

BAKTERİYEL VE VİRAL İNFEKSİYONLARIN TEDAVİ MALİYETLERİ

Özlem TÜNGER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA
otunger@hotmail.com

ÖZET

Tüm dünya ülkelerinin bütçelerinden sağlık hizmetleri için ayrılan payın gittikçe artması ve toplumların bunu karşılayamayacak hale gelmesi nedeniyle, sağlık ekonomisi son yıllarda üzerinde en fazla konuşulan ve tartışılan konulardan biri olmuştur. Kaynakların en ideal şekilde kullanılmasını sağlamak için sağlık güvencesi kapsamındaki ilaç listelerinin oluşturulması ve geri ödeme koşullarına karar verilmesi aşamalarında ekonomik değerlendirmenin değeri büyüktür. Bakteriyel ve viral infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar sağlık harcamalarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu yazıda bakteriyel ve viral infeksiyonların maliyetlerini hesaplarken kullanılan farmakoekonomik analizler, dikkat edilmesi gereken noktalar ve sorunlar irdelenmiştir.

Anahtar sözcükler: antibakteriyel tedavi, antiviral tedavi, farmakoekonomi, maliyet etkinlik analizi

SUMMARY

Costs of Antibacterial and Antiviral Treatment

In recent years, the Health Economics has been one of the most important matter in question, due to both increase of portion in budgets for healthcare costs of all countries in the world, and difficulties to meet this costs by their societies. The economical evaluation is very important, while forming both the healthcare guaranteed formulary, and the pay-back policy, in order to use the resources in an optimum way. Costs of antibacterial and antiviral treatment are the significant part of healthcare expenses. In this article, pharmacoeconomical analyses, which are used in cost calculations of bacterial and viral infections, problems and important items are reviewed.

Keywords: antibacterial treatment, antiviral treatment, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomics

Sağlık harcamalarının önemli bir kısmını hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara harcanan para oluşturmaktadır. İlaçların akılcı bir biçimde kullanılabilmesi için, etkinlik ve güvenilirliğin genel değerlendirmesinin yanı sıra, farmakoekonomik değerlendirmelerin de yapılması gerekmektedir. Yeni ilaçlar dahil, yeni tedavi ve tanı teknolojilerinin son 50 yıl içinde giderek artan bir şekilde tıbbi kullanıma girmesi, daha yoğun şekilde ilaç kullanan yaşlı nüfus kesiminin artması ve Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde sağlık bakımı harcamalarının ekonomik kaynak artışı ile orantısız bir derecede artması, farmakoekonomi çalışmalarının ve ilaçla ilgili maliyet analizlerinin önemini artırmıştır^(2,3).

Özellikle infeksiyon hastalıkları içinde en sık karşımıza çıkan etkenler bakteriler ve virüs-

ler olduğu için bunların tedavilerinde kullanılan ilaçlar, sağlık harcamaları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle bakteriyel ve viral infeksiyonların tedavisi sırasında farmakoekonomik prensiplere dikkat edilmesi, tüm sağlık giderlerinde önemli bir iyileşme sağlayacaktır.

Bakteriyel infeksiyonlarda tedavi maliyetleri

Bakteriyel infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler tüm reçetelenen ilaçların % 3-25'ini, ilaçların toplam piyasa değerinin % 20'sini, hastane harcamalarının ise yaklaşık % 40-50'sini oluşturmaktadır. Ülkemizde ise yıllık antibiyotik maliyetinin iki milyar dolara yaklaştığı bilinmektedir. Bu nedenle antibiyotikler reçetelenirken klinik, farmakolojik, güvenilirlik ve toksikolojik özelliklerinin yanı sıra farmako-

