kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner		Andre infeksjoner	
	Linezolid	Vancomycin	Linezolid	Vancomycin	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	241 588	270 534	185 621	246 477	279 284	262 221
Direkte kostnader Legemidler inkl.mva	7 569	1 993	6 011	2 318	9 684	1 806
Sum kostnader	249 157	272 528	191 632	248 615	288 968	264 026
Differanse Vancomycin- Linezolid		23 371		56 983		-24 942
Forskjell i prosent		8,58		22,92		-8,63

Det er stor forskjell mellom gruppen med kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner og gruppen med andre infeksjoner. I gruppen med kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner er bruk av linezolid over 19 % billigere enn bruk av vancomycin. Dette skyldes hovedsakelig den største posten for utgifter; utgiftene til sykehusopphold er mye lavere for linezolidgruppen fordi antall dager på sykehus er 24 % lavere i forhold til vancomycingruppen.

For gruppen med andre infeksjoner er bruk av linezolid nesten 10 % dyrere enn bruk av vancomycin. Dette skyldes at utgiftene til sykehusopphold er noe høyere for linezolidgruppen på grunn av noe lengre sykehusopphold og at kostnadene til legemidler er høyere for linezolidgruppen. Lokasjonen av infeksjonen har mye å si på hvor langt oppholdet på sykehuset blir, ettersom vi ser en omvendt kostnadsforskjell mellom gruppen med kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner og gruppen med andre infeksjoner.

Indirekte kostnader har lite å si på resultatet, og teller i samme retning som sykehusopphold. Derfor vil den absolute forskjellen og den relative forskjellen mellom gruppene minke litt hvis indirekte kostnader utelates. De som blir utskrevet tidligere har også muligheten til å være tilbake i jobb tidligere. Utgiftene i tilknytning til serumkonsentrasjonsmålinger og

administrering av legemidler teller i favør av linezolid. Utgiftene til selve legemiddelet teller i disfavør av linezolid.

Lengden på oppholdet har mest å si på resultatet. Dette er ikke overraskende da utgifter til en sykehusseng utgjør over 90 % av de samlede kostnadene. Etter kostnadene til en sykehusseng er det kostnadene til legemidler som påvirker resultatet mest.

Totalt overordnet sett er det rundt 17 000 kr å spare for samfunnet på å behandle med linezolid, ved cSSTi sparer man over 50 000 kr ved å velge linezolid. For andre infeksjoner taper man rundt 30 000 kr ved å velge linezolid. Den totale overordnede tallet kan være en refleksjon av at rundt halvparten som får en MRSA-infeksjon, får infeksjonen i hud og bløtvev.

Tabell 10 viser resultatet fra et sykehusperspektiv. Dette perspektivet skiller seg fra samfunnsperspektivet ved at kostnadene som regnes begrenser seg til det sykehuset selv må betale: sykehusopphold, intravenøse legemidler, serumkonsentrasjonsmålinger, saneringskontroll, og sykepleier- og bioingeniørtimer. Kostnadene til transport ved saneringskontroll, begravelse og peroral linezolid bæres av andre enn sykehuset. For sykehuset vil det derfor lønne seg ekstra mye å bruke linezolid hvis pasienten kan sendes hjem tidligere og la folketrygden betale den sisten delen av linezolidkuren. Både den absolutte forskjellen og den relative forskjellen mellom gruppene øker.

4.4.7 Sensitivitetsanalyse

Base-casen er alle infeksjoner sett under ett som vist i tabell 8 i første kolonne. Det er utført sensitivitetsanalyser med hensyn til de største usikkerhetene i analysen: Endring i kostnad for

legemidlene, endring i forskjellen mellom linezolidgruppen og vancomycingruppen i antall liggedøgn, annen enhetskostnad for liggedøgn, og endring i kostnad for serumkonsentrasjonsmålinger.

Hvis legemidlene blir mer kostbare, for eksempel ved at valutasvingninger og svak forhandlingsposisjon for LIS fører til at legemiddelutgiftene dobles og LIS-rabatten blir borte, vil forskjellen i kostnader mellom linezolidgruppen og vancomycingruppen minke fra rundt 17 000 kr til rundt 11 000 kr. Selv om linezolid har lav LIS-rabatt, mens vancomycin har høy LIS-rabatt vil en slik økning i legemiddelutgiftene på begge gruppene vil gi større absolutt økning i pris for linezolid fordi linezolid i utgangspunktet er mye dyrere enn vancomycin. Se for øvrig tabell 11.

Tabell 11. Resultat per pasient per behandling hvis legemiddelutgiftene dobles og LIS-rabatten blir borte. Samfunnsperspektiv.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett	
	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	243 547	272 247
Direkte kostnader Legemidler	29 661	11 608
Indirekte kostnader	16 472	17 542
Sum kostnader	289 679	301 398
Differanse Vancomycin- Linezolid		11 719
Forskjell i prosent		3,89

Hvis patentet på linezolid utgår og en LIS-rabatt mer på linje med vancomycin klarer å forhandles fram slik at linezolid halveres i pris, vil forskjellen i kostnader mellom linezolidgruppen og vancomycingruppen øke fra rundt 17 000 kr til rundt 24 000 kr. Se for øvrig tabell 12.

Tabell 12. Resultat per pasient per behandling hvis linezolid halveres i pris fordi patentet utgår og det gis høyere rabatt. Samfunnsperspektiv.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett	
	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	243 547	272 247
Direkte kostnader Legemidler	7 028	1 595
Indirekte kostnader	16 472	17 542
Sum kostnader	267 047	291 384
Differanse Vancomycin- Linezolid		24 337
Forskjell i prosent		8,35

Hvis forskjellen i antall liggedøgn mellom linezolid og vancomycin fordobles (uten at legemiddelforbruket forandres) vil forskjellen i kostnader stige fra rundt 17 000 kr til over 29 000 kr i favør av linezolid. Halveres forskjellen i liggedøgn vil forskjellen være på under 6 000 kr mellom linezolid og vancomycin. Modellen er med andre ord relativt følsom for endringer i forutsetninger om antall liggedøgn. Se for øvrig tabell 13 og 14.

