

卡泊芬净与米卡芬净治疗侵袭性念珠菌病的药物经济学评价^Δ

张志琪^{1,2*}, 刘书衡¹, 郭晓龙³, 韩宝峰^{1,2}, 崔向丽^{1#} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院药学部, 北京 100050; 2. 首都医科大学药学院, 北京 100069; 3. 中国中医科学院西苑医院药学部, 北京 100091)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0460-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.017

摘要 目的:比较卡泊芬净和米卡芬净两种抗真菌药治疗侵袭性念珠菌病的有效性和经济性,为临床合理用药提供依据。方法:检索 2000 年 1 月至 2022 年 1 月 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献服务系统和万方数据库中相关文献,对卡泊芬净与米卡芬净治疗侵袭性念珠菌病的有效性和安全性进行 Meta 分析,根据直接医疗成本对两种药物治疗方案进行药物经济学评价,并通过敏感性分析验证结果的稳定性。结果:Meta 分析共纳入 4 篇文献,其中 2 篇为随机对照研究,2 篇为回顾性分析。Meta 分析结果显示,卡泊芬净与米卡芬净治疗侵袭性念珠菌病的安全性、有效性相当,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。最小成本法分析结果显示,卡泊芬净方案的成本为 17 195.12 元,米卡芬净方案的成本为 13 601.35 元,米卡芬净方案更具有经济学优势。结论:在我国,米卡芬净治疗成人侵袭性念珠菌病较卡泊芬净更具有经济性。

关键词 卡泊芬净;米卡芬净;侵袭性念珠菌病;最小成本法

Pharmacoeconomic Evaluation of Caspofungin and Micafungin in the Treatment of Invasive Candidiasis^Δ

ZHANG Zhiqi^{1,2}, LIU Shuheng¹, GUO Xiaolong³, HAN Baofeng^{1,2}, CUI Xiangli¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. College of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Dept. of Pharmacy, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the effectiveness and economics of two antifungal drugs, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidiasis, so as to provide basis for clinical rational drug use. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, CBM and Wanfang Data were retrieved to collect the relevant literature, the retrieval time was from Jan. 2000 to Jan. 2022. Efficacy and safety of capofungin and micafengin in the treatment of invasive candidiasis were analyzed by Meta-analysis. Pharmacoeconomic evaluation of two kinds of drug regimens was performed based on direct medical costs. The stability of results was verified by sensitivity analysis. **RESULTS:** A total of 4 literature were included in the Meta-analysis, including 2 randomized controlled studies and 2 retrospective analyses. Meta-analysis showed that the safety and efficacy of caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidiasis were similar, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Results of cost-minimization analysis showed that the cost of capofinnet regimen was 17 195.12 yuan, and the cost of micavennet regimen was 13 601.35 yuan, indicating that micavennet regimen had more economic advantages. **CONCLUSIONS:** In China, micafungin is more economical than caspofungin in the treatment of invasive candidiasis in adults.

KEYWORDS Caspofungin; Micafungin; Invasive candidiasis; Cost-minimization analysis

念珠菌是我国侵袭性真菌感染中占比最高的菌种,高达

91%^[1]。近年来,随着器官移植、骨髓移植和侵入性操作的应用增加,侵袭性念珠菌病的发病率呈明显升高趋势^[2]。上海的一项流行病学研究发现,2008—2012 年念珠菌血症的发病率由 0.021% 升至 0.042%^[3]。且侵袭性念珠菌病通常预后不佳,诊断后 30 d 时的死亡率为 40%~60%^[4]。及时正确的治疗可明显改善侵袭性念珠菌病的预后。卡泊芬净、米卡芬净同为治疗侵袭性念珠菌病的一线药物,在临床中合理选择并

^Δ基金项目:北京市医院管理中心 2020 年培育项目 (No. PG2020002);北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心消化专项项目 (No. XXZ0608)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: zhangzhiqi@ccmu.edu.cn

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:药物经济学。E-mail: cui10@163.com