ekonomik özelliklerinin de dikkate alınması gerekir. İlaçlarla ilgili olarak yapılan farmakoe-ekonomik araştırmaların önemli bir konusu maliyet ve maliyet karşılığında ortaya çıkan kazanç ve yararlılığın araştırılmasıdır. Antibiyotik tedavisinin maliyeti içerisinde en iyi tanımlanmış ve en fazla araştırılmış olan maliyet şekli doğrudan maliyettir (ilaca ödenen para). Ancak tedavi maliyetinin belirlenmesinde sadece ilaç maliyetini dikkate almak çok basit bir yaklaşım olacaktır. Doğrudan ilaç maliyetinin yanı sıra, ilaç dışındaki nedenlere bağlı doğrudan maliyet (ilacın verilmesi sırasında uygulanan yöntemler ve hemşire bakımı gibi), dolaylı maliyet (işgücü kaybı) ve tedaviye bağlı ağrı veya yaşam kalitesinde değişiklik gibi elle tutulamayan, fiziksel olarak tam olarak tanımlanamayan maliyetler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu maliyetlerin de dikkate alınması sonucu doğrudan maliyet bakımından en ucuz gözüken bir ilaçla tedavinin, aslında her zaman en ucuz tedavi olmadığı anlaşılmıştır⁽³⁾.

Farmakoeekonomik araştırmalarda kullanılan başlıca dört yöntem vardır: maliyet-etkinlik analizi (cost-effectiveness analysis), maliyet-minimizasyon analizi (cost-minimization analysis), maliyet-kullanım analizi (cost-utility analysis) ve maliyet-yararlılık analizi (cost-benefit analysis). Bunlardan en çok maliyet-etkinlik ve maliyet-minimizasyon analizleri kullanılmaktadır. Farmakoeekonomik araştırmalara temel olan bu dört yöntemi, farmakoeekonomik modelleri iyi oluşturulmuş ve kesin sonuç alınmış çalışma örnekleri vererek açıklayabiliriz.

Maliyet-etkinlik analizi (cost-effectiveness analysis)

Benzer etkinlik ve güvenilirlik olan yöntemlerin maliyet ve sonuçlar açısından karşılaştırılması söz konusudur. Bu yöntemde ilacın etkinliği semptomsuz gün, kazanılan yaşam yılı, önlenebilir olgu sayısı ve başarılı tedavi sayısı gibi bilinen sonuçlar üzerinden değerlendirilir. İki farklı sağlık girişiminin birbiriyle karşılaştırılabilmesi için aynı birimlerle ölçülebilmesi gerekir. Sonuçlar bir oran halinde ifade edilir (kazanılan yaşam yılı başına maliyet gibi). Eğer sağlık girişiminden birisi en az diğeri kadar etkin veya daha ucuz ise; daha maliyetli olmakla birlikte

sağladığı ek etkinlik ek maliyete eşdeğer ise; daha az etkili ve daha ucuz, ancak aradaki etkinlik farkı maliyete değmeyecek düzeyde ise maliyet-etkin kabul edilebilir. Toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastanede yatan hastalarda moksifloksasin ile amoksisilin-klavulanat±klaritromisin tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, moksifloksasin alan grupta klinik düzelme daha hızlı ve hastanede yatış süresi daha kısa saptanmış, ilaç maliyeti daha fazla olmakla birlikte moksifloksasin tedavisi daha maliyet etkin bulunmuştur⁽⁴⁾.

Maliyet-minimizasyon analizi (cost-minimization analysis)

Etkinlik, güvenilirlik gibi sonuçlar açısından birbirine eşit olduğu varsayılan tedavi yöntemlerinin sadece tıbbi maliyetlerini hesaplayarak yapılan ve en düşük maliyetli tedaviyi belirlemeyi amaçlayan en basit analizdir. Sonuçlar eşit olduğu için değerlendirme sadece maliyet üzerinden yapılmaktadır. Aynı endikasyonda kullanılan klinik olarak eşit etkinlikte, farklı iki antibiyotikğin karşılaştırılmasında bu yöntem kullanılabilir. Mallick ve ark.⁽⁷⁾ komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, tigesiklin ile vankomisin+aztreonam kombinasyonunu hastanede kalış süresi açısından karşılaştırmışlar, sadece tigesiklin alan grupta hastaların ortalama 2 gün kadar daha kısa süre yattıkları, bunun da hasta başına yaklaşık 1500 dolar maliyet kazancına neden olduğunu saptamışlardır.