Tabell 13. Resultat per pasient per behandling hvis forskjellen i liggedøgn fordobles. Samfunnsperspektiv.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett	
	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	238 031	277 763
Direkte kostnader Legemidler	14 057	1 595
Indirekte kostnader	16 204	17 810
Sum kostnader	268 292	297 167
Differanse Vancomycin- Linezolid		28 875
Forskjell i prosent		9,72

Tabell 14. Resultat per pasient per behandling hvis forskjellen i liggedøgn halveres. Samfunnsperspektiv.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett	
	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	249 062	266 732
Direkte kostnader Legemidler	14 057	1 595
Indirekte kostnader	16 739	17 274
Sum kostnader	279 858	285 601
Differanse Vancomycin- Linezolid		5 742
Forskjell i prosent		2,01

Hvis det brukes en dyrere enhetskostnad på sykehusoppholdet, altså kode:”416 Sepsis ved sykdommer i HDG 18 > 17 år" (døgnkostnad på 17 149 kr) istedenfor kode:”277 - Infeksjoner i hud og underhud > 17 år m/bk” (døgnkostnad på 9 401 kr), vil linezolid lønne seg mer. Dette fordi forskjellen i antall liggedøgn vil manifestere seg med en høyere kostnad. Se for øvrig tabell 15.

Tabell 15. Resultat per pasient per behandling hvis man bruker alternativ, dyrere enhetskostnad for liggedøgn. Samfunnsperspektiv.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett	
	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	413 095	457 327
Direkte kostnader Legemidler	14 057	1 595
Indirekte kostnader	16 472	17 542
Sum kostnader	443 623	476 464
Differanse Vancomycin- Linezolid		32 842
Forskjell i prosent		6,89

Det er betydelig usikkerhet knyttet til tidsbruken rundt serumkonsentrasjonsmåling av vancomycin. Selv om man varierer kostnadene knyttet til denne målingen opp 50 % eller ned 50 % ser man ikke store utslag på resultatet. Kostnaden av serumkonsentrasjonsmålinger har ikke så mye å si for resultatet. Se for øvrig tabell 16 og 17.

Tabell 16. Resultat per pasient per behandling hvis serumkonsentrasjonsmålinger koster 50 % mer. Samfunnsperspektiv.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett	
	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	243 547	274 714
Direkte kostnader Legemidler	14 057	1 595
Indirekte kostnader	16 204	17 810
Sum kostnader	273 484	293 850
Differanse Vancomycin- Linezolid		20 366
Forskjell i prosent		6,93

Tabell 17. Resultat per pasient per behandling hvis serumkonsentrasjonsmålinger koster 50 % mindre. Samfunnsperspektiv.

Kostnader	Alle infeksjoner under ett	
	Linezolid	Vancomycin
Direkte kostnader Ikke legemidler	243 547	268 642
Direkte kostnader Legemidler	14 057	1 595
Indirekte kostnader	16 204	17 810
Sum kostnader	273 484	287 778
Differanse Vancomycin- Linezolid		14 294
Forskjell i prosent		4,97

Som en kuriositet har det blitt utført en rask kostnads effektivitetsanalyse (CEA) med effektmål dødelighet hentet fra Li (14) et al. Selv om forskjellen ikke er signifikant kan man regne på tallene. Beregningen viser at det er lite økonomisk forskjell på om man bruker linezolid eller vancomycin for samfunnet. Vancomycin er marginalt dyrere, med en ICER på rundt 1450kr per hindret dødsfall i forhold til linezolid.

5. Diskusjon

5.1 Resultatene og sensitivitetsanalysene

Denne analysen har vist at det er rimeligst å bruke linezolid hvis vi ser på ”overall clinically evaluable sample” (klinisk vurderbart utvalg). Forskjellen i kostnad mellom linezolidgruppen og vancomyngruppen er drevet av forskjellen i utskrivning fra sykehus i de første ukene. Dette kan tenkes å ha sammenheng med at vancomycin er bakteriostatisk, mens linezolid er bactericid. Et bakteriostatisk middel kan ha saktere innsettende effekt på en infeksjon og dette kan delvis forklare forskjellen på utskrivelsene i de første ukene.

Det er imidlertid stor forskjell med hensyn til kostnadsforskjeller mellom gruppen med kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (cSSTi) og gruppen med de andre infeksjonene. Den samlede vurderingen av at linezolid er kostnadseffektivt kan derfor gi et misvisende bilde. I følge analysen er linezolid bare kostnadseffektivt i forhold til vancomycin ved behandling av kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner.

Når lokasjonen av infeksjonen har så mye å si på hvor langt oppholdet på sykehuset (den største kostnadsdriveren) er, bør det vurderes om det er mest samfunnsøkonomisk å velge behandling etter lokalisering av infeksjonen. Siden de med komplisert hud- og bløtvevsinfeksjon og de med andre infeksjoner skiller seg såpass fra hverandre, svekkes troen på at en overordnet analyse kan gi generelle anbefalinger som gjelder alle MRSA-infeksjoner.

Sensitivitetsanalysene viser at det er ressursbruk og kostnader knyttet til antall liggedøgn som påvirker resultatet mest. Legemiddelutgifter påvirker resultatet nest mest. Det vil uansett lønne seg økonomisk å bruke linezolid hvis vi ser på ”overall clinically evaluable sample”.

Hovedgrunnen til dette er at halvparten av pasientene har kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (cSSTi) der linezolid klart er kostnadseffektivt i forhold til vancomycin.

Det er forskjeller i ”baseline”-karakteristika i studiepopulasjonen til Li et al. jfr. avsnitt 4.4.2.4. Linezolidgruppen har både høyere alder og flere tidligere medisinske tilstander i forhold til vancomyningruppen. Denne skjevheten i populasjonen kan begunstige vancomycin både når det gjelder overlevelse og antall liggedøgn. Når linezolidgruppen likevel klarer seg så bra i forhold til vancomyningruppen kan det være grunn til å spørre seg om linezolid har enda bedre effekt enn det Li et al. har klart å kartlegge. Dette vil også forklare funnene til Weigelt et al. (42) som sådde tvil om hypotesen om at de kliniske effektene av linezolid og vancomycin er like, jfr avsnitt 4.4.1.

