

两种阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎近期疗效与成本比较

郑玲, 潘晨, 高海兵 [福建医科大学附属传染病医院(福州市传染病医院), 福州 350025]

摘要: 目的 评价国产阿德福韦酯(阿甘定)和进口阿德福韦酯(贺维力)治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者的疗效和成本。方法 90例核苷类药物初治的HBeAg阳性CHB患者, 分为阿甘定组(41例)和贺维力组(49例), 分别接受两种阿德福韦酯10 mg/d治疗48周。观察两组血清HBV DNA水平、HBeAg和ALT的变化。结果 两组的人口学及临床特征没有明显差别, 具有可比性。经48周治疗, 两组的血清HBV DNA平均下降幅度、ALT正常化比例及HBeAg血清转换率差异无统计学意义。经卡方检验, 阿甘定组HBeAg消失率高于贺维力组, 差异有统计学意义。在治疗结束时, 共有3例患者出现了HBV DNA反弹, 其中贺维力组2例, 阿甘定组1例。成本-效果分析显示在ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率和HBeAg血清转换率3个疗效判定指标中, 阿甘定组每效果单位成本分别为60.05元、86.74元、338.71元, 贺维力组分别为120.66元、198.25元、1308.24元, 说明阿甘定组成本-效果比优于贺维力组。结论 阿甘定和贺维力治疗HBeAg阳性CHB, 抗病毒效果和对ALT改善无显著区别, 阿甘定组治疗48周HBeAg消失率高于贺维力组。阿甘定的成本-效果比显著优于贺维力。

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 阿德福韦酯; 疗效; 成本效果分析

Comparisons on efficacy and cost between two kinds of adefovir dipivoxil in 48 weeks treatment of chronic hepatitis B patients

ZHENG Ling, PAN Chen, GAO Hai-bing [Fujian Medical University Teaching Hospital (Fuzhou Infection Diseases Hospital), Fuzhou 350025, China]

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and cost between homemade adefovir dipivoxil (AGanDing) and Hepsera in 48 weeks treatment of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. **Methods** Total of 90 patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B were recruited for research who never received nucleoside analogues treatment before. They were divided into AGanDing group including 41 cases and Hepsera group including 49 cases. Both groups were administered with adefovir dipivoxil 10 mg per day for 48 weeks. Meanwhile, serum HBV DNA level, HBeAg and liver functions were observed. **Results** There were no differences between two groups in demography and clinical feature. And no difference were found between two groups at week 48 in median reduction in serum HBV DNA level, the rate of ALT normalization and HBeAg seroconversion. But the rate of HBeAg loss in AGanDing group was significantly higher than that in Hepsera group. At the end of treatment, three cases occurred breakthrough in HBV DNA, one of which was in AGanDing group and two in Hepsera group. The cost-effectiveness ratio in rate of ALT normalization, HBV DNA undetectable and HBeAg seroconversion was 120.66, 198.25, 1308.24 yuan, respectively in Hepsera group, which were higher than that in AGanDing group (60.05, 86.74, 338.71 yuan, respectively). **Conclusions** There were no differences between AGanDing group and Hepsera group in rate of ALT normalization and HBV DNA undetectable. But greater rate of HBeAg loss seems to be observed more often in AGanDing group than Hepsera group. The cost-effectiveness ratio of AGanDing group is significantly superior to Hepsera group.

Key words: Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; Adefovir dipivoxil; Efficacy; Cost-effectiveness analysis

基金项目: 福州市社会发展科技项目 (2008-s-74)

通讯作者: 潘晨 Email: Panchen999@yahoo.com.cn

慢性乙型肝炎(CHB)是危及人类健康的一大疾病,也是慢性肝病和肝癌的重要致病因素^[1]。其病情复杂、病程长、费用高、治疗难度大。抗病毒治疗是CHB的根本治疗手段,阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)是腺嘌呤类核苷酸类似物,它对HBV野生株及拉米夫定耐药株均有较强的抗病毒活性,已成为CHB临床治疗的主要抗病毒药物之一^[2]。中国《慢性乙型肝炎治疗指南》也将阿德福韦酯列为CHB治疗的一线用药,尤其适用于需长期用药或已发生拉米夫定耐药者^[3]。目前国内市场上的ADV有葛兰素史克(天津)有限公司生产的贺维力以及10多种产品牌,贺维力价格昂贵,普通消费者难以长期承受,国产ADV价格相对便宜。本文对福建广生堂生产的阿甘定和葛兰素史克(天津)有限公司生产的贺维力对HBeAg阳性CHB患者的疗效和成本进行比较,为临床医师选择药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源 2006年1月~2007年12月在本院门诊接受阿甘定和贺维力初治的HBeAg阳性CHB患者,选择资料完整的90例病例,其中阿甘定组41例,贺维力组49例,两组患者分别接受阿甘定和贺维力10 mg/d治疗48周。

1.2 病例选择

1.2.1 入选标准 有慢性HBV感染史、HBsAg阳性>6个月、HBeAg阳性、HBV DNA > 5 log₁₀拷贝/ml、1.5 × ULN < ALT < 20 × ULN、年龄>16岁。