Maliyet-kullanım analizi (cost-utility analysis)

Maliyet etkinlik analizinden farklı olarak yaşam kalitesi de dikkate alınır. Yakınmalar, mental ve sosyal durum, hastanın kendi sağlığını algılayışı gibi kriterler üzerinden değerlendirme yapılır ve sonuçlar kaliteye uyarlanmış yaşam yılı (quality-adjusted life-year-QALY) olarak ifade edilir. Hastaların tedavilerin yaşam kalitesi ile ilgili çeşitli yönleri hakkında yaptıkları tercihlere ait skorlara dayalı bir ölçüm yapılır. Bu skorlara yaşam kalitesi skorları adı da verilir. İlaçların ruhsatlandırılması aşamasında, geri-ödeme planı içine alınma kararının verilmesinde ve sağlık hizmeti bütçesinin dağıtılmasında bu tip analizler kullanılabilir. Akut otitis

medialı çocuklarda yapılan bir çalışmada olgular dikkatli gözetim altında olanlar, tedavisi gecikenler, 5 günlük amoksisilin tedavisi alanlar ve 7-10 günlük amoksisilin tedavisi alanlar olmak üzere dört gruba ayrılmış, sonuçlar kaliteye uyarlanmış yaşam yılı başına maliyet olarak değerlendirilmiştir. Olgular temel alınarak değerlendirildiğinde 7-10 günlük amoksisilin tedavisi en etkili yöntem olarak belirlenmiş, tedavisi gecikenlerle karşılaştırıldığında kaliteye uyarlanmış yaşam yılı başına 56,000 dolar kazanç sağladığı belirlenmiştir⁽¹⁾.

Maliyet-yararlılık analizi (cost-benefit analysis)

Herhangi bir tedavi girişiminin maliyetlerini ve sağladığı kazançlarının parasal olarak değerlendirilmesi esasına dayanır. Hem maliyeti hem de sağlık bakımından kazancı para birimi ile ölçer. Ancak en önemli dezavantajı klinik sonuçların, ilaç etkinliğinin sağladığı klinik yararların veya sağlık bakımından kazançların para birimine çevirerek parasal kazançla dönüştürülmesindeki zorluklar ve etik sorunlar nedeniyle sağlık alanında tercih edilen analizler olmamasıdır⁽³⁾.

Bu ana başlıklar dışında farmakoekonomiyle ilişkili hastalık maliyet analizi gibi başka yöntemler de vardır. Hastalık maliyet analizi, özellikle komplike infeksiyonlarda maliyetin hesaplanmasında önemlidir. Bir hastalıktan ve bunun sonucunda toplum içinde olmaktan dolayı meydana gelen tüm maliyetleri kapsar. İşgücü kaybı, gelir kaybı, vergi kaybı gibi ekonomik göstergeler değerlendirilir. Hastalık maliyet analizlerini esas alan çalışmaların çoğunda antimikrobiyal direncin toplum sağlığı ve ekonomisi üzerine etkisi araştırılmıştır⁽²⁾. Bunlar içinde özellikle iyi planlanmış olan çalışmalardan önemli sonuçlar elde edilmiştir. Vankomisine dirençli enterokok infeksiyonu olan hastalar üzerinde yapılan 1:3 oranında eşleştirme yapılan kontrollü bir kohort çalışmasında bu infeksiyona bağlı hasta başına düşen ek maliyet 12,000 dolardan fazla bulunmuştur⁽³⁾. Klepser ve ark.⁽⁶⁾ *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonu olan hastalarda hastanede yatış süresinin ve maliyetin penisiline dirençli grupta anlamlı oranda daha fazla olduğunu saptamışlardır. Maliyeti etkileyen bir diğer konu da antibiyotiklerin uygun

kullanımıdır. Yapılan çalışmalarda uygun antimikrobiyal kullanımının direnç oranlarını belirgin şekilde azalttığı kanıtlanmıştır. Bununla ilişkili olarak, maliyetin azaltılmasında uygun antibiyotik kullanımı da önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Edelsberg ve ark.⁽⁵⁾ uygunsuz antibiyotik kullanımının komplike deri-yumuşak doku infeksiyonu olan hastalarda mortaliteyi üç kat artırdığı, yatış süresini 4.3 gün uzattığı, hasta başına maliyeti 4,800 dolar artırdığını bildirmişlerdir.