合理使用对治疗侵袭性念珠菌病至关重要。目前,国内尚缺少卡泊芬净对比米卡芬净治疗成人侵袭性念珠菌病的评价相关研究。因此,本研究从医疗机构的角度出发,通过运用决策树模型分析比较米卡芬净和卡泊芬净两种方案的有效性和经济性,为临床药物遴选决策及合理使用抗真菌药提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 循证疗效评价

1.1.1 纳入与排除标准:(1)研究类型为随机对照试验(RCT)或回顾性观察性临床研究。(2)研究对象为经临床确诊的侵袭性念珠菌感染患者,年龄≥18岁。(3)干预措施,研究组为卡泊芬净,对照组为米卡芬净,对剂量、剂型和用法不加以限制。(4)语言为中文或英文。(5)排除标准,①非针对治疗念珠菌的临床研究;②联合应用其他抗真菌药;③未公开发表、仅有摘要的研究或会议论文以及重复发表的文献。

1.1.2 文献检索策略:通过计算机检索 PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等英文数据库,中国知网、中国生物医学文献服务系统和万方数据库等中文数据库。检索词包括“卡泊芬净”“米卡芬净”“念珠菌”“侵袭性念珠菌病”“Caspofungin”“Micafungin”“Invasive candidiasis”和“Candida”,收集自 2000 年 1 月至 2022 年 1 月在人类受试者中进行的所有相关临床研究。

1.1.3 信息提取与质量评价:由 2 名研究者独立提取数据,并交叉核对,如遇分歧,则讨论解决。提取的信息包括作者、出版年份和语言;随机分组的受试者人数;研究组或对照组使用的治疗方案;结局数据包括治疗有效率和不良反应发生率。治疗有效为疾病相关症状和体征改善或消失,且腹腔培养结果证实真菌清除;治疗有效率为治疗有效病例数占总确诊侵袭性念珠菌病病例数的百分比。不良反应发生率为用药后发生不良反应的病例数占总确诊侵袭性念珠菌病病例数的百分比。文献的质量通过纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行评分,并应用漏斗图评估发表偏倚。

1.1.4 统计学分析:采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类资料采用 Mantel-Haenszel 法使用随机效应模型进行分析,用比值比(OR)及其 95%CI 为效应分析统计量。纳入研究结果间的异质性分析采用 χ^2 检验(检验水准设为 $\alpha=0.05$)并结合 I^2 定量判断异质性的程度,轻度异质性 $I^2<30\%$,中度异质性 I^2 为 $30\% \sim 50\%$,重度异质性 $I^2>50\%$ 。在所有分析中, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

1.2 经济性评价

1.2.1 成本及效果数据:效果数据来源于本次 Meta 分析。采用成本-效果分析法进行经济性评价,研究角度为医疗机构角度,因此,成本采用直接医疗成本进行计算。直接成本包含治疗费用、检查费用和住院费用。治疗费用为药品费用,检查费用为真菌培养和 β -D-葡聚糖试验等检查项目费用,住院费用包括床位费、住院医事费、护理费和空调费。药品单价参考北京药品阳光采购平台官网价格^[5],给药剂量根据 2016 年美国

感染病学会发布的念珠菌感染指南^[6]。住院检查相关具体费用在首都医科大学附属北京友谊医院信息系统中查询获得。

1.2.2 基础分析:若卡泊芬净与米卡芬净有效性、安全性的差异存在统计学意义,则通过成本-效果分析评价两者的经济性,成本-效果比越小,方案更具有经济性^[7];若两者有效性、安全性的差异无统计学意义,则采用最小成本法进行分析。

1.2.3 敏感性分析:采用单因素敏感性分析考察不确定因素对模型结果的影响,主要分析因素为药品价格,以上下浮动 10%作为药品价格变化区间,检测结果的稳健性。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据纳入与排除标准进行文献筛选,筛选时首先阅读文献和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,最终纳入 4 篇文献,见图 1。

