

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.23.029

艰难梭菌相关性腹泻常见治疗策略经济学研究系统评价*

刘书衡, 韩宝峰, 李 婧, 张志琪, 崔向丽[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院药学部, 北京 100050)

摘要:目的 为我国艰难梭菌相关性腹泻(CDAD)的治疗决策提供药物经济学参考,促进临床合理用药。方法 采用计算机系统检索PubMed, Embase, The Cochrane Library, 以及中国知网、万方、维普数据库中2016年1月至2021年4月关于CDAD常见治疗策略比较的经济学研究文献,采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)对符合纳入标准的文献进行质量评价。结果 共纳入13项研究,其中美国5项,法国2项,中国、日本、西班牙、德国、加拿大、澳大利亚各1项。常见治疗策略为甲硝唑、万古霉素、非达霉素、粪菌移植,13项经济学研究治疗策略为含万古霉素,对比治疗策略包括非达霉素、粪菌移植、甲硝唑;7项研究的决策模型为Markov模型,6项为决策树模型;采用成本-效果分析11项,成本-效用分析和成本-效益分析各1项;13项研究的CHEERS评分得分率均大于75%,文献质量良好。结论 目前,国外对CDAD常见治疗策略的经济学研究较多,且多为高质量研究,而国内相关经济学研究稀缺,应加大此类研究力度,为医保及临床治疗决策提供依据。

关键词:艰难梭菌相关性腹泻;药物经济学;成本-效果;卫生经济学评价报告标准共识;治疗策略;系统评价

中图分类号:R956

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)23-0100-05

Common Therapeutic Strategies for *Clostridium Difficile* - Associated Diarrhea: A Systematic Review of Pharmacoeconomic Studies

LIU Shuheng, HAN Baofeng, LI Jing, ZHANG Zhiqi, CUI Xiangli

(Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100050)

Abstract: Objective To provide a pharmacoeconomic reference for the therapy decision of *Clostridium difficile* - associated diarrhea (CDAD) in China, and to promote clinical rational use of drugs. **Methods** The pharmacoeconomic studies on the common therapeutic strategies for CDAD in PubMed, Embase, The Cochrane Library and the CNKI, WanFang and VIP databases from January 2016 to April 2021 were systematically searched, and the quality of studies that met the inclusion criteria were evaluated by the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS). **Results** Thirteen studies were included, including five studies from the United States, two studies from France, and one study from China, Japan, Spain, Germany, Canada and Australia respectively. The common therapeutic strategies were metronidazole, vancomycin, fidamycin and fecal microbiota transplantation (FMT). The therapeutic strategy in thirteen pharmacoeconomic studies included vancomycin, and the comparative therapeutic strategies included fidamycin, FMT and metronidazole. Markov model was adopted in seven studies, decision tree model was adopted in six studies, cost-effectiveness analysis was adopted in eleven studies, cost-effectiveness analysis was adopted in one study, and cost-benefit analysis was adopted in one study. The CHEERS score rate of thirteen studies was higher than 75%, indicating that the quality of studies was good. **Conclusion** At present, there are many pharmacoeconomic studies on common therapeutic strategies for CDAD abroad, and most of them are high-quality studies. However, there are few relevant pharmacoeconomic studies in China, which should be carried out to provide a basis for health insurance and clinical therapy decision-making.

Key words: *Clostridium difficile* - associated diarrhea; pharmacoeconomics; cost-effectiveness; Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards; therapeutic strategies; system review

艰难梭菌是一种革兰阳性厌氧芽孢杆菌,是引起院内肠道感染的主要致病菌。15%~25%的抗菌药物相关性腹泻(AAD)、50%~75%的抗菌药物相关性结肠炎、95%~100%的伪膜性肠炎(PMC)均由艰难梭菌感染(CDI)引起^[1]。由CDI引起的腹泻称为艰难梭菌相关性腹泻(CDAD)。目前,CDI已对全球公共健康造成威胁,成为医院相关性腹泻的首要病因^[2]。CDI常用治疗策略有

甲硝唑、万古霉素、非达霉素和粪菌移植。CDAD易复发,病程较长,若治疗不当会引起中毒性巨结肠、脓毒血症等危及生命的并发症。卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)由国际药物经济学和结果研究协会(ISPOR)制定,主要用于研究人员报告卫生经济学评价及同行评审,是目前最新的结构极具优化的文献评价报告指南^[3]。目前,国内尚无关于CDAD常见治疗策略经济学研究的系

*基金项目:国家卫生健康委员会卫生技术评估重点实验室(复旦大学)开放基金课题[FHTA2019-02];北京市属医院科研培育计划项目[PG2020002]。

第一作者:刘书衡,硕士,药师,研究方向为临床药理学和药物经济学,(电子信箱)1548625917@qq.com。

[△]通信作者:崔向丽,博士,主任药师,研究方向为药物经济学,(电子信箱)cui10@163.com。

统评价,开展药物经济学评价可为优化国内 CDAD 的治疗方案提供参考。因此,本研究中分析了国内外关于 CDAD 常见治疗策略的经济学研究,为规范和开展针对中国人群的 CDAD 常见治疗策略的经济学研究和优化临床治疗决策提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:成年 CDAD 患者;治疗策略包括甲硝唑、万古霉素、非达霉素和粪菌移植;药物经济学研究类型包括成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析、最小成本分析或其他药物经济学研究类型。

