

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.15.026

替诺福韦酯与替比夫定用于乙型肝炎母婴阻断 有效性及经济性比较*

王超¹, 郭立杰¹, 修宪², 张玉君¹, 张海丛¹, 冯彩霞^{1△}

(1. 河北省石家庄市第五医院, 河北 石家庄 050021; 2. 河北省石家庄市第二医院, 河北 石家庄 050051)

摘要:目的 比较替诺福韦酯和替比夫定阻断乙肝母婴传播的有效性和经济性。方法 选择医院2017年1月至2018年12月收治的慢性乙型肝炎、乙型肝炎病毒(HBV) DNA载量 $\geq 2 \times 10^6$ U/mL的妊娠患者206例,均于妊娠第24~28周给予抗病毒治疗,产后停药。根据给予药物的不同分为替诺福韦酯(进口)组(A组)、替诺福韦酯(国产)组(B组)和替比夫定组(C组)。比较3组抗病毒药物阻断乙肝母婴传播的有效性;对患者的治疗费用(药品费用、检查费用、住院费用)进行回顾性统计与分析,比较3组的经济性。结果 A组和B组乙肝母婴阻断成功率均为100.00%,C组为98.72%;A组和B组HBV DNA载量降低程度及阴转率均优于C组($P < 0.05$)。A组和B组的成本-效果比(CEA)均小于C组,且增量成本-效果比均为负值,均为优势方案;B组CEA最低,经济性优于A组。结论 替诺福韦酯比替比夫定具有更高的乙肝母婴阻断成功率及更好的经济性;国产替诺福韦酯CEA最低,建议临床优先选用。

关键词: 乙型肝炎病毒;母婴阻断;替诺福韦酯;替比夫定;有效性;经济性

中图分类号: R969.4; R956; R978.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)15-0093-04

Efficacy and Economic Comparison of Tenofovir Dipivoxil and Telbivudine in Blocking Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B

WANG Chao¹, GUO Lijie¹, XIU Xian², ZHANG Yujun¹, ZHANG Haicong¹, FENG Caixia¹

(1. The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei, China 050021; 2. The Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei, China 050051)

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and economy of tenofovir dipivoxil and telbivudine in blocking mother-to-child transmission of hepatitis B. **Methods** A total of 206 pregnant women with chronic hepatitis B and hepatitis B virus(HBV) DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/mL in the hospital from January 2017 to December 2018 were collected. Antiviral therapy was given at the 24th to 28th week of pregnancy, and withdrawal after delivery. According to the different drugs, the patients were divided into the imported tenofovir dipivoxil group (group A), domestic tenofovir dipivoxil group (group B), and telbivudine group (group C). The clinical data of these patients and their newborns were collected to compare the effectiveness of the three groups of antiviral drugs in blocking mother-to-child transmission of hepatitis B. A retrospective statistical analysis on the costs of patients' treatment (drugs, examinations and hospitalization) was conducted to compare the economic benefits of the three groups. **Results** The success rate for blocking mother-to-child transmission of hepatitis B in groups A, B were both 100.00%, and group C was 98.72%. The reduction of HBV DNA load and negative rate in groups A, B were significantly better than group C ($P < 0.05$). The cost-effectiveness ratio (CEA) in groups A, B was both lower than that of group C, and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) were both negative, indicating both were superior schemes. Group B had the lowest CEA, and its economy was better than that of group A. **Conclusion** Tenofovir dipivoxil has a higher success rate in blocking mother-to-child transmission of hepatitis B and has a better economy. In particular, domestic tenofovir dipivoxil has the lowest cost-effectiveness ratio, so it is recommended that it be used preferentially in the clinic.

Key words: hepatitis B virus; block mother-to-child transmission; tenofovir dipivoxil; telbivudine; efficacy; economy

我国为乙型肝炎病毒(HBV)感染大国,1~59岁一般人群乙肝表面抗原(HBsAg)携带率为7.18%^[1],慢性HBV感染者约9300万人,其中慢性乙型肝炎(CHB)患者约2000万例,病情形势严峻。HBV主要经血液(如不安全注射等)、母婴及性接触传播,其中母婴传播是重要传播途径之一。如高病毒载量的孕妇妊娠期不采取抗病毒治疗等预防措施,新生儿感染HBV概率可达80%以上,即使产后对新生儿进行标准乙型肝炎免疫预防,仍会发生11%的母婴传播^[2]。在90%围生期和25%~