Olası mikroorganizma-ilaç eşleşmesi düşünüldüğünde olası senaryoların fazlalığı farmakoekonomik çalışmaların değerlendirilmesini ve sonuçların yorumlanmasını daha da kompleks hale sokmaktadır. Bunun yanı sıra hazırlanmış rehberler infeksiyon hastalıklarının tedavilerinin değerlendirilmesini kolaylaştırmakla birlikte, sonuçlar farklı kurumlar için genelleştirilemeyebilir.

Viral infeksiyonlarda tedavi maliyetleri

Yukarıda anlatılan farmakoekonomik analizlerin esasları ve yaşanan zorluklar viral infeksiyonlar için de geçerlidir. Viral infeksiyonların bakteriyel infeksiyonlardan en önemli farkı özgül antiviral tedavi gerektiren infeksiyonların ve antiviral çeşitliliğinin azlığıdır. Solunum yolu infeksiyonu ve gastroenteritler gibi toplum kaynaklı infeksiyonlarda virüsler önemli bir yer tutar. Ancak bunların tedavisinde özgül bir antiviral kullanılmaz. AIDS, kronik hepatit gibi daha az sıklıkta görülen kronik infeksiyonların tedavisi çok uzun süreli ve pahalıdır. Bu nedenle farmakoekonomik çalışmalar özellikle bu kronik infeksiyonlar üzerine yönelmiştir.

HIV infeksiyonunun tedavisinde özellikle son 20 yılda çok fazla seçenek oluşmuştur. Monoterapiden (gebeler ve bebekler gibi özel gruplarda) üçlü kombinasyona (highly active antiretroviral therapy: HAART) kadar değişik tedavi protokolleri uygulanmakta, bu da tedavi maliyetlerinde önemli farklılıklara yol açmaktadır. Hastalıkta progresyon olması hastanede yatış maliyeti gibi ek maliyetlerin olmasına, yaşam kalitesinde değişikliklere neden olur. Bu nedenle maliyet analizleri hesaplanırken dolaylı veya dolaysız tüm maliyetlerin dikkate alınması

gerekir. Hastaların izleminde en önemli gösterge olarak CD4 sayıları ve viral yük kullanılmakta, hastaların çok uzun süre izlenmesi gerekmektedir. Bundan dolayı bu çalışmaların sonlanıp yayınlanması uzun süreleri alabilmektedir. HIV-1 infekte hastalarda emtrisitabin/tenofovir ile zidovudin/lamivudinin efavirenzli kombinasyonlarının maliyet etkinlik olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada emtrisitabin/tenofovirli kombinasyonun benzer etkinlikte olduğu, daha iyi tolere edilebildiği, maliyet olarak yaklaşık hasta başına 9,750 dolar daha ucuz olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Hepatit C infeksiyonuna gelince tedavide çok fazla alternatif olmaması ile diğerlerinden ayrılmaktadır. ABD’de yaklaşık 4 milyon HCV infeksiyonlu olduğu, bunların da 2.7 milyonunun kronik infeksiyonlu olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde bu hastalığın sıklığı tam olarak bilinmemekte, yapılan çalışmalarda % 1-2.5 arasında oranlar bildirilmektedir. Çoğu kan donörlerinde yapılan bu çalışmaların sonuçlarının toplum geneline yansıtılamayacağı unutulmamalıdır. Sıklığı çok olmamakla birlikte, neden olduğu kronik hepatit, siroz ve kanser gibi klinik sonuçlar nedeniyle morbidite, mortalite ve maliyet açısından dikkate alınması gereken bir hastalıktır. ABD’de 1998’de hastaneye başvuruların (140,000) % 2’sinin HCV komplikasyonu ile ilişkili olduğu, bunun da kullanılan sağlık kaynakları içinde 1 milyar dolar maliyete yol açtığı belirlenmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda pegile-interferon ve ribavirin kombinasyonunun, konvansiyonel interferon ve ribavirin kombinasyonuna göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tatsch ve ark.⁽¹¹⁾ yaptıkları bir maliyet-etkinlik çalışmasında, genotip 1’li kronik HCV hastalarının tedavisinde pegile interferonlu kombinasyonun konvansiyonel interferonlu kombinasyona göre kaliteye uyarlanmış yıl başına (QALY) 2,600 dolar daha ucuz olduğu saptanmıştır.