1.2.2 排除标准 同时感染了甲型肝炎病毒(HAV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)或其他类型的肝脏疾病,如酒精性、自身免疫性或胆汁淤积性肝病;近期(24周内)有胰腺炎病史;近6个月内使用过其他抗HBV核苷(酸)类药物或干扰素,以及妊娠和哺乳期妇女。

1.3 观察指标

1.3.1 主要疗效指标 治疗48周时HBV DNA变化。

1.3.2 次要疗效指标 (1)治疗12、24、36和48周时HBV DNA水平下降的对数值;(2)治疗12、

24、36和48周时病毒应答率:即与基线相比HBV DNA水平下降到不可测水平的患者比例;(3)治疗12、24、36和48周时ALT复常率;(4)治疗48周时HBeAg低于检测下限的比率、HBeAb阴转率。

1.4 实验室检查 血清HBV DNA用聚合酶链反应(PCR)定量检测,试剂由上海克隆生物高科技有限公司提供,其最低检测值为420拷贝/ml。HBV标志物血清学(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe)应用厦门英科新创科技有限公司生产的ELISA试剂盒检测。所有操作均严格按照说明书进行。

1.5 成本分析

1.5.1 成本确定 两组均以10 mg/d连续治疗48周,药品价格以福建省2008年中标价计算,本文病例均为轻中度CHB,在门诊单用ADV治疗,故没有计算其他成本。

1.5.2 药物经济学研究 成本效果分析目的在于平衡成本和效果,在二者之间寻找最佳结合点,成本-效果比(C/E)将二者有机地结合在一起,采用单位效果所需花费的成本表示。当费用增加而效果也同时增加时,需进行增量分析($\Delta C/\Delta E$),结果的最低成本为参照,用其他组与参照组成本差值与效果差值的比值表示。 $\Delta C/\Delta E$ 越低,表明该方案实际意义越大。

1.6 统计学处理 应用SPSS 11.0软件分析数据。连续性变量的统计描述用病例数、均数、标准差或标准误、中位数表示;人文学资料和其他基础值指标采用非参数分析或卡方检验,以检验两组的均衡性;两分类变量的统计描述以例数和百分比表示;率的比较采用卡方检验。

2 结果

2.1 两组病例基线情况 共入组病例90例,其中阿甘定组41例,贺维力组49例,两组的人文学及临床特征没有明显差别,见表1。

2.2 治疗前后HBV DNA变化 在治疗48周内,贺维力和阿甘定组患者的血清HBV DNA水平均有明显下降,平均下降幅度分别为4.05 log₁₀拷贝/ml和4.01 log₁₀拷贝/ml,经非参数检验,差异无统计学意义($P = 0.32$)。

将两组患者在12周、24周、36周和48周治疗期间HBV DNA获得有效抑制(< 420 拷贝/ml)的情况进行比较,虽然阿甘定组的HBV DNA获得有效抑制率高于贺维力组,但经卡方检验,仅24周时差异有统计学意义($P = 0.04$),其余时间段差异均无统计学意义($P > 0.05$),结果见表2。

2.3 治疗期间ALT正常化比例 阿甘定和贺维力两组所有患者基线期ALT水平均高于正常值1.5倍,第48周时ALT正常化比例分别为95.12%和93.88%,经卡方检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表3。

2.4 HBeAg消失和HBeAg血清转换情况 治疗48周时,阿甘定和贺维力两组患者HBeAg消失的比例分别为58.54%和34.69%,HBeAg血清转换率分别为19.51%和10.2%。经卡方检验,阿甘定组HBeAg消失率高于贺维力组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.12$, $P = 0.03$)。两组的HBeAg血清转换率差异

无统计学意义($\chi^2 = 1.57$, $P = 0.21$),见表4。

2.5 病毒学反弹 (PCR法检测HBV DNA水平较最低点升高超过 $1 \log_{10}$ 拷贝/ml) 在阿甘定治疗组中有1例(2.4%)出现病毒学反弹,贺维力治疗组中有2例(4.1%),均发生在治疗48周时。贺维力组中1例在36周时已发生HBV DNA低于检测下限,48周时反弹至 $5.84 \log_{10}$ 拷贝/ml,其余2例患者在48周治疗过程中,HBV DNA始终未低于检测下限,最低值为 $4.75 \log_{10}$ 拷贝/ml。3例患者均不伴有ALT升高。

2.6 成本-效果分析 以治疗48周末的有效率作为效果变量,ALT复常率为E1,HBV DNA低于检测下限的比率为E2,HBeAg血清转换率为E3,两组成本-效果分析见表5。

结果显示,ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清转换率3个疗效判定指标中,阿甘定组每效果单位成本分别为60.05元、