30%婴幼儿期感染HBV者将发展成慢性感染,5岁以后感染者仅有5%~10%发展为慢性感染^[1]。新生儿标准乙型肝炎免疫预防及母亲有效的抗病毒治疗可显著降低HBV母婴传播的发生率。目前,可安全用于妊娠期的抗病毒药物主要为替诺福韦酯和替比夫定^[1,3-4]。石家庄市第五医院每年收治肝炎患者13000余例,其中母婴阻断病例800余例,数据来源的精确性和可靠性较高。本研究比较了国产、进口替诺福韦酯及替比夫定阻断乙肝母婴传播的有效性及经济性,为临床用药提供参考。

*基金项目:河北省石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目[181200943]。

第一作者:王超,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)hbydwang-cc@163.com。

△通信作者:冯彩霞,女,硕士研究生,高级工程师,研究方向为新药研发及合理用药,(电子信箱)fern_yange@163.com。

现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 18~40 岁;符合中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》相关 CHB 诊断标准^[1][HBsAg 和(或)HBV DNA 阳性史 6 个月以上,现 HBsAg 和(或)HBV DNA 仍为阳性];HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ U/mL;既往未服用 HBV 抗病毒药物,24~28 孕周给予替诺福韦酯或替比夫定抗病毒治疗;产后停用抗病毒药物,未进行母乳喂养;定期检查 HBV DNA、肝功能等指标;新生儿按标准方法进行乙肝免疫,完成 3 针乙型肝炎疫苗注射后 1 个月检测 HBsAg 和抗-HBs,了解免疫应答和 HBV 母婴阻断情况。

排除标准:合并艾滋病、丙型肝炎、梅毒等传染病;HBV DNA $< 2 \times 10^6$ U/mL;长期服用抗病毒药物治疗;对替诺福韦酯或替比夫定过敏;未按要求进行系统检查或检查结果缺失。

病例选择与分组:选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在石家庄市第五医院治疗、检查及生产的 CHB 妊娠患者 206 例,根据使用药物的生产厂家不同,分为替诺福韦酯(进口)组(A 组)、替诺福韦酯(国产)组(B 组)和替比夫定组(C 组)。其中 A 组 66 例,年龄 19.4~38.2 岁;B 组 62 例,年龄 19.6~34.3 岁;C 组 78 例,年龄 22.3~35.9 岁。3 组患者的平均年龄、开始服药时间、总服药时间组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	开始服药时间(孕周)	总服药时间(d)
A 组($n=66$)	28.42 $\pm$ 3.77	25.68 $\pm$ 1.72	104.68 $\pm$ 14.03
B 组($n=62$)	27.95 $\pm$ 3.32	25.33 $\pm$ 2.02	102.20 $\pm$ 13.92
C 组($n=78$)	28.69 $\pm$ 3.14	24.88 $\pm$ 1.99	105.97 $\pm$ 13.35
F 值	1.54	1.52	0.64
P 值	0.21	0.22	0.53

1.2 方法

A 组给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片(商品名韦瑞德,葛兰素史克<天津>有限公司,国药准字 H20153090,规格为每片 300 mg)300 mg, B 组给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片(商品名倍信,成都倍特药业有限公司,国药准字 H20163436,规格为每片 300 mg)300 mg, C 组给予替比夫定片(商品名素比伏,北京诺华制药有限公司,国药准字 H20070028,规格为每片 600 mg)600 mg,均口服,每日 1 次。抗病毒药物的费用、定期检查费用、住院费用等均由医院财务科提供。

1.3 观察指标

临床指标:1)HBV DNA 指标及阴转率,根据检查结

果,整理、统计患者开始口服抗病毒药物时、生产时和停药后的 HBV DNA 定量检测值及阴转率(HBV DNA < 500 U/mL 视为阴转),HBV DNA 阴转率(%)=(HBV DNA 阴转例数/总例数) $\times 100\%$;2)肝功能指标,收集并统计患者开始口服抗病毒药物时和生产时的丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST),比较变化情况;3)新生儿指标,整理新生儿刚出生及 7 个月时的 HBsAg,抗-HBs 和 HBV DNA 阳性率,统计母婴阻断成功率;4)不良反应,统计患者服药期间的药品不良反应。

经济学指标:1)用药频度(DDDs),DDDs=总用量/该药的限定日剂量(DDD),DDDs 值越大,使用频度越高,反之则越低;2)日均费用,日均费用=年消耗总金额/DDDs,表示患者应用该药品的平均日费用,用于衡量该药在经济上的被接受程度;3)成本-效果比(CEA):以生产时 HBV DNA 阴转率及新生儿 HBV 母婴阻断成功率为治疗效果评价指标,对比 3 组费用,通过 CEA,主要根据增量成本-效果比(ICER)进行判断,寻找成本和效果的最佳结合点。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行方差分析;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效性