Hepatit B infeksiyonu hepatit C’ye göre daha yaygın bir infeksiyondur. Siroz, hepatosellüler karsinom, karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlarla sonuçlanabileceğinden kronik HBV infeksiyonunun tedavisi maliyet etkin bir tedavidir. Ülkemizde kronik HBV infeksiyonunun aylık tedavi maliyeti 1000-2500 TL arasındadır. Kronik HBV infeksiyonunda tedavi seçe-

neği HCV’ye göre daha fazladır. Ancak bu antiviraller için en önemli dezavantaj direnç gelişimidir. Lamivudine karşı direnç gelişimi her yıl % 20, adefovire karşı daha yavaş olmakla birlikte HBeAg negatif hastalarda 5 yıl sonra % 20-30 oranında direnç geliştiği bildirilmektedir. Bu nedenle tedavide genetik bariyer önemlidir. Entekavir, tenofovir gibi daha yeni olan antivirallerin adefovir ve lamivudine göre daha fazla genetik bariyer sağladığı, ilaca karşı direnci azalttıkları gösterilmiştir. Antivirallerin birbiriyle karşılaştırıldığı pek çok maliyet etkinlik çalışması sonucunda ortak olan görüş entekavir ve tenofovirin diğerlerine göre daha maliyet etkin olduklarıdır. Ancak sağlık için sınırlı kaynakları olan HBeAg negatif hastaların daha fazla oranda görüldüğü bizim gibi ülkelerde naiv hastalarda ilk basamakta interferon tedavi şansı verilmesi önerilmektedir⁽⁹⁾.

Aşıyla korunulabilmesi, ölüm gibi ciddi sonuçlara neden olabilmesi, önemli oranda işgücü ve gelir kaybına yol açabilmesi nedeniyle influenza da farmakoekonomik analizler açısından araştırmacılar için önemli bir ilgi odağı olmuştur. Özellikle etkili önlem ve tedavi yöntemleriyle maliyet kazancı sağlanacağı kesindir. En etkili koruyucu önlem aşılama olmakla birlikte, toplumun bu uygulamaya uyumu tam olmayabilir, belli bazı risk gruplarında ise aşı uygulanamayabilir. Bu durumda antiviral tedavi daha da önem kazanmaktadır. Mauskopf ve ark.⁽⁸⁾ yüksek risk grubunda yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, zanamivir tedavisinin maliyet etkinliği araştırılmış, bu tedavi yönteminin plasebo grubuna göre QALY başına 11,715 Avustralya doları daha ucuz olduğu saptanmıştır.

Bu farmakoekonomik analizleri değişik viral infeksiyonlarda ve çeşitli antiviral ilaçların araştırıldığı değişik senaryolar için yapmak mümkündür. Önemli olan maliyetin hesaplanabilmesi için çalışma modellerinin iyi oluşturulmasıdır.

Farmakoekonomik analizlerde yaşanan sorunlar

-Değerlendirilecek maliyetlerin belirlenmesi: Antibakteriyel ve antiviral ilaçların ve bunların yan etkilerinin maliyetlerinin araştırıldı-

ğı çalışmalarda yapılan en önemli yanlışlık hesaplanacak maliyetin iyi seçilmemesidir. Çalışmaların çoğunda sadece ilaç maliyeti dikkate alınmakta, hastanede yatış sırasında ilaç uygulaması ve hemşire bakımı gibi diğer maliyete neden olan faktörler dikkate alınmamaktadır.

-İdeal yöntemin belirlenmesi: Çoğu prospektif çalışma normal tıp uygulamasını temsil etmeyen randomize klinik çalışmalar olduğu için, yapılan maliyet analizi sonuçları genelleştirilemeyebilir. Maliyetin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalarda enfeksiyon hastalıklarının maliyetini diğer tanıların tedavi maliyetinden ayırt etmek zor olabilir. Bir maliyet değerlendirme yöntemi olan uzman görüşü, gerçek hasta maliyetini değerlendirmede yeterli olmayabilir, istatistiksel analizlerde kullanılabilecek değişikliklerin yaratılmasını sağlamayabilir.