排除标准:综述、个案、会议摘要、非中英文文献、非药物经济学相关研究、无法获取全文的文献;干预措施为非指南推荐的治疗策略(如益生菌等)的文献。

1.2 文献检索与筛选

计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, 以及中国知网(CNKI)、万方、维普数据库;英文检索词为“*Clostridium Difficile* - Associated Diarrhea”“*Clostridium Difficile* Infection”“Cost-Effectiveness”“Cost”“Effectiveness”“Utility”“Benefit”“Economic”, 中文检索词为“艰难梭菌相关性腹泻”“艰难梭菌感染”“成本-效果”“成本”“效果”“效用”“效益”“经济学”。检索时间为 2016 年 1 月至 2021 年 4 月。

1.3 资料提取

由 2 位研究者对每篇符合纳入标准的文献进行资料提取,提取信息包括作者、发表时间、国家或地区、研究视角、对比的治疗策略、是否建立决策模型或建立何种决策模型、模型数据成本输入和产出测量指标、经济学评价结果、敏感性分析等。

1.4 文献质量评价

由 2 位研究人员采用 CHEERS 评价每篇符合纳入标准文献的质量,包括标题和摘要、前言、方法、结果、讨论、其他、题目、摘要、背景和目的、目标人群与亚组、研究背景及地点、研究角度、比较对象、时间范围、贴现率、健康结果、效果测量、基于偏好的结局评价、成本资源估计、货币价格日期转换、模型选择、假设、分析方法、研究参数、增量成本和结果、不确定性分析、异质性分析、研究局限性、资金来源、利益冲突 24 条项目,统计符合标准的条目数量占比。评价结果^[3]:优秀(100% 符合),良好(75% ~ 99% 符合),一般(50% ~ 74% 符合),较差(不足 50% 符合),共 4 档。

2 结果

2.1 文献检索结果及基本特征

共检索文献 402 篇,根据纳入与排除标准筛选,最终纳入 13 篇关于 CDAD 治疗的经济学研究^[4-16],均为

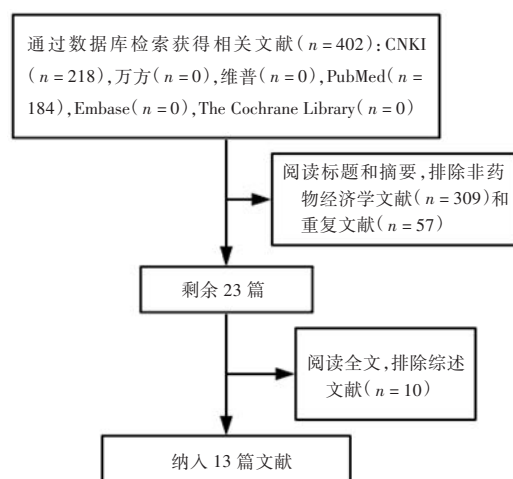


图 1 文献检索流程及结果

Fig. 1 Flow chart and results of literature screening

英文文献。文献检索流程及结果见图 1。13 项研究的治疗策略均为万古霉素,对比治疗策略为非达霉素、粪菌移植、甲硝唑。文献基本特征见表 1。

2.2 纳入文献经济学分析方法

11 项研究^[5-11,13-16]运用了成本-效果分析法,其中美国 3 项,法国 2 项,中国、日本、西班牙、德国、加拿大、澳大利亚各 1 项;文献[4]运用了成本-效用分析法;文献[12]运用了成本-效益分析法。详见表 1。

2.3 纳入文献研究模型

13 项研究全部建立了决策模型,7 项研究^[4-7,13-14,16]建立了 Markov 模型,6 项研究^[8-12,15]建立了决策树模型。

2.4 成本分析

12 项研究^[4-10,12-16]为医保支付者或医疗机构视角,成本仅考虑直接医疗成本,包括药费、住院费、相关检查检验费和治疗不良反应的费用,对比治疗策略包括粪菌移植(FMT)研究的成本,即粪菌移植的费用及结肠镜检查费用等相关成本^[4-10,12-16]。1 项研究^[11]为全社会视角,除直接医疗成本外,还包括水电费、门诊就诊费用、住院费用、随访费用、粪便供者的门诊就诊费用和筛查费用等。详见表 1。