Sykehusperspektivet favoriserer bruk av linezolid i ennå høyere grad enn samfunnsperspektivet, hovedsakelig fordi sykehuset slipper unna en del av kostnaden for linezolid. Når Norge i 2008 bare hadde 348 registrerte tilfeller av MRSA-infeksjon (3), så er det likevel liten risiko for at slike insentiver alene skal endre valg av legemiddel. De tre mest omsatte TNF- α -hemmerene (Enbrel®, Remicade® og Humira®) hadde en samlet AIP på 850 millioner kroner i 2008 (49). Legemiddelkostnaden ved linezolidbehandling er i denne analysen anslått til rundt 14 000 kr. Om 400 MRSA-infeksjoner alle skulle behandles med linezolid, ville dette bare blitt en kostnad på rundt 4,9 millioner kroner. Både graden av insentiv og utbredelsen av problemstillingen gjør at risikoen for at økonomi skal gi sterke føringer på valg av behandlingsregime ved MRSA-infeksjoner er lav.

I en legemiddeløkonomisk analyse vil det alltid være en avveining om man skal ta med produksjonstapet samfunnet har i forbindelse med en syk person eller ikke. Produksjonstapet

kan utgjøre en stor kostnad i en analyse. I slike tilfeller, der man regner de indirekte kostnadene som kun produksjonstapet fra de som jobber, vil dette diskriminere eldre som ikke jobber ved å sette mindre pris på deres tapte fritid/arbeidsfortjeneste. Denne analysen har løst dette ved å prøve å verdsette pensjonistene sin fritid. Dette er gjort ved å ta gjennomsnittlig nettoppensjon og dele dette på 365,25 dager. Hver dag en pensjonist er på sykehuset med MRSA-infeksjon er en dag der det ikke er fritid med normal helse. I piggyback-analysen av Li et al. er rundt halvparten over 65 år og per definisjon ikke i jobb. Produksjonstapet er tatt med sammen med "fritidstapet". Kostnadene til disse to tapene utgjør dog ikke en stor del av totalkostnaden.

Generaliserbarheten av kostnadene på UNN til resten av landet skal være god. Den største utgiftposten på de fleste avdelinger er personalkostnader. Det er relativt sentraliserte lønnsoppgjør i Norge og finansieringsordningene for sykehus er de samme. Det bemerkes dog at UNN er et lite sykehus og at enhetskostnader på UNN derfor kan være høyere enn på større sykehus.

Kostnad per dag for sykehusopphold som denne analysen bygger på har tatt med alle kostnader unntagen avskrivninger på bygg og utstyr. Kostnad per dag er gjennomsnittskostnader som maskerer forskjeller i ressursbruk mellom behandlingsgruppene, og intervjuene (34), (45) viste at det kun var på et par punkter at det var forskjeller i ressursbruk. For å ta hensyn til dette i analysen er det valgt å legge kostnaden med administrering av legemidler og laboratoriekostnader i forbindelse med vancomycin opp på kostnad per dag. Dette fører til overestimerte kostnader, men er et bedre uttrykk for forskjellen mellom linezolidgruppen og vancomycingruppen. Disse overestimerte kostnadene legger til rundt 8000 kr for vancomycingruppen (av totalt 291 384 kr) og rundt 1500 kr for

linezolidgruppen (av totalt 274 075 kr). Sensitivitetsanalysen på døgnkostnader viser at med 7 748 kr dyrere døgnkostnad vil forskjellen mellom behandlingalternativene øke fra rundt 17 000 kr til rundt 33 000 kr. Feilkilden ved overestimerte døgnkostnader pga. dobbelføring av sykepleiertid og prøvetaking vil være mindre enn usikkerheten knyttet til den øvrige verdsettelsen av kostnad per dag.

Den største bekymringen når det gjelder ekstern validitet er at norske liggedøgn (i følge Norsk pasientregister, NPR) på infeksjoner i samme gruppe har rundt halve liggetiden av hva som er oppgitt som gjennomsnitt i studien til Li et al. Det kan være flere årsaker til dette. Det kan hende er norske sykehus er veldig effektive, men mer sannsynlig er det at de norske tallene fra NPR inneholder mange med mindre alvorlige infeksjoner enn MRSA, som utgjør alle i studiepopulasjonen til Li et al. Populasjonen i studien som hovedsakelig er over 65 år er i tillegg kanskje mer disponibel for lengre sykehusopphold. NPR viser fallende forbruk av liggedøgn i begge de to kodene som er aktuelle for vår analyse. I kodene "277 - Infeksjoner i hud og underhud > 17 år m/bk" og "416 - Sepsis ved sykdommer i HDG 18 > 17 år" har det vært fallende forbruk av antall liggedøgn per opphold de siste 10 år. Gjennomsnittsoppholdet varierer mellom 6,2 til 6,9 dager for kode 277 og 9,4 dager til 10,4 dager for kode 416. RHF Nord har de lengste oppholdene på begge. Det laveste gjennomsnittlige antall liggedøgn i Li et al. sin studie var 15,4 dager. Hvis enhetskostnaden for et liggedøgn er undervurdert vil forskjellene i kostnader mellom linezolidgruppen og vancomycingruppen framstå som mindre enn de i virkeligheten er. Er enhetskostnaden overvurdert vil forskjellene i kostnader framstå som større enn de i virkeligheten er. Analysen har brukt den laveste enhetskostnaden for et liggedøgn blant alternativene, altså er enhetskostnaden mer sannsynlig undervurdert enn overvurdert. Det er mer sannsynlig at forskjellene i kostnader er større i virkeligheten enn de framstår i analysen, enn at de er mindre.

5.2 Generelle betraktninger

I en piggyback-analyse er som regel både populasjonen og ressursbruk definert kvalitativt og kvantitativt på forhånd. Resultater kommer fra samme kontekst, om ikke fra samme kilde.

Dette gjør at piggyback-analyser har god intern validitet. Den økonomiske analysen drar nytte av randomisering og blinding som reduserer bias i sammenligning mellom de to behandlingsarmene.

Piggyback-analyser fanger ikke opp effekter og kostnader ut over studiens varighet.

Validiteten for beregningene vil da begrense seg til samme tidsrom som studiens varighet.

Dette er et litt mindre problem i denne analysen enn hva det ville vært vanligvis. Denne oppgaven analyserer bruken av forskjellige antibiotika som gis som en kur over noen uker, som regel med påfølgende helbredelse. Studien til Li et. al viser ingen signifikant forskjell mellom behandlingsalternativene etter 8 uker. Dermed er det få fremtidige konsekvenser fra behandlingen av MRSA-infeksjonen man kan regne med ville ha påvirket resultatet nevneverdig.

