

3 种方案治疗代偿期肝硬化 YMDD 变异患者的成本-效果分析

邱源旺, 黄利华, 胡泰洪(江苏省无锡市传染病医院, 江苏 无锡 214000)

摘要: 目的 评价 3 种方案治疗代偿期乙型肝炎肝硬化 YMDD 变异患者的成本-效果。方法 将 64 例患者随机分为 3 组, A 组采用阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)(10 mg·d⁻¹)治疗 48 周, B 组采用 ADV(10 mg·d⁻¹)与拉米夫定(lamivudine, LAM)(100 mg·d⁻¹)联合治疗 12 周, 后单用 ADV(10 mg·d⁻¹)治疗 36 周; C 组采用 ADV(10 mg·d⁻¹)与 LAM(100 mg·d⁻¹)联合治疗 48 周。运用药物经济学方法分析其成本-效果。结果 A, B, C 组丙氨酸氨基转移酶复常率成本-效果比分别为 15 721.8, 16 922.6, 15 140.6; 以 A 组为参照, B, C 组增量成本-效果比为 29 064.4, 14 412.1。A, B, C 组 HBV-DNA 转阴率成本-效果比分别为 13 125.5, 15 384.2, 14 334.5; 以 A 组为参照, B, C 组增量成本-效果比为 261 580.0, 16 400.0。A, B, C 组 HBeAg/HBeAb 转换率成本-效果比分别为 43 092.8, 4 943.5, 57 873.8; 以 A 组为参照, B, C 组增量成本-效果比为 108 992.0, 108 991.7。A 组出现 rtA181V 和 rtN236T 各 1 例, B 组 rtN236T 变异 1 例。结论 ADV 联合 LAM 治疗方案为代偿期乙型肝炎肝硬化 YMDD 变异患者较优选择。

关键词: 肝硬化; YMDD 变异; 拉米夫定; 阿德福韦酯; 成本-效果分析

中图分类号: R978.7; R956

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)06-0548-04

Cost-Effectiveness Analysis of 3 Therapeutic Schemes in Treatment of Posthepatic Cirrhosis with YMDD Mutation

QIU Yuanwang, HUANG Lihua, HU Taihong(*Wuxi Infectious Disease Hospital in Jiangsu, Wuxi 214000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the cost-effect of 3 therapeutic schemes in treatment of posthepatic cirrhosis with YMDD mutation. **METHODS** Sixty-four patients were randomly assigned into three groups. In A group, patients were administrated with adefovir dipivoxil (ADV) (10 mg·d⁻¹) for 48 weeks. In B group, patients were administrated with ADV(10 mg·d⁻¹) in combination with lamivudine (LAM) (100 mg·d⁻¹) during the first 12-week period and in the second period, all the patients were singly administrated with ADV (10 mg·d⁻¹) for 36 weeks. But in the C group, patients received ADV(10 mg·d⁻¹) in combination with LAM(100 mg·d⁻¹) for 48 weeks. The data were evaluated with cost-effectiveness analysis. **RESULTS** The three groups' cost-effectiveness ratios of serum alanine aminotransferase normalization rate were 15 721.8, 16 922.6, 15 140.6. As compared with group A, the incremental cost-effectiveness ratios of groups B and C were 29 064.4 and 14 412.1, respectively. The three groups' cost-effectiveness ratios of HBV-DNA negative rate were 13 125.5, 15 384.2, 14 334.5. As compared with group A, the incremental cost-effectiveness ratios of groups B and C were 261 580.0 and 16 400.0, respectively. The three groups' cost-effectiveness ratios of HBeAg/HBeAb seroconversion rate were 43 092.8, 54 943.5, 57 873.8. As compared with group A, the incremental cost-effectiveness ratios of groups B and C were 108 992.0 and 108 991.7, respectively. One patient had rtN236T mutation and another one had rtA181V mutation after 48-week treatment in A group and one patient had rtN236T mutation in B group. **CONCLUSION** ADV in combination with LAM is more cost-effective in treatment of posthepatic cirrhosis with YMDD mutation.