给药后,3 组患者血清 HBV DNA 载量及 HBV DNA 阴转率比较见表 2。3 组 HBV DNA 未转阴患者中,A 组和 B 组 HBV DNA 载量以 10^3 为主,C 组 HBV DNA 载量以 10^4 为主,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。服药前、生产时,3 组患者的肝功能指标 ALT 和 AST 对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 4。3 组患者的新生儿出生第 1 天和 7 个月时检查 HBsAg 阳性率、抗-HBs 阳性率和 HBV DNA 阳性率组间对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 5。可见,3 组患者 HBV 母婴阻断的成功率分别为 100.00%, 100.00%, 98.72%,组间比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.65, P = 0.44$);除 C 组 1 例患者母婴阻断失败外,其他均阻断成功。

表 2 3 组患者血清 HBV DNA 载量及阴转率比较

组别	HBV DNA 载量($\bar{x} \pm s$, U/mL)		HBV DNA 阴转 [例(%)]
	服药前($\times 10^6$)	生产时	
A 组($n=66$)	96.53 $\pm$ 107.77	6 447.59 $\pm$ 20 705.58	35(53.03)
B 组($n=62$)	88.74 $\pm$ 78.17	6 732.43 $\pm$ 13 863.20	33(53.22)
C 组($n=78$)	101.39 $\pm$ 118.29	29 045.29 $\pm$ 60 011.99	25(32.05)
F/ χ^2 值	0.16	4.54	8.69
P 值	0.85	0.01	0.01

表3 3组未阴转患者不同HBV DNA载量比较[例(%)]

组别	HBV DNA载量(U/mL)			
	$\times 10^3$	$\times 10^4$	$\times 10^5$	$\times 10^6$
A组($n=31$)	22(70.97)	7(22.58)	2(6.45)	0(0)
B组($n=29$)	21(72.41)	7(24.14)	1(3.45)	0(0)
C组($n=53$)	14(26.42)	28(52.83)	8(15.09)	3(5.66)
χ^2 值	23.07	10.50	3.42	3.49
P值	<0.001	0.005	0.18	0.18

表4 3组患者ALT及AST比较($\bar{X} \pm s, U/L$)

组别	ALT		AST	
	服药前	生产时	服药前	生产时
A组($n=66$)	47.93 $\pm$ 60.99	20.64 $\pm$ 15.38	28.58 $\pm$ 20.85	24.11 $\pm$ 8.74
B组($n=62$)	29.25 $\pm$ 23.65	19.52 $\pm$ 11.39	25.25 $\pm$ 10.18	23.91 $\pm$ 6.42
C组($n=78$)	35.20 $\pm$ 62.35	17.01 $\pm$ 8.40	27.88 $\pm$ 25.12	26.01 $\pm$ 9.65
F值	1.35	0.73	0.35	0.65
P值	0.26	0.48	0.71	0.52

表5 3组新生儿阻断有效性指标变化比较[例(%)]

组别	HBsAg阳性率		抗-HBs阳性率		HBV DNA阳性率	
	第1天	7个月时	第1天	7个月时	第1天	7个月时
A组($n=66$)	0(0)	0(0)	1(1.52)	65(98.48)	0(0)	0(0)
B组($n=62$)	1(1.61)	0(0)	1(1.61)	62(100.00)	0(0)	0(0)
C组($n=78$)	3(3.85)	1(1.28)	2(2.56)	76(97.44)	1(1.28)	1(1.28)
χ^2 值	2.83	1.65	0.26	1.59	1.65	1.65
P值	0.24	0.44	0.88	0.45	0.44	0.44

2.2 安全性

患者孕期用药期间,不良事件和药品不良反应发生情况见表6。其中,不良事件均为孕期常见症状,判断与服用药物无关,也未见死胎及畸形发生,总体安全性较好;药品不良反应共发生15例,其中A组3例、B组6例、C组6例,未见严重不良反应。

表6 3组患者不良事件及不良反应发生情况比较(例)

组别	不良事件						不良反应				
	轻中度妊娠高血	血压	妊娠糖尿病	尿病	剧烈呕吐	产前出血	羊水过少	头晕	乏力	皮疹	肝功能异常
A组($n=66$)	2	3	1	5	3	2	1	1	1	0	0
B组($n=62$)	1	3	1	8	4	1	2	1	1	1	1
C组($n=78$)	2	2	2	6	3	1	1	3	0	1	1