Studiepopulasjonen i en klinisk studie er som oftest selektert basert på studiedesign med hensyn til eksklusjons- og inklusjonskriterier av pasienter. Dermed vil betraktninger om i hvor stor grad pasientene er representative for de pasienter som faktisk behandles i klinisk praksis bli viktigere. Med mindre grad av representativitet vil generaliserbarheten være dårligere og analysen får dårligere ekstern validitet. Overføring av resultater mellom land kan også være utfordrende. For Li et al. sin studie vil det sannsynligvis ikke være store problemer med overføring til norske forhold på grunn av at MRSA-infeksjoner opptrer likt internasjonalt, og det er relativt lik behandlingspraksis.

Legemidler mot kroniske sykdommer og tilstander kan ofte oppleve å ha en lavere compliance i det virkelige liv enn hva som blir dokumentert i en studie. Når en studie foregår, får pasienten ofte mer oppfølging og er høyere motivert enn vanlig. Dette kan føre til at man legger til grunn for høy compliance og dermed også effekt hvis man ikke er oppmerksom på dette. Dette er også et litt mindre problem for denne studien i ”clinically evaluable sample” enn hvordan det ville vært for mange andre typer behandlinger. Ved kroniske sykdommer eller forebyggende behandling vil man måtte gjennomføre behandling over lang tid for noe som ikke nødvendigvis er tydelig i hverdagen. Det er lettere å motivere seg for å gjennomføre behandling mot en infeksjon fordi infeksjonen gir tydelige, synlige plager og behandlingen er kort og gir resultater relativt raskt. Når behandlingen i tillegg skjer på sykehus og helt eller delvis som infusjon er det ikke opp til pasienten alene å gjennomføre behandlingen. Man kan da regne med høy compliance, selv om pasienten skulle bli sendt hjem med linezolid-tabletter. På grunn av dette er det mulig å argumentere for at ”clinically evaluable sample” ikke er langt unna klinisk praksis.

Langtidsbehandling med linezolid er problematisk fordi linezolid kan svekke de hvite blodlegemene. Linezolid har i tillegg en anbefalt maksimal behandlingstid på 28 dager. Det kan være tilfeller der en infeksjon trenger å behandles i lengre enn 28 dager, da passer linezolid dårligere enn for eksempel vancomycin som man kan behandle med lenger.

Når studier avsluttes tidlig, som etter 28 dager eller 56 dager som hos Li et al. og det fortsatt ligger pasienter på sykehus som ikke er kurert for sin infeksjon, får man ikke et fullstendig bilde av ressursbruken og kostnadene ved behandlingene. Som nevnt over er det imidlertid ikke signifikante forskjeller mellom gruppene på dette punktet i denne studien.

Når et antibiotikum tas i bruk, og da særlig i stor skala, vil det som regel før eller senere utvikles resistens mot dette antibiotikumet. Norge har tradisjonelt vært tilbakeholdne med å ta i bruk nye og bredspektrede antibiotika og har hatt gode resultater med å holde andelen resistente bakterier mot nye og bredspektrede antibiotika nede. Linezolid er fortsatt et relativt nytt antibiotikum og det har vært observert få tilfeller med resistens. Dette kan være et godt argument for å la være å bruke linezolid, selv om linezolid er det mest kostnadseffektive.

Om rundt 10 år kommer patenttiden til linezolid til å være over. Sannsynligvis vil prisen på linezolid falle da. Da vil denne analysen ikke lenger være holdbar på grunn av at kostnadene vil være noe helt annet enn det er i dag. I tillegg kan det som diskutert over ha utviklet seg en annen klinisk effekt.

Bounthavong et al. fikk publisert en legemiddeløkonomisk analyse omtalt i avsnitt 4.3.4. En mulig oppfølging for denne oppgaven kan være å undersøke hvordan ulike behandlingsalternativer vil slå ut under norske forhold. Behandlingsalternativene kan være vancomycinbehandling ved hjelp av hjemmesykepleier, eller å bruke vancomycin på sykehuset og bytte til linezolidtabletter hjemme. Studien til Bounthavong et al. er utført med amerikanske kostnader og viste at behandling med vancomycin på sykehuset etterfulgt av utskrivning med vancomycin hjemme ved hjelp av hjemmesykepleie var det billigste alternativet. USA har relativt høye kostnader på legemidler og relativt lave kostnader på arbeidskraften til hjemmesykepleie. Det kunne vært interessant å se på resultatet hvis samme beregning hadde vært utført for norske forhold. Norge har i motsetning til USA relativt lave kostnader på legemidler og relativt høye kostnader på arbeidskraften til hjemmesykepleie. Et annet interessant alternativ som Bounthavong et al. presenterte var å bytte fra vancomycin til

peroral linezolid ved utskrivelse fra sykehuset. Dette alternativet drar nytte av lave kostnader for legemidler mens pasienten er på sykehuset, samtidig som det er mulighet for utskrivelse fra sykehuset uten hjelp fra hjemmesykepleie. Man må imidlertid ta hensyn til at dette alternativet kan medføre risiko for behandlingssvikt fordi man bytter antibiotikum underveis.

6. Konklusjon

Under forutsetning av lik klinisk effekt gir denne analysen støtte til konklusjonen om at linezolid er et kostnadseffektivt alternativ til vancomycin ved behandling av invasiv MRSA-infeksjon når det brukes mot kompliserte hud- og bløtvevsinfeksjoner (cSSTi). Denne infeksjonsgruppen utgjør en så stor andel av alle MRSA-infeksjoner at det kan se ut som om linezolid er et kostnadseffektivt alternativ til vancomycin generelt. Linezolid er imidlertid ikke kostnadseffektivt når MRSA-infeksjonen ikke er en cSSTi.

Besparelsen per MRSA-infeksjon ved bruk av linezolid som er cSSTi er på 51 256 kr sett fra et samfunnsperspektiv i følge denne analysen. Per MRSA-infeksjon som ikke er cSSTi påløper det en ekstra kostnad på 31 132 kr for å bruke linezolid i følge denne analysen.