KEY WORDS: posthepatic cirrhosis; YMDD mutation; lamivudine; adefovir dipivoxil; cost-effect analysis

代偿期乙型肝炎肝硬化患者服用拉米夫定(lamivudine, LAM)抗病毒治疗是个长期过程,但随着拉米夫定使用时间的延长,发生 YMDD(酪氨酸-蛋氨酸-天门氨酸-天门氨酸)变异的比例逐年增加,伴随 YMDD 变异可出现肝功能及乙型肝炎病毒

脱氧核糖核酸(hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid HBV-DNA)反跳,部分患者出现病情加重,甚至死亡,引起了众多临床医师和患者的极大关注。临床研究表明阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)对 YMDD 变异株有较好疗效^[1-2]。但由于代偿期乙型肝炎

基金项目: 江苏省无锡市卫生系统指令性科研项目(XM0704)

作者简介: 邱源旺, 男, 硕士, 副主任医师

Tel: (0510)80219555-2523

E-mail: qywang839@126.com

炎肝硬化患者临床上出现 YMDD 变异后病情复杂、治疗时间长、所需费用较高,因此选用合理的治疗方案至关重要。医师选择治疗药物时,在考虑药物的安全性和有效性的同时也应考虑经济因素,使患者以最小的经济负担得到最佳的治疗效果^[3]。本研究试用药物经济学方法对经拉米夫定治疗出现 YMDD 变异的代偿期乙型肝炎肝硬化患者采用的 3 种治疗方案进行成本-效果分析,以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

2004 年 6 月—2007 年 1 月在门诊和住院的经 LAM 治疗后出现 YMDD 变异的代偿期肝硬化患者 66 例,男 43 例,女 23 例,年龄 35~65 岁,平均(43.6±17.8)岁;YVDD 36 例,YIDD 15 例,YI/VDD 并存 3 例,YVDD 与野生株并存 12 例;e 抗原阳性 41 例。符合 2000 年西安会议修订的病毒性肝炎防治方案^[4]的诊断标准。排除失代偿期肝硬化,同时感染人类免疫缺陷病毒或感染甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及合并酒精性、自身免疫性或胆汁淤积性肝病、肝衰竭、肾功能衰竭或伴有恶性肿瘤、严重心脏病等的患者。所有患者均被告知长期服药、病毒耐药可能出现的不良反应及病情变化,并签署知情同意书。

1.2 治疗方案

A 组采用 ADV(10 mg·d⁻¹)治疗 48 周,B 组采用 ADV(10 mg·d⁻¹)与 LAM(100 mg·d⁻¹)联合治疗 12 周,后单用 ADV(10 mg·d⁻¹)治疗 36 周;C 组采用 ADV(10 mg·d⁻¹)与 LAM(100 mg·d⁻¹)联合治疗 48 周。药物来源:LAM(批号:05023587、06043576),每片 100 mg,ADV(批号:05040021、06100069),每片 10 mg,均由葛兰素史克有限公司生产。治疗 48 周,观察血清学、生化学、病毒学应答、基因型耐药以及各组患者的病情变化和不良事件的发生率。

1.3 成本的确定

成本(C)是指患者在接受某一特定方法或药物治疗所消耗的资源价值(包括治疗费、检查费、药品费用、时间等),用货币单位来表示。因患者在门诊或住院通过基因测序确定 YMDD 变异后随机分组并在门诊接受抗病毒治疗及随访,均为口服给药,挂号费、诊疗费、检查费相同,故只计算 48 周的治疗药物成本。价格按本院 2009 年 1 月的价格计算,零售价:LAM 每片 15.57 元;ADV 每片 21.29

元。3 组药物总成本:CA=21.29×7×48=7 153.4;CB=(15.57+21.29)×7×12+21.29×7×36=8 461.3;CC=(15.57+21.29)×7×48=12 385.0 元。

1.4 疗效标准^[5]

本研究按不同抗病毒治疗方案组中患者病毒学、生化学、血清学应答情况来表示,即以 HBV-DNA 的转阴率(%)、肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率(%)、乙型肝炎 e 抗原/乙型肝炎 e 抗体(HBeAg/HBeAb)转换率(%)进行疗效评价。

1.5 统计分析

使用 SPSS 11.5 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料根据不同情况采用 *t* 检验、方差分析,组间率的比较用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

3 组临床症状、ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg/HBeAb 转换率均有所改善,组间比较 ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率有统计学意义($P < 0.05$),但临床症状、HBeAg/HBeAb 转换率均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 48 周病毒学突破或反弹发生率分别为 13.6%(3/22),10%(2/20),0,经测序发现 A 组出现 rtA181V 和 rtN236T 各 1 例,B 组 rtN236T 变异 1 例。见表 1。

表 1 治疗 48 周 3 组疗效比较

Tab 1 Comparison of curative effect among the three groups after 48-week treatment.