2.3 药品及费用

2017年至2018年,3组患者药品总金额、DDDs和日均费用比较见表7。检查费用(包括孕妇及新生儿检查)及住院费用组间比较见表8。3组患者CEA比较见表9。与C组比较,A组和B组的ICER分别为-127.86和-273.82。可见,A组和B组消耗的成本低且获得的健康产出高,为优势方案。以C方案为原点,做ICER的成本效果象限图(详见图1)。可见,A组和B组均位于

第一象限,为优势方案,且B组更具有经济优势。因为药品价格变动对研究结果具有重要影响。故假设当药品价格下调10%、20%、30%时,临床疗效不变,进行单因素敏感性分析,结果见表10。可见,替诺福韦酯CEA仍低于替比夫定,ICER随价格的下调而变小。

表7 2017年至2018年3组患者的药品总金额、DDDs和日均费用比较

组别	2017年			2018年		
	总金额(元)	DDDs	日均费用(元)	总金额(元)	DDDs	日均费用(元)
A组($n=66$)	2 418 752.91*	135 360*	17.86*	3 083 280.00*	188 190*	16.38*
B组($n=62$)	154 560.00	10 380	14.89	2 245 376.00	150 360	14.93
C组($n=78$)	1 560 954.78*	79 926*	19.53*	629 774.04*	35 742*	17.62*

注:与B组比较,* $P<0.001$ 。

表8 3组患者费用比较($\bar{X} \pm s, 元$)

组别	药品费用	检查费用	住院费用
A组($n=66$)	1 766.82 $\pm$ 223.77	714.08 $\pm$ 91.95	10 036.76 $\pm$ 4 770.07
B组($n=62$)	1 575.24 $\pm$ 191.03	705.94 $\pm$ 101.93	9 768.30 $\pm$ 4 310.59
C组($n=78$)	1 929.39 $\pm$ 279.59	700.71 $\pm$ 87.35	9 944.58 $\pm$ 4 342.62
F值	16.55	0.16	0.02
P值	<0.001	0.85	0.98

表9 3组患者CEA(母婴阻断成功率)比较

组别	药品费用(元)	成功率(%)	CEA	ICER
A组($n=66$)	1 50.28	100.00	17.50	-127.86
B组($n=62$)	1 563.45	100.00	15.63	-273.82
C组($n=78$)	1 913.94	98.72	19.39	

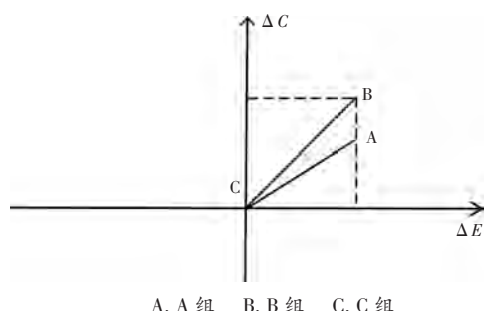


图1 3组患者增量成本-效果象限图

表10 替诺福韦酯(进口/国产)与替比夫定敏感性分析结果

变动幅度	替诺福韦酯 CEA (进口/国产)	替比夫定 CEA	ICER (进口/国产)
0	17.50/15.63	19.39	-127.86/-273.82
-10%	15.75/14.07	17.45	-114.98/-246.44
-20%	14.00/12.51	15.51	-102.21/-219.06
-30%	12.25/10.94	13.57	-89.43/-191.30

3 讨论

母婴传播是HBV的主要传播途径之一,也是导致后期进展为CHB的主要原因。我国大多数慢性HBV感染育龄期女性都处于免疫耐受期,即ALT在正常值范

围,但 HBeAg 阳性,且 HBV DNA 载量高^[4-5]。如有生育要求,而未进行母婴阻断,其子女感染 HBV 和进展为 CHB 的概率均较高。有研究表明,HBV 的母婴传播率与孕妇 HBV DNA 载量水平的高低密切相关,当 HBV DNA > 10⁸ U/mL 时,传播率为 43%;HBV DNA < 10⁶ U/mL 时,传播率可降至 30%;如 HBV DNA < 10⁴ U/mL 时,传播率就会降至 6% 以下^[6-7]。因此,对高 HBV DNA 载量的孕妇给予合适的抗病毒药物降低载量是母婴阻断的关键。