Der linezolidbehandling er lønnsomt i et samfunnsperspektiv er det enda mer lønnsomt fra et sykehusperspektiv. Der det påløper ekstra kostnader ved linezolidbehandling i et samfunnsperspektiv vil det påløpe noe mindre ekstra kostnader i et sykehusperspektiv. Dette fordi sykehuset i tillegg til å spare liggedøgn pga. tidligere utskrivning, kan la folketrygden dekke utgiftene til linezolid når pasienten skrives ut med peroral linezolid. Det er likevel betenkeligheter med å bruke linezolid selv når det kan se ut til å være det mest kostnadseffektive alternativet. Nøyaktig form for infeksjon, faren for utvikling av uheldig resistens og øvrige usikkerhetsmomenter ved analysen må vurderes før man tar et valg om man skal bruke linezolid eller vancomycin.

7. Referanser

1. Norske retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse til bruk ved refusjonssøknader
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____16509.aspx
2. Antibiotikaretningslinjer
<http://www.helsebiblioteket.no/microsite/Antibiotikaretningslinjer>
3. Meldingssystem for smittsomme sykdommer
<http://www.msis.no/>
4. Ny veileder MRSA (2008)
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,3425:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:71857::1:5569:2:::0:0
5. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten
<http://www.helsebiblioteket.no/microsite/Antibiotikaretningslinjer>
6. Antibiotikaveileder UNN om MRSA
<http://www.unn.no/antibiotikaveileder/category16586.html>
7. Drew RH. Emerging options for treatment of invasive, multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy*. 2007 Feb;27(2):227-49.
8. Innsatsstyrt finansiering
http://u2nett.shdir.no/finansieringsordninger/regelverk_innsatsstyrt_finansiering_2009_309214
9. Felleskatalogen 2009.
10. Refusjonslisten
http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/Refusjonsliste____71551.aspx
11. Forskrift om allmennfarlige smittsomme sykdommer
<http://www.lovdatab.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-19950101-0100.html>
12. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)
<http://www.lovdatab.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20070628-0814.html#4>
13. TNF-hemmere dekkes ikke lenger av folketrygden
<http://www.nav.no/1073751293.cms>
14. Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, et al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy*. 2001 Mar;21(3):263-74.
15. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Nov;56(5):923-9.
16. Ognøy AH. (farmasøytisk rådgiver i LIS). Personlig meddelelse.
17. Legemiddelverkets modell for beregning av AUP fra AIP
http://www.legemiddelverket.no/upload/aup_beregning_nettsversjon08.xls
18. NIMES produktside
<http://www.nirvaco.no/Produkter/NIMES>
19. Bakken S. (ved økonomiavdelingen på UNN). Personlig meddelelse.
20. Gjennomsnittlig lønn for sykepleier og hjelpepleier
<http://www.ssb.no/lonnstasyk/tab-2009-03-13-03.html>
21. Gjelsvik R. Bruk av lønnsomhetsanalyser i helsevesenet – et prinsippnotat. Notatserie i helseøkonomi. 2004(13).
22. Kragh M. (avdelingsleder ved laboratoriene) Personlig meddelelse.
23. Mims CA. *Medical microbiology - chapter 33 and patogen parade*. Edinburgh: Mosby; 2004.
24. Stafylokokkinfeksjoner (inkl. MRSA-infeksjoner)

- http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,1904:1:0:0::0:0&MainLeft_5799=5544:56061::1:5800:112::0:0
25. Pasienthåndboka om MRSA
<http://www.pasienthandboka.no/default.asp?mode=document&documentid=8519>
 26. En siste skanse faller?
http://www.tidsskriftet.no/?seks_id=594974
 27. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 28;99(11):7687-92.
 28. Elstrom P, Iversen B, Aavitsland P. Should children adopted from abroad be screened for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008 Jan 31;128(3):291-3.
 29. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Jama*. 2007 Oct 17;298(15):1763-71.
 30. Dhingra RK, Williams RC, Jr., Reed WP. Effects of pneumococcal mucopeptide and capsular polysaccharide on phagocytosis. *Infect Immun*. 1977 Jan;15(1):169-74.
 31. Schlievert PM, Jablonski LM, Roggiani M, Sadler I, Callantine S, Mitchell DT, et al. Pyrogenic toxin superantigen site specificity in toxic shock syndrome and food poisoning in animals. *Infect Immun*. 2000 Jun;68(6):3630-4.
 32. Kainer MA. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
www.secebt.org/uploads/documents/Kainer_MRSA.ppt
 33. Preparatomtaler eSPC
<http://www.legemiddelverket.no/spc/>
 34. Ruhani K. (infeksjonslege på medisinsk klinikk på UNN). Personlig meddelelse.
 35. Ian R. Welshman TASGLJDJSNKH. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2001;22(3):91-7.
 36. Legemiddelhåndboka
<http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>
 37. DRUID
<http://www.interaksjoner.no/>
 38. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg*. 2004 Dec;188(6):760-6.
 39. Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Dec;60(6):1361-9.
 40. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):402-12.
 41. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther*. 2003 Mar;25(3):980-92.
 42. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jun;49(6):2260-6.
 43. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis*. 2002 Jun 1;34(11):1481-90.

44. Bounthavong M, Hsu DI, Okamoto MP. Cost-effectiveness analysis of linezolid vs. vancomycin in treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections using a decision analytic model. *Int J Clin Pract.* 2009 Mar;63(3):376-86.
45. Lorentzen M. (sykepleier på medisinsk klinikk på UNN). Personlig meddelelse.
46. Pris- og refusjonsoversikt av legemidler
http://www.legemiddelverket.no/upload/prisdokumenter/priser_legemidler_01_04_2009.xls
47. Gravferdstønad fra NAV
<http://www.nav.no/page?id=326>
48. Aaserud Mp. Helseøkonomisk evaluering av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer
<http://www.kunnskapssenteret.no/binary?id=1186>
49. De 25 legemidlene på det norske markedet med høyest omsetning
http://www.felleskatalogen.com/felleskatalogen/html/content/static/tallogfakta/kap_1/108.htm

1

8. Vedlegg

Vedlegg 1 (Biotilgjengelighetsstudie av linezolid)

Linezolid Absolute Bioavailability and the Effect of Food on Oral Bioavailability