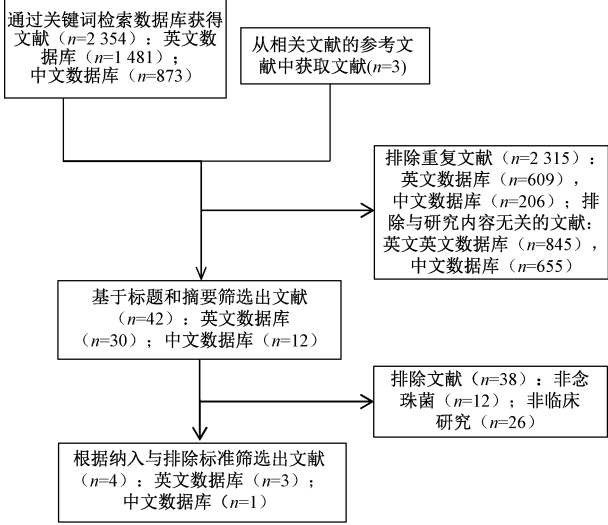


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险

共纳入 4 篇文献^[8-11],3 篇为英文文献,1 篇为中文文献,均以全文形式发表;其中 2 篇为 RCT 研究,2 篇为回顾性分析;各研究中研究组与对照组的基线数据具有可比性。纳入文献的基本信息见表 1。由于纳入的研究过少,发表偏倚分析结果不具有意义。

2.3 Meta 分析结果

纳入的 4 项研究共涉及 778 例患者,其中卡泊芬净组 283 例,米卡芬净组 495 例。在有效性方面,各研究结果间的统计学异质性较小($P=0.78, I^2=0\%$),Meta 分析结果显示,卡泊芬净与米卡芬净治疗侵袭性念珠菌病总有效率的差异无统计学意义($OR=1.02, 95\%CI=0.72 \sim 1.43, P=0.93$),见图 2。在安全性方面,各研究结果间的统计学异质性较小($P=0.45, I^2=0\%$),Meta 分析结果显示,卡泊芬净与米卡芬净引起的肝功能异常、恶心、便秘、低钾血症和皮疹等不良反应发生率的差异无统计学意义($OR=1.06, 95\%CI=0.75 \sim 1.51, P=0.73$),见图 3。

表 1 纳入文献的基本信息

Tab 1 Baseline information of included literature

文献	研究类型	药物	总病例数	参与有效率计算/例	有效/例	总有效率/%	不良反应/例	不良反应发生率/%	NOS 评分/分
闫婷等(2016年) ^[8]	回顾性分析	卡泊芬净	21	21	8	38.10	3	14.29	7
Kohn 等(2013年) ^[9]	RCT	米卡芬净	26	26	8	30.77	1	3.85	8
		卡泊芬净	60	39	23	58.97	23	38.33	
Pappas 等(2007年) ^[10]	RCT	米卡芬净	60	40	20	50.00	25	41.67	9
		卡泊芬净	193	188	136	72.34	46	23.83	
Lee 等(2014年) ^[11]	回顾性分析	米卡芬净	402	390	288	73.85	90	22.39	7
		卡泊芬净	9	9	6	66.67	—	—	
		米卡芬净	7	7	5	71.43	—	—	

注:“—”表示没有报告相关结果

Note: “—” indicates that no result is reported

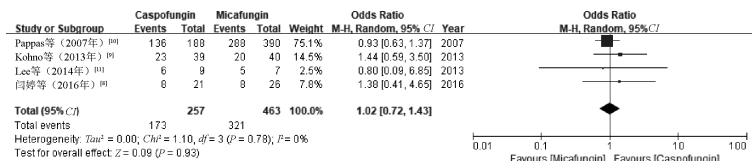


图 2 卡泊芬净与米卡芬净总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of comparison of total effective rate between caspofungin and micafungin

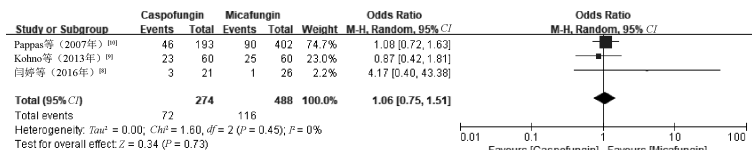


图 3 卡泊芬净与米卡芬净不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of incidence of adverse reactions between caspofungin and micafungin