表 1 两组患者人口学及临床特征比较

	年龄(岁)	性别(男/女)	HBV DNA (\log_{10} 拷贝/ml)	ALT (U/L)	AST (U/L)
阿甘定组	31.74 \pm 8.87	34/7	7.69 \pm 0.71	214.32 \pm 140.48	114.78 \pm 72.25
贺维力组	29.92 \pm 7.49	39/10	7.55 \pm 0.90	212.37 \pm 108.69	139.57 \pm 85.54
<i>P</i>	0.09	0.69	0.44	0.94	0.15

表 2 治疗期间两组患者血清HBV DNA水平低于420拷贝/ml的比率

	12周	24周	36周	48周
阿甘定组	19.51% (8/41)	48.78% (20/41)	48.78% (20/41)	65.85% (27/41)
贺维力组	12.24% (6/49)	20.41% (10/49)	38.78% (19/49)	57.14% (28/49)
<i>P</i>	0.34	0.04	0.34	0.40

表 3 治疗期间两组患者ALT正常化比率

	12周	24周	36周	48周
阿甘定组	60.98% (25/41)	82.93% (34/41)	90.24% (37/41)	95.12% (39/41)
贺维力组	75.51% (37/49)	95.92% (47/49)	95.92% (47/49)	93.88% (46/49)
<i>P</i>	0.14	0.075	0.41	1.00

注:ALT正常化的定义是测定值ALT $\leq 1 \times$ ULN

表 4 治疗48周时两组患者HBeAg消失和HBeAg血清转换率

	HBeAg消失	血清转换
阿甘定组	58.53% (24/41)	19.51% (8/41)
贺维力组	34.69% (17/49)	10.20% (5/49)
<i>P</i>	0.03	0.21

表 5 阿甘定组和贺维力组治疗方案的成本-效果分析

	总成本 (C)	E1 (%)	C/E1	E2 (%)	C/E2	E3 (%)	C/E3
阿甘定组	5712	95.12	60.05	65.85	86.74	19.51	338.71
贺维力组	11328	93.88	120.66	57.14	198.25	10.2	1308.24

86.74元、338.71元，贺维力组分别为120.66元、198.25元、1308.24元。由于3个疗效判定的指标均显示阿甘定组效果优于贺维力组，而成本均显著低于贺维力组，故未进行增量分析（ $\Delta C/\Delta E$ ），这表明每获得1个单位的效果，贺维力组所支付的成本均明显高于阿甘定组，说明阿甘定费用更合理。

3 讨论

ADV是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前体，口服后在体内经过非特异性酯酶水解，迅速转化为阿德福韦发挥抗病毒作用。阿德福韦酯是单磷酸腺苷的核苷酸类似物，在体内通过细胞激酶作用被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦。二磷酸阿德福韦通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物和终止病毒DNA链延长，来抑制HBV DNA多聚酶或逆转录酶，从而发挥抗病毒作用^[6]。

本组资料显示，不论是国产的阿甘定还是葛兰素史克独资生产的贺维力（10 mg/d）均具有良好的抗HBV活性和改善肝脏生化功能的疗效。经过48周治疗，阿甘定和贺维力组患者的血清HBV DNA平均下降幅度、ALT正常化比率和HBeAg血清转换率差异均无统计学意义。说明两组药物在抗病毒效果、血清学转换和生化学改善方面无显著区别。在治疗结束时，两组共有3例患者出现了HBV DNA反弹，均不伴有ALT升高。但未进行ADV耐药相关变异位点的检测，无法判断病毒学突破是否为ADV相关耐药所致。根据“病毒学突破在治疗依从性良好的患者常常提示耐药的产

生”^[7]，贺维力组的这一例患者可能发生了ADV相关耐药。

ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清转换率3个疗效判定指标的成本-效果分析（C/E）显示，每获得1个单位的效果，贺维力组所支付的成本高于阿甘定组，因此，阿甘定具有良好的成本-效果比，以药物经济学的最小成本分析法可得出，用国产的阿德福韦酯治疗乙型肝炎较为经济、合理，更适合中国的国情。

CHB病情复杂，治疗时间长，选用更为经济合理的药物可减轻患者负担，节约医疗资源。阿甘定与贺维力临床疗效相当，但更具有价格优势，值得在临床推广使用。

参考文献

- [1] 陈萌, 石爽. 慢性乙型肝炎治疗流程修订[J]. 肝脏, 2007, 2, 133-134.
- [2] 汤影子, 陈耀凯, 刘霖, 等. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效相关因素分析[J]. 第二军医大学学报, 2007, 29: 1805-1807.
- [3] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝病杂志, 2005, 13: 881-891.
- [4] 孙秀洪, 沈国全, 金萍. 3种药物治疗抑郁症的成本-效果比较[J]. 医药导报, 2007, 26: 558-559.
- [5] 李勇, 唐捷. 国产与进口阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的成本-效果分析[J]. 西部医学, 2008, 20: 1276-1278.
- [6] 茅益民, 曹民德. 抗乙型肝炎病毒新药-阿德福韦酯[J]. 中华肝病杂志, 2004, 12: 61-63.
- [7] 乙型肝炎病毒耐药专家委员会. 乙型肝炎病毒耐药专家共识: 2009年更新[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3: 72-79.

收稿日期: 2009-07-14