ABSTRACT: Linezolid is a novel oxazolidinone antibiotic that has a spectrum of activity encompassing a variety of Gram-positive bacteria. The objectives of this study were twofold: (1) to compare the absorption of linezolid tablets given immediately following a high-fat meal with the absorption of tablets administered while fasting, and (2) to assess the bioavailability of a 375-mg oral dose given while fasting relative to a 375-mg dose of linezolid sterile solution given intravenously. Venous blood samples were taken over the 48 h following the single dose administration of both the oral and intravenous (IV) treatment. Samples were subsequently frozen for the determination of linezolid concentrations by HPLC. The only statistically significant difference between the fasted and the fed treatment was in peak plasma concentration, with the mean C_{max} for fasted subjects being 23% greater than that for subjects after consumption of a highfat meal. Comparable $AUC_{0-\infty}$ values were measured under both conditions, indicating that the overall extent of absorption is the same. Therefore, the difference in C_{max} , while statistically significant, should not affect the therapeutic efficacy of linezolid when it is administered with food. There were no statistically significant differences in $AUC_{0-\infty}$, CL or half-life between the fasted oral treatment and the intravenous treatment. As expected, C_{max} was statistically different between the two treatments. However, the mean absolute bioavailability (F) of the tablet, using the IV sterile solution as the reference treatment, was 103% ($\pm 20\%$). Copyright 2001 John Wiley & Sons, Ltd.

Key words: linezolid; bioavailability; food effect

Vedlegg 2 (Studien som piggyback-analysen er basert på)

Known or Suspected Methicillin-Resistant *Staphylococcus* Species Infections Treated with Linezolid or Vancomycin: A Randomized, Multicenter Trial

Zhiming Li, M.D., Ph.D., Richard J. Willke, Ph.D., Lionel A. Pinto, M.S., Brian E. Rittenhouse, Ph.D., Michael J. Rybak, Pharm.D., Andreas M. Pleil, Ph.D., Charles W. Crouch, B.S., Barry Hafkin, M.D., and Henry A. Glick, Ph.D.

Study Objective. To compare hospital length of stay (LOS), weekly discharges, and days of antibiotic treatment with linezolid (intravenous with oral follow-up) and vancomycin (intravenous only).

Design. Multinational, randomized, phase III trial.

Settings. Hospitals in North America, Latin America, and Europe.

Patients. Four hundred sixty hospitalized patients with infections of known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species.

Intervention. Administration of linezolid or vancomycin.

Measurements and Main Results. For linezolid recipients, median LOS was 5 and 8 days shorter ($p=0.05$ and 0.003) in the complicated skin and soft tissue infection intent-to-treat (230 patients) and clinically evaluable (144) samples, and slightly but not significantly shorter in the overall intent-to-treat (460) and clinically evaluable (254) samples. In all samples, linezolid recipients had more discharges in the first week of treatment and fewer days of intravenous therapy than vancomycin recipients.

Conclusion. Our results support linezolid's ability to reduce medical resource use.

(Pharmacotherapy 2001;21(3):263–274)

Vedlegg 3 (Kliniske studier som sammenligner linezolid og vancomycin omtalt i avsnitt 4.3.2)

Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study

Ethan Rubinstein, Sue K. Cammarata, Thomas H. Oliphant, Richard G. Wunderink, and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group^a

Linezolid, the first oxazolidinone, is active against gram-positive bacteria, including multidrug-resistant strains. This multinational, randomized, double-blind, controlled trial compared the efficacy, safety, and tolerability of linezolid with vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia. A total of 203 patients received intravenous linezolid, 600 mg twice daily, plus aztreonam, and 193 patients received vancomycin, 1 g intravenously twice daily, plus aztreonam for 7–21 days.

Clinical and microbiological outcomes were evaluated at test of cure 12–28 days after treatment. Clinical cure rates (71 [66.4%] of 107 for linezolid vs. 62 [68.1%] of 91 for vancomycin) and microbiological success rates (36 [67.9%] of 53 vs. 28 [71.8%] of 39, respectively) for evaluable patients were equivalent between treatment groups. Eradication rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and safety evaluations were similar between treatment groups. Resistance to either treatment was not detected. Linezolid is a well-tolerated, effective treatment for adults with gram-positive nosocomial pneumonia.

Vancomycin in the Treatment of Patients with Nosocomial Pneumonia

Richard G. Wunderink, MD, Sue K. Cammarata, MD, Thomas H. Oliphant, PhD, and Marin H. Kollef, MD, for the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group

ABSTRACT

Background: The clinical efficacy and tolerability of linezolid were demonstrated in a previously published, randomized, double-blind, registration study comparing linezolid with vancomycin for the empiric treatment of 396 patients with nosocomial pneumonia.

Objectives: The aims of this study were to obtain additional experience with linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia and to satisfy international regulatory requirements.

Methods: Patients with pneumonia acquired after 48 hours in an inpatient facility were randomly assigned to receive either IV linezolid 600 mg or IV vancomycin 1 g every 12 hours for 7 to 21 consecutive days. Patients also received IV aztreonam 1 to 2 g every 8 hours, which could be discontinued if gramnegative pathogens were not identified. The primary efficacy variables were clinical and microbiologic outcomes in evaluable patients at the follow-up visit 15 to 21 days after the end of therapy. Results from the continuation study were analyzed separately and did not include patients from the previously reported study.

Results: A total of 623 patients were enrolled: 321 in the linezolid group and 302 in the vancomycin group. Mean (SD) ages were 63.1 (19.1) years and 61.9 (19.3) years, respectively. Mean (SD) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores were 14.1 (5.8) and 14.1 (6.2), respectively. There were no significant differences between the linezolid and vancomycin groups at the follow-up visit in clinical cure rates (114/168 [67.9%] and 111/171 [64.9%]) or microbiologic success rates (47/76 [61.8%] and 42/79 [53.2%]) in evaluable patients (excluding those who had indeterminate or missing outcomes). There were also no significant differences in the rates of all drug-related adverse events (14.0% and 14.0%) or those that occurred in >1% of patients, including diarrhea (3.7% and 3.0%), nausea (0.3% and 1.3%), and rash (0.6% and 1.7%) in the linezolid and vancomycin groups, respectively.

Conclusion: In the population studied, linezolid appeared to be as well tolerated and as effective as vancomycin, each in combination with aztreonam. (Clin Ther: 2003;25:980-992) Copyright 2003 Excerpta Medica, Inc.