2.4 最小成本分析

根据 Meta 分析结果,卡泊芬净与米卡芬净在安全性、有效性方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),故采用最小成本分

析法,成本数据见表 2。最小成本分析结果显示,卡泊芬净治疗 14 d 的总费用比米卡芬净高 3 593.77 元,即米卡芬净更具有经济学优势,见表 3。

表 2 成本数据

Tab 2 Cost information

项目	内容	数值	数据来源
总治疗时间/d		14	文献[5]和文献[6]
药物剂量(初始剂量/维持剂量)/mg	卡泊芬净	70/50	文献[6]
	米卡芬净	100~150/100~150	文献[6]
药品价格/元	卡泊芬净(70 mg)	1 551.00;2 035.31 *	文献[8]
	卡泊芬净(50 mg)	998.00;1 056.30;1 500.00 *	文献[8]
	米卡芬净(50 mg)	330.00;358.83;477.00 *	文献[8]
	真菌涂片镜检	10.00	医院价格
检查费用/(元/次)	真菌血培养	60.00	医院价格
	真菌药物敏感试验	50.00	医院价格
	真菌 β -D-葡萄糖试验	150.00	医院价格
	住院普通标准间费用	50.00	医院价格
日住院费用/元	住院医事服务费	100.00	医院价格
	护理费	50.00	医院价格
	空调费	9.00	医院价格

注:“*”为不同生产企业的药品价格,基础分析中取平均数进行分析

Note: “*” refers to the drug prices of different manufacturers, and the average is taken for analysis in the basic analysis

表 3 卡泊芬净与米卡芬净方案的最小成本分析结果

Tab 3 Cost-minimization analysis of caspofungin and micafungin

方案	药品费用/元	检查费用/元	住院费用/元	总费用/元
卡泊芬净	17 195.12	540.00	2 926.00	20 661.12
米卡芬净	13 601.35	540.00	2 926.00	17 067.35

2.5 敏感性分析

敏感性分析结果显示,随着药品费用的变化,评价结果未

改变,说明在药品价格上下浮动 10% 的范围内,米卡芬净治疗方案仍然更具有经济性,见表 4。

表 4 敏感性分析结果

Tab 4 Sensitivity analysis

单因素	药品费用下限/元	药品费用上限/元	总费用/元($\bar{x} \pm s$)
卡泊芬净方案	15 475.61	18 914.63	20 661.12 $\pm$ 1 719.51
米卡芬净方案	12 241.22	14 961.48	17 067.35 $\pm$ 1 360.14

3 讨论

治疗侵袭性念珠菌病面临着药物毒性和耐药情况日益增多的严重挑战,治疗的关键在于抗真菌药的合理应用^[12]。与传统唑类抗真菌药相比,棘白菌素类药物卡泊芬净和米卡芬净具有有效性、安全性好,药物相互作用少以及流行念珠菌种对其敏感性高的优点^[4]。故国内外各指南和共识均推荐其作为治疗侵袭性念珠菌病的一线用药,临床上也广泛将其用于治疗侵袭性念珠菌病^[6,13-14]。

本研究是针对侵袭性念珠菌感染人群,直接比较卡泊芬净与米卡芬净的 Meta 分析和药物经济学评价。本研究结果与之前其他国家关于卡泊芬净与米卡芬净有效性和安全性的研究结果^[15-16]相比,共同之处在于,均认为米卡芬净与卡泊芬净治疗侵袭性念珠菌病的有效率、不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。而在药物经济学评价方面,英国^[17]、西班牙^[7]的研究结果显示米卡芬净比卡泊芬净更具有经济性,与本研究结果一致;也有土耳其^[18]的研究结果认为卡泊芬净更具有经济性,因为在土耳其,米卡芬净的单价为卡泊芬净的 2 倍。由于各个国家和地区上述 2 种药品的价格存在差异,其结果并不能完全外推至我国。因此,根据我国的药品价格,米卡芬净则是更具有经济性的选择,敏感性分析进一步验证了研究结果的稳健性。国内仅有 1 篇比较卡泊芬净与米卡芬净在恶性血液病患者中治疗侵袭性真菌病的经济性评价,该研究结果认为米卡芬净的有效性较卡泊芬净更好,与本研究纳入文献的异质性较大,但其药物经济学的分析结果也认为米卡芬净更具有经济性^[19]。本研究的意义在于,可以为医院遴选抗真菌药决策提供参考,在临床疗效和安全性差异不大的情况下,选择经济性较好的治疗方案,可以降低医疗卫生资源的消耗,减少医疗费用,使药物治疗发挥最好的价值效应。