-Analizlere ait dezavantajlar: Maliyet minimizasyon analizinde klinik sonuçların eşit olduğunu saptamak zor olabilir. Maliyet etkinlik analizinde tek bir sonucun veya sonuçla ilgili tek bir kriterin veya ölçümün karşılaştırılması söz konusudur, ancak bazı hastalıklarda tedavi yönteminin etkinliği için gösterge olabilecek farklı bir ölçüm veya kriter olmayabilir. Maliyet-yararlılık analizinde bazı klinik sonuçların parayla ilgili değerini ölçmek çok zordur. Karşılaştırmaları yorumlarken oranlama şeklindeki ölçümlerin kullanılması, karşılaştırılan tedavi yöntemleri arasındaki maliyet veya klinik sonuç açısından farklılığın büyüklüğünü yansıtamayabilir. Bu nedenle oranlama şeklindeki ölçümler bütçeye olan katkıyı belirlemede kullanışlı değildir.

-Güncelliği kaybetmeme ve sonuçların genelleştirilebilme sorunu: Genellikle yayınlanmalarında gecikme olması nedeniyle farmakoeconomik analizlerin güncelliği bozulabilir. Bu konu özellikle yeni bir ilacın piyasaya çıkartılması ve ilaç listelerine sokulması esnasında daha da önem kazanmaktadır. Bir çalışma modelinin oluşturulmasında farklı bakış açıları ve farklı olasılıklar dikkate alınmışsa, farklı ve bazen zıt sonuçlar bile elde edilebilir. Bu nedenle çalışma modellerinin özenle oluşturulması önemlidir. Sponsor firmaların neden olabileceği önyargı ve farmakoeconomik analizler için kurumlarda uzmanlaşmış personelin eksikliği

de önemli kısıtlayıcı faktörler olarak sıralanabilir⁽³⁾.

Maliyet analizlerinin bu dezavantajları ve enfeksiyon hastalıklarının tedavilerinin kompleks olabilmesi nedeniyle güvenilir, sağlam, sonuçları genelleştirilebilen çalışmaların planlanması ve yapılması zordur. Maliyet çalışmalarının planlanması sırasında amaç, analiz tipi, altta yatan hastalıklar, kontrol hastalarının seçimi, hastalığın ciddiyeti, tedavinin uygunluğu ve direnç oranları dikkate alınmalıdır. İlaçların farmakoeconomik olarak değerlendirilmesi önemlidir, ancak tek gösterge olarak alınmamalı, güvenilirlik ve etkinlikleri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Coco AS: Cost-effectiveness analysis of treatment options for acute otitis media, *Ann Fam Med* 2007;5(1):29-38.
2. Cosgrove SE, Carmeli Y: The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes, *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1433-7.
3. Davey P: Pharmacoeconomics of appropriate antimicrobial use, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22(1-2):225-9.
4. Drummond MF, Becker DL, Hux M et al: An economic evaluation of sequential i.v/po moxifloxacin therapy compared to i.v/po co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, *Chest* 2003;124(2):526-35.
5. Edelsberg J, Berger A, Weber DJ, Mallick R, Kuznik A, Oster G: Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(2):160-9.
6. Klepser ME, Klepser DG, Ernst EJ et al: Health care resource utilization associated with treatment of penicillin-susceptible and -nonsusceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Pharmacotherapy* 2003;23(3):349-59.
7. Mallick R, Kuznik A, Weber D: Treatment of complicated skin and skin structure infections in the US: expected cost differences between tigecycline and vancomycin/aztreonam [abstract], *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 4):P1494.
8. Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors DM, Lamb SC, Rutherford C: Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high

- risk population in Australia, *Pharmacoeconomics* 2000;17(6):611-20.
9. Rajendra A, Wong JB: Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C, *J Hepatol* 2007;47(4):608-17.
 10. Sanchez-de la Rosa R, Herrera L, Moreno S: Cost-effectiveness analysis of emtricitabine/tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected patients, *Clin Ther* 2008;30(2):372-81.
 11. Tatsch FF, Sette H Jr, Vianna D: Pharmacoeconomics applied to chronic hepatitis C, *Braz J Infect Dis* 2006;10(1):51-4.