Key words: linezolid, vancomycin, empiric therapy, nosocomial pneumonia.

Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections

John Weigelt, Kamal Itani, Dennis Stevens, William Lau, Matthew Dryden,
Charles Knirsch, and the Linezolid CSSTI Study Group

Received 15 June 2004/Returned for modification 8 November 2004/Accepted 4 February 2005

Skin and soft tissue infections (SSTIs) are a common cause of morbidity in both the community and the hospital. An SSTI is classified as complicated if the infection has spread to the deeper soft tissues, if surgical intervention is necessary, or if the patient has a comorbid condition hindering treatment response (e.g., diabetes mellitus or human immunodeficiency virus). The purpose of this study was to compare linezolid to vancomycin in the treatment of suspected or proven methicillin-resistant gram-positive complicated SSTIs (CSSTIs) requiring hospitalization. This was a randomized, open-label, comparator-controlled, multicenter, multinational study that included patients with suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections that involved substantial areas of skin or deeper soft tissues, such as cellulitis, abscesses, infected ulcers, or burns (<10% of total body surface area). Patients were randomized (1:1) to receive linezolid (600 mg) every 12 h either intravenously (i.v.) or orally or vancomycin (1 g) every 12 h i.v. In the intent-to-treat population, 92.2% and 88.5% of patients treated with linezolid and vancomycin, respectively, were clinically cured at the test-of-cure (TOC) visit ($P = 0.057$). Linezolid outcomes (124/140 patients or 88.6%) were superior to vancomycin outcomes (97/145 patients or 66.9%) at the TOC visit for patients with MRSA infections ($P < 0.001$). Drug-related adverse events were reported in similar numbers in both the linezolid and the vancomycin arms of the trial. The results of this study demonstrate that linezolid therapy is well tolerated, equivalent to vancomycin in treating CSSTIs, and superior to vancomycin in the treatment of CSSTIs due to MRSA.

Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections

Dennis L. Stevens, Daniel Herr, Harry Lampiris, John Lee Hunt, Donald H. Batts, Barry Hafkin, and the Linezolid MRSA Study Group

Linezolid, the first available member of a new antibiotic class, the oxazolidinones, is broadly active against gram-positive bacteria, including drug-resistant strains. In this randomized, open-label trial, hospitalized adults with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections were treated with linezolid (600 mg twice daily; *np*240) or vancomycin (1 g twice daily; *np*220) for 7–28 days. *S. aureus* was isolated from 53% of patients; 93% of these isolates were MRSA. Skin and soft-tissue infection was the most common diagnosis, followed by pneumonia and urinary tract infection. At the test-of-cure visit (15–21 days after the end of therapy), among evaluable patients with MRSA, there was no statistical difference between the 2 treatment groups with respect to clinical cure rates (73.2% of patients in the linezolid group and 73.1% in the vancomycin group) or microbiological success rates (58.9% in the linezolid group and 63.2% in the vancomycin group). Both regimens were well tolerated, with similar rates of adverse events.

Vedlegg 4 (Cochrane review)

Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies

Andrew F. Shorr, Mark J. Kunkel and Marin Kollef

Received 10 February 2005; returned 14 March 2005; revised 1 September 2005; accepted 8 September 2005

Objectives: To compare outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia treated with linezolid with those of vancomycin-treated patients.

Methods: We pooled and analysed five randomized studies comparing linezolid with vancomycin, focusing on the 144 adults with *S. aureus* bacteraemia, which was secondary in >70% of patients. Efficacy variables were clinical cure of primary infection, microbiological success (eradication of *S. aureus* from blood or presumed eradication based on clinical cure of primary infection), survival, and outcome predictors identified by multivariate logistic regression.

Results: Of 99 clinically evaluable patients, primary infection was cured in 28 (55%) of 51 linezolid recipients and 25 (52%) of 48 vancomycin recipients [odds ratio (OR) for cure with linezolid versus vancomycin, 1.12; 95% confidence interval (CI), 0.51–2.47]. There were no between-group differences in the meta-analysis (OR, 1.16; 95% CI, 0.5–2.65). Of 53 evaluable patients with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) bacteraemia, clinical cure occurred in 14 (56%) of 25 linezolid recipients and 13 (46%) of 28 vancomycin recipients (OR, 1.47; 95% CI, 0.50–4.34). Microbiological success occurred in 41 (69%) of 59 linezolid recipients and 41 (73%) of 56 vancomycin recipients (OR, 0.83; 95% CI, 0.37–1.87). Fifty-five (74%) of 74 linezolid recipients survived versus 52 (74%) of 70 vancomycin recipients (OR, 1.00; 95% CI, 0.47–2.12). In the multivariate analysis, treatment group was not a significant predictor of clinical cure or survival.

Conclusions: Linezolid was associated with outcomes that were not inferior to those of vancomycin in patients with secondary *S. aureus* bacteraemia.

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, survival, thrombocytopenia

Vedlegg 5 (Legemiddeløkonomisk analyse av behandlingalternativene linezolid og vancomycin)

Cost-effectiveness analysis of linezolid vs. Vancomycin in treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections using a decision analytic model

M. Bounthavong, D. I. Hsu, M. P. Okamoto

SUMMARY

Purpose: To evaluate the cost-effectiveness of vancomycin vs. linezolid in complicated skin and soft tissue infections (cSSTIs) with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) using a decision analytic (DA) model. **Methods:** A DA model was created to evaluate the cost-effectiveness of four treatment strategies in the treatment of MRSA cSSTIs: linezolid intravenous (i.v.) to oral (LIN), vancomycin i.v. inpatient treatment (VAN-1), vancomycin i.v. switch to oral linezolid (VAN-2) and vancomycin i.v. switch to outpatient vancomycin i.v. (VAN-3). Probabilities were determined from published clinical trials. Incremental cost-effectiveness ratios for the various strategies were the primary outcome. Univariate (one-way) sensitivity analysis and second-order Monte Carlo simulation (using 10,000 trials) were conducted for all parameters used in the model. **Results:** The DA model predicted that VAN-3 was the most cost-effective strategy from the base-case analysis. Average cost-effectiveness ratio for this strategy was \$26,831.42/cure. Univariate sensitivity analysis revealed that the model was sensitive to linezolid duration of inpatient stay and duration of i.v. vancomycin before switching to an oral agent or discharged with outpatient i.v. administration with vancomycin. Probabilistic sensitivity analysis showed that VAN-1 was dominated by LIN, but LIN was only 30% cost-effective compared with VAN-3. Acceptability curve showed that the probability of choosing LIN as a cost-effective strategy compared with VAN-1, VAN-2 and VAN-3 increased as the willingness-to-pay (WTP) increased.