组别	<i>n</i>	ALT 复常情况	HBV DNA 转阴情况	HBeAg 阳性患者/例	HBeAg/HBeAb 转换情况
A 组	22	10(45.5)	12(54.5)	12	2(16.6%)
B 组	20	10(50.0)	11(55.0)	13	2(15.4%)
C 组	22	18(81.8)	19(86.4)	14	3(21.4%)
χ^2		7.09	6.39		0.187
<i>P</i>		<0.05	<0.05		>0.05

2.2 不良反应及耐药变异

3 组分别有 8, 1, 1 例患者在治疗前 12 周 ALT 进一步反弹,A 组 2 例 e 抗原阳性患者出现肝功能损害进行性加重及重症肝炎表现,经加用 LAM、人工肝等支持治疗后好转出院,并退出本组随访观察,B 组、C 组未见病情明显恶化。A 组、B 组出现 rtA181V 和 rtN236T 各 1 例,B 组 rtN236T 变异 1 例。C 组未见基因型耐药的发生。

2.3 成本-效果分析

2.3.1 成本-效果比(C/E) 成本-效果分析的目的在于平衡成本和效果,在两者之间寻找最佳点,它是采用单位效果所花费的成本或每货币单位所产生的效果来表示。成本-效果比则将两者有机地联系在一起。按 2009 年 1 月的药价计算来分析 3 种方案的成本-效果比,结果见表 2。

2.3.2 增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$) 当对不同治疗方案进行分析比较时,有的方案成本很高且产生的

效果也很好,这就应考虑每增加一个效果单位所需花费的成本,即增量成本-效果比,它代表了一个方案的成本-效果与另一个方案比较而得到的结果。将几种治疗方案按成本由低到高排列,以最低成本组为参照,其他方案与之比较得到 $\Delta C/\Delta E$, $\Delta C/\Delta E$ 比值越低,表明增加一个效果单位所需追加费用越低,该方案实施意义越大。本研究 B 组、C 组分别与 A 组比较,比较结果见表 2。

表 2 3 组成本-效果分析

Tab 2 Cost-effectiveness analysis on the three groups

组别	ALT 复常率成本-效果				HBV DNA 转阴率成本-效果				HBeAg/HBeAb 转换率成本-效果			
	成本 C/元	复查率 E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	成本 C/元	复查率 E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$	成本 C/元	复查率 E/%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A 组	7 153.4	45.5	15 721.8	-	7 153.4	54.5	13 125.5	-	7 153.4	16.6	43 092.8	-
B 组	8 461.3	50.0	16 922.6	29 064.4	8 461.3	55.0	15 384.2	261 580.0	8 461.3	15.4	54 943.5	-108 992.0
C 组	12 385.0	81.8	15 140.6	14 412.1	12 385.0	86.4	14 334.5	16 400.0	12 385.0	21.4	57 873.8	108 991.7

2.4 敏感性分析

由于药物经济学评价方法中还存在很多不确定因素,很大程度上影响评价结果的信度和效度,敏

感性分析是为了验证不同假设或估计对分析结果的影响程度。假设其他费用不变。药价在 2009 年基础上下降 15%,其结果见表 3。

表 3 敏感性分析

Tab 3 Sensitivity analysis of the three groups

组别	ALT 复常率成本-效果				HBV DNA 转阴率成本-效果				HBeAg/HBeAb 转换率成本-效果			
	成本(C,元)	复查率(E,%)	C/E	$\Delta C/\Delta E$	成本(C,元)	转阴率(E,%)	C/E	$\Delta C/\Delta E$	成本(C,元)	转换率(E,%)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A 组	6 080.4	45.5	13 363.5	-	6 080.4	54.5	11 156.7	-	6 080.4	16.6	36 628.9	-
B 组	7 192.1	50.0	14 384.2	24 704.4	7 192.1	55.0	13 076.5	222 340.0	7 192.1	15.4	46 701.9	-92 641.7
C 组	10 527.3	81.8	12 869.6	12 250.4	10 527.3	86.4	12 184.4	13 940.1	10 527.3	21.4	49 193.0	92 643.8

从表 3 可以看出,药价在 2009 年基础上再下降 15%,ALT 复常率、HBV DNA 转阴率、HBeAg/HBeAb 转换率的成本-效果与 2009 年分析的结果基本一致。