2014 年,替诺福韦酯被国家食品药品监督管理总局批准用于 CHB 患者抗病毒治疗。本研究结果显示,替诺福韦酯降低 HBV DNA 载量的疗效显著,与文献[2]的报道一致,且替诺福韦酯的 HBV DNA 转阴率比替比夫定显著升高。替诺福韦酯组未转阴患者 HBV DNA 载量全部降至 10⁵ U/mL 及以下,大部分为 10³ U/mL;替比夫定组 HBV DNA 载量以 10⁴ U/mL 为主,甚至有 3 例载量为 10⁶ U/mL。分娩时血清 HBV DNA 载量低于 10⁶ U/mL 时,应用乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合免疫,几乎不发生 HBV 母婴传播^[8]。经治疗后,HBV DNA 载量全部低于 10⁶ U/mL 的 A 组和 B 组母婴阻断成功率为 100.00%,而 HBV DNA 载量有 3 例为 10⁶ U/mL 的 C 组有 1 例阻断失败,成功率为 98.72%,与文献[2,9]报道(阻断率全部为 100.00%)有区别。本研究中,母婴阻断率组间对比,差异虽无统计学意义,但找出阻断失败的原因能为后期的临床治疗提供有力的参考,更具有临床参考意义。

替比夫定、拉米夫定和替诺福韦酯 HBV 母婴阻断药物的临床有效性均较好^[9-14]。根据最新指南要求及对妊娠期妇女的安全性,替诺福韦酯和替比夫定为临床使用最多的药物,但这 2 种药物用于 HBV 母婴阻断的经济性研究尚未见报道。本研究结果显示,替诺福韦酯比替比夫定表现出更好的有效性和经济性,尤其是国产组在统计数据时间段内,即体现出较好的有效性(阻断成功率为 100.00%),表现出优异的经济性(药品费用最低、CEA 最低)。特别是在 2019 年 7 月 1 日,河北省跟进落实国家组织药品集中采购和使用试点工作后,国产替诺福韦酯的价格大幅下降(96.04%),更适合推荐临床使用。

本研究为回顾性分析,病例数较少,且为特定时间用药,结果也只体现为本用药时间段的短期结果,未对患者及新生儿进行长期追踪随访,具有一定的局限性,但对 HBV 感染的妊娠期患者进行母婴阻断的药物选择仍有较高的临床参考价值。

综上所述,HBV 感染的妊娠期患者进行母婴阻断,

给予进口或国产替诺福韦酯均能取得满意的疗效,阻断成功率达 100.00%,优于替比夫定,且国产替诺福韦酯具有较大经济性优势。因此,建议给予无特别要求的患者国产替诺福韦酯治疗,既能保证有效性,又能减轻患者的经济负担。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [2] 肖献花,高翔. 替比夫定与替诺福韦在乙型肝炎病毒感染女性孕晚期中的应用效果[J]. 中国妇幼保健,2017,32(18):4567-4570.
- [3] 替诺福韦酯治疗慢性 HBV 感染临床应用专家委员会. 替诺福韦酯治疗慢性 HBV 感染临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(1):120-125.
- [4] 中国肝炎防治基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会. 乙型肝炎母婴阻断临床管理流程[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(4):254-256.
- [5] DING Y, SHENG QJ, MA L, et al. Chronic HBV infection among pregnant women and their infants in Shenyang, China[J]. Virology Journal,2013,10:17.
- [6] 汪波,戎建民. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床观察[J]. 中国药物与临床,2016,16(3):386-388.
- [7] LIU Y, WANG M, YAO S, et al. Efficacy and safety of telbivudine in different trimesters of pregnancy with high viremia for interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. Hepatol Res, 2016,46(3):181-185.
- [8] 张丽,姜树勤,吴彩花,等. 替诺福韦酯和替比夫定阻断 HBV 母婴传播的疗效及安全性[J]. 中国肝脏病杂志:电子版,2018,10(4):101-104.
- [9] 尹雪如,刘志华,刘智泓,等. 乙型肝炎病毒母婴零传播:理想与挑战[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(4):262-265.
- [10] 王冬梅. 拉米夫定和替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效及安全性[J]. 肝脏,2016,21(11):972-974.
- [11] 黄丽,龙云铸,罗圣平,等. 替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴传播的疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物应用与监测,2019,16(1):1-6.
- [12] 王海斌,李晖,杨晓冬,等. 妊娠中晚期口服替诺福韦酯阻断 HBV 垂直传播的有效性及其安全性[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2018,12(1):51-55.
- [13] 付冬,刘敏,易为,等. 替诺福韦酯用于慢性乙型肝炎患者妊娠期的有效性和安全性研究[J]. 药物不良反应杂志,2015,17(4):253-256.
- [14] 齐丽樞,赵志军,刘加群. 替诺福韦酯治疗妊娠慢性乙肝患者的疗效及母婴阻断的有效性研究[J]. 中国医药导刊,2017,19(2):176-177.

(收稿日期:2019-10-23;修回日期:2019-12-03)