Conclusion: Alternative vancomycin strategies (VAN-2 and VAN-3) that take advantage of early discharge opportunities were cost-effective compared with LIN. However, LIN's higher efficacy would make it cost-effective for payers with a high WTP threshold.

Vedlegg 6 (Intervju med sykepleier og lege)

Sammendrag av intervjuet med Merete Lorentzen (sykepleier):

1. Hvilke typer antibiotika er mest brukt hos dere mot MRSA?

Svar: Få pasienter, vancomycin og linezolid mot invasiv MRSA i følge veilederen på sykehuset. Når det er påvist MRSA infeksjon, så ligger pasienten isolert på infeksjonsmedisinsk seksjon i medisinsk klinikk. Ved annen infeksjon der det og blir brukt linezolid eller vancomycin, kan pasienten dele rom med andre eller ligge på annen seksjon.

2. a) Hvor på sykehuset behandles/oppholder de som blir behandlet med vancomycin seg?

b) Hvor behandles/oppholder de som blir behandlet med linezolid seg?

Svar: Begge oppholder seg på et isolert enerom på medisinsk klinikk. Basale smittevernrutiner skal følges, samt retningslinjer for isolering av pasient med smittsom sykdom.

3. a) Hvordan håndteres smittefaren på sykehuset?

Isoleringer, følger hygienehåndboka og de vanlige retningslinjene

b) Hvilke spesielt ressurskrevende tiltak benyttes for å håndtere denne faren?

Svar: Av/påkledning, munnbind, hansker

4. a) Hvem følger opp pasienten som blir behandlet med vancomycin?

- Lege
- Sykepleiere
- Hjelpepleiere/Annet pleiepersonell
- Annet personale

b) Hva er tidsbruken for hver av de som følger opp pasienten?

5. a) Hvem følger opp pasienten som blir behandlet med linezolid?

- Lege
- Sykepleiere
- Hjelpepleiere/Annet pleiepersonell
- Annet personale

b) Hva er tidsbruken for hver av de som følger opp pasienten?

Svar på 4 og 5: Bare sykepleiere og leger på avdelingen. Klinisk kjemisk analyserer prøvene. På vancomycin er man oftere innom de første dagene pga. fare for vancomycin-rush. Bruker en intern perm for blanding av infusjoner. Ca. tidsbruk: tablett: 1 min. Linezolid-sett: 3 min. Vancomycin: 5-10 min (20 minutter maksimalt selv for en som er ny). Infusjoner kan ta 30 min. i ekstra oppfølging hver dag enn bare peroral. Når pasienten skal starte med vancomycin, så følger man pasienten tett opp de første dosene og man følger hastigheten på infusjonen, for å unngå vanco-rush. Dette gjøres med alle nye medikamenter som pasienten starter med, men enkelte preparater som vancomycin, kan gi ubehagelige bivirkninger tidlig.

6. a) Hva skjer etter utskrivelse av pasienter ferdigbehandlet med Vancomycin?

b) Havner pasientene på sykehjem, hos hjemmetjenesten eller i vanlig bolig? Kan det sies noe om typisk antall dagers opphold/oppfølging de forskjellige steder?

c) Hvilken type oppfølging er det etterpå?

- Hjemmesykepleie
- Hjemmehjelp
- Blodprøver
- Annen oppfølging

Svar: Burde gå greit å ta peroralt hjemme hvis pasienten er oppegående. Noen pasienter av alle grupper kan være ferdig til å skrives ut, men sykehjem ikke klare til å ta imot. De fleste blir behandlet ferdig i sykehus, og saneres etter ankomst hjemmet. Enkelte sykehjem/kommuner har vansker med å ta i mot, da de ofte har for lite fagpersonell og i tillegg ikke har de estetiske utformingene som kreves for å ta i mot pasient med smittsom sykdom. I tillegg har de ikke gode nok utviklet IKP (internkontroll program) for hvordan de skal håndtere slike situasjoner.

7. De som evt. skrives ut med linezolid, er oppfølgingen annerledes enn de som kommer ut ferdigbehandlet med vancomycin?

Svar: Ikke åpenbare forskjeller.

Noen tanker tilslutt:

Infeksjonssykdom med tilhørende isolasjon kan være belastende for pasienten. Kan være egenverdi å være hjemme/ikke isolert på sykehuset. Viktig med informasjon om hvorfor tiltakene gjøres. MRSA kan være en del av et komplekst sykdomsbilde.

Sammendrag av intervjuet med Khaled Ruhani (lege):

1. Hvilke typer antibiotika er mest brukt hos dere mot MRSA?

Svar: Få pasienter, også andre antibiotika enn vancomycin og linezolid mot MRSA; klindamycin, trimetoprim-sulfametoksazol.

2. a) Hvor på sykehuset behandles/oppholder de som blir behandlet med vancomycin seg?

b) Hvor behandles/oppholder de som blir behandlet med linezolid seg?

Svar: Begge oppholder seg på et isolert enerom på medisinsk klinikk.

Samtale: Linezolid har den ulempen med benmargsdepresjon og vancomycin er nefrotoksisk (også ortotoksisk). Husk at linezolid er bakteriostatisk og vancomycin er baktericid. Endokarditt for eksempel kan ikke behandles med bakteriostatisk. Prøver å begrense tiden man går på linezolid, en pasient kan gå på vancomycin og deretter bytte til linezolid p.o. ved utskrivelse.

Hvor mye tid går til oppfølging når en skal følge med på benmargsdepresjon/suppresjon?

(Hva slags prosedyrer er det snakk om?)

Svar: Ingen ekstra bruk av tid på dette. Granulocytter tas samtidig som den vanlige blodprøven.

Hvor mye tid går til oppfølging når en skal følge med på nefrotoksisitet og ototoksisitet?

(Hva slags prosedyrer er det snakk om?)

Svar: Tas speil hver dag i begynnelsen. Følger mer på kreatinin på de vanlige blodprøvene.