本研究仍具有局限性,首先,Meta 分析部分还需要更多的研究以证实有效性与安全性的结果;其次,纳入的文献多为国外文献,与我国侵袭性念珠菌病患者的实际治疗情况是否有差别还有待考证;最后,本研究中的诊断和住院费用价格均以北京市三级甲等医院的实际价格作为参考,结果可能与其他地区有所差别。以上均是未来可继续改进的方向。

参考文献

[1] 何小羊,任秋霞,杨英. 2008—2017 年我国深部真菌病原谱及流行特征国内文献系统分析[J]. 中国真菌学杂志, 2018, 13(4): 229-234.

[2] KULLBERG B J, ARENDRUP M C. Invasive candidiasis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(15): 1445-1456.

[3] YANG Z T, WU L, LIU X Y, et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. bloodstream infection in Shanghai[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 241.

[4] BASSETTI M, RIGHI E, MONTRAEVERS P, et al. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(suppl_1): i14-i25.

[5] 北京药品阳光采购平台官网. 就医用药服务指引[EB/OL]. [2021-10-12]. <https://yp.bjmbc.org.cn/view/index/guide.html>.

[6] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): 409-417.

[7] GRAU S, POZO J C, ROMÁ E, et al. Cost-effectiveness of three echinocandins and fluconazole in the treatment of candidemia and/or invasive candidiasis in nonneutropenic adult patients [J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2015, 7: 527-535.

[8] 闫婷,李双玲,王东信. 外科重症腹腔感染患者使用米卡芬净与卡泊芬净的疗效比较[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(29): 2301-2306.

[9] KOHNO S, IZUMIKAWA K, YOSHIDA M, et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(3): 387-397.

[10] PAPPAS P G, ROTSTEIN C M F, BETTS R F, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7): 883-893.

[11] LEE S C, LEE C W, SHIH H J, et al. Risk factors of mortality and comparative *in-vitro* efficacy of anidulafungin, caspofungin, and micafungin for candidemia[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2014, 47(3): 245-253.

[12] CHEN J Z, HU N Y, XU H Z, et al. Molecular epidemiology, antifungal susceptibility, and virulence evaluation of *Candida* isolates causing invasive infection in a tertiary care teaching hospital [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 721439.

[13] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 35-50.

[14] CORNELLY O A, BASSETTI M, CALANDRA T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 Suppl 7: 19-37.

[15] CORNELLY O A, MARTY F M, STUCKER F, et al. Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious *Candida* infections in patients with or without malignant disease [J]. Mycoses, 2011, 54(6): e838-e847.

[16] HORN D L, OSTROSKY-ZEICHNER L, MORRIS M I, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(2): 223-229.

[17] SIDHU M K, VAN ENGEN A K, KLEINTJENS J, et al. Cost-effectiveness analysis of micafungin versus caspofungin for treatment of systemic *Candida* infections in the UK [J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(8): 2049-2059.

[18] NEOH C F, SENOL E, KARA A, et al. Pharmacoeconomic evaluation of micafungin versus caspofungin as definitive therapy for candidaemia and invasive candidiasis (IC) in Turkey [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(3): 537-544.

[19] 赵蔚. 卡泊芬净与米卡芬净治疗恶性血液病患者侵袭性真菌病的临床应用与经济性分析[D]. 张家口: 河北北方学院, 2017.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-01-10)