3 讨论

YMDD 变异是指 HBV 聚合酶的逆转录酶区的 C 亚区 YMDD(酪氨酸-蛋氨酸-天门氨酸-天门氨酸)基因序列发生改变,其中的 M(蛋氨酸)被 I(异亮氨酸)或 V(缬氨酸)替代。国内外研究证实,LAM 治疗后出现 YMDD 变异位点主要是 rtM204I/V,而 ADV 的变异位点是 rtA181V 和 rtN236T,两者在主要病毒变异位点上不存在交叉耐药性^[3]。LAM 抗乙型肝炎病毒治疗出现 YMDD 变异耐药后加用 ADV,在 2008 年亚太肝病学会年会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)发布的新版慢性乙型肝炎指南、2009 年我国的乙型肝炎病毒耐药专家共识、2009 年欧洲肝脏研究学会

(European Association of Sinological Librarians, EASL)新版乙型肝炎防治指南均已达成共识^[6-8],但乙型肝炎后肝硬化患者的抗病毒治疗是个长期过程,我国大多肝硬化患者经济条件相对较差,LAM 与 ADV 联合使用的费用高,因经济原因,患者的依从性较差,临床上出现 YMDD 变异的患者停用 LAM,改为单用 ADV 的患者比例仍较高,因此对于临床各种治疗方案的安全性、有效性及成本-效果分析仍值得探讨。本研究结果显示,ADV 单药治疗组(A 组)在前 12 周有 33.3%患者出现 ALT 水平进一步反弹升高,2 例患者出现肝功能损害进行性加重及重型肝炎表现,经加用 LAM、人工肝等支持治疗后好转出院,B 组、C 组未见病情明显恶化。结果提示代偿期乙型肝炎肝硬化患者出现乙型肝炎病毒 YMDD 变异后早期单用 ADV 治疗存在肝炎病情反跳及发生肝失代偿的危险性。由表 1~2 可见:ADV 与 LAM 联用,ALT 复常率和 HBV DNA 转

阴率均明显优于 A 组, 未出现 ADV 相关位点 (rtA181V 和/或 rtN236T) 的基因变异, 治疗安全有效; 3 组中 A 组花费最低, C 组最高; 由 $\Delta C/\Delta E$ 可见: 与 A 组相比, ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg/HBeAb 转换率每增加 1 个单位效果, C 组多花费的费用较 B 组少。综合比较分析, C 组治疗方案治疗出现 YMDD 变异的代偿期乙型肝炎肝硬化较佳, 与本研究组报道的慢性乙型肝炎经 LAM 治疗出现 YMDD 变异后的成本-效果分析结果一致^[3], 因此笔者认为无论是慢性乙型肝炎患者还是肝硬化患者, 一旦出现 YMDD 变异, LAM 和 ADV 联合应用是目前较佳治疗选择。

REFERENCE

- [1] WANG Y M, CHEN Y K, ZHANG D Z, et al. A double-blind, randomized, lamivudine-controlled clinical trial of DAIDING™ (adefovir dipivoxil) for lamivudine-resistant patients with hepatitis B [J]. Chin J Hepatol (中华肝脏病杂志), 2006, 14(11): 803-805.
- [2] PETERS M, HANN H, MARTIN P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with

lamivudine-resistant chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2004, 126(1): 91-101.

- [3] QIU Y W, JIANG X H, HUANG L H, et al. Cost-effectiveness analysis of 3 therapeutic schemes in treatment of chronic hepatitis B with YMDD mutation [J]. China Pharm(中国药房), 2009, 20(5): 324-326.
- [4] Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitology, Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association. The programme of prevention and cure for viral hepatitis [J]. Chin J Hepatol (中华肝脏病杂志), 2000, 8(6): 324-329.
- [5] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases; Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B [J]. Chin J Hepatol (中华肝脏病杂志), 2005, 13(12): 881-891.
- [6] LIAW Y F, LEUNG N, KAO J H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update [J]. Hepatol Int, 2008, 2(3): 263-283.
- [7] Hepatitis B Virus Drug Resistance Expert Committee. Updation of experts consensus on drug resistance of hepatitis B virus in 2009 [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Version) [中华实验和临床感染病杂志(电子版)], 2009, 3(1): 72-79.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(6/7): 539-554.

收稿日期: 2009-09-07