2.5 效果测定指标

11 项研究^[4-9,11,13-16]使用质量调整生命年(QALY)作为健康产出指标,1 项研究^[10]使用总体有效率作为结局指标,1 项研究^[12]直接使用成本作为结局指标。各文献结论并不完全一致,对于 CDAD 初始治疗病例,甲硝唑在 2 项研究^[7,10]中不具成本-效果优势,非达霉素相比万古霉素在 4 项研究^[6-7,13-14]中更具成本-效果优势,万古霉素在 2 项研究^[5,10]中更具成本-效果优势,粪菌移植在复发型病例的 7 项研究^[4,7-9,11,15-16]中最具成本-效果优势。详见表 2。由于所有研究中模型设计时限均未超过 12 个月,故成本和健康产出不需要考虑贴现。

表 1 艰难梭菌相关性腹泻治疗策略经济学研究文献基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of pharmacoeconomic studies on therapeutic strategies of *Clostridium difficile* - associated diarrhea

纳入文献	国家	视角	模型	对比治疗策略	分析方法	成本分析	成本年份	敏感性分析
ABDALI 2020 ^[4]	美国	医疗机构	Markov 模型	万古霉素, 非达霉素, FMT	成本-效用	直接医疗成本(药费, 住院费, FMT 及相关检查费)	2018	①②
OKUMURA 2020 ^[5]	日本	医保支付者	Markov 模型	万古霉素, 非达霉素	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费及相关检查费)	2018	①②
RUBIO - TERRÉS 2019 ^[6]	西班牙	医疗机构	Markov 模型	万古霉素, 非达霉素	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费及相关检查费)	2017	①②
RAJASINGHAM 2020 ^[7]	美国	医保支付者	Markov 模型	甲硝唑, 万古霉素, 非达霉素, FMT	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费, FMT 及相关检查费)	2018	①②
LUO 2020 ^[8]	美国	医保支付者	决策树模型	万古霉素, 非达霉素, FMT	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费, FMT 及相关检查费)	2019	①②
JIANG 2018 ^[9]	中国	医保支付者	决策树模型	万古霉素, FMT	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费, FMT 及相关检查费)	2018	①②
FORD 2018 ^[10]	美国	医疗机构	决策树模型	甲硝唑, 万古霉素, 非达霉素, FMT	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费, FMT 及相关检查费)	2016	①
BARO 2017 ^[11]	法国	全社会	决策树模型	万古霉素, 非达霉素, FMT	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费, FMT 及相关检查费), 以及水电费, 门诊就诊费用, 住院费用, 随访费用, 粪便供者的门诊就诊费用和筛查费用等	2016	①②
REVELES 2017 ^[12]	美国	医疗机构	决策树模型	万古霉素, 非达霉素	成本-效益	直接医疗成本(药费, 住院费及相关检查费)	2014	①
WATT 2017 ^[13]	法国	医保支付者	Markov 模型	万古霉素, 非达霉素	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费及相关检查费)	2014	①②
WATT 2016 ^[14]	德国	医保支付者	Markov 模型	万古霉素, 非达霉素	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费)	2014	①
LAPOINTE - SHAW 2016 ^[15]	加拿大	医保支付者	决策树模型	甲硝唑, 万古霉素, 非达霉素, FMT	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费, FMT 及相关检查费)	2014	①②
MERLO 2016 ^[16]	澳大利亚	医疗机构	Markov 模型	万古霉素, FMT	成本-效果	直接医疗成本(药费, 住院费, FMT 及相关检查费)	2015	①②

注: FMT 为粪菌移植; ① 为单因素敏感性分析, ② 为概率敏感性分析。下表同。

Note: FMT = fecal microbiota transplantation; ① is single factor sensitivity analysis, and ② is probability sensitivity analysis, as well as the following tables.

表 2 艰难梭菌相关性腹泻治疗策略经济学研究文献产出测量和研究结论

Tab. 2 Literature output measurement and research results of pharmacoeconomic studies on therapeutic strategies of *Clostridium difficile* - associated diarrhea

纳入文献	效果评价指标	健康产出指标	研究结论
ABDALI 2020 ^[4]	增量成本-效果比	质量调整生命年	FMT 更具成本-效果优势
OKUMURA 2020 ^[5]	增量成本-效果比	质量调整生命年	甲硝唑治疗失败后, 非达霉素治疗效果更好, 但额外的成本会抵消健康结果
RUBIO - TERRÉS 2019 ^[6]	增量成本-效果比	质量调整生命年	非达霉素更具成本-效果优势
RAJASINGHAM 2020 ^[7]	增量成本-效果比	质量调整生命年	非达霉素用于非重度患者初始治疗, 万古霉素用于重度患者初始治疗, 非达霉素用于首次复发, FMT 用于再次复发的策略更具成本-效果优势
LUO 2020 ^[8]	增量成本-效果比	质量调整生命年	FMT 更具成本-效果优势
JIANG 2018 ^[9]	增量成本-效果比	质量调整生命年	FMT 更具成本-效果优势
FORD 2018 ^[10]	增量成本-效果比	总体有效率	万古霉素更具成本-效果优势
BARO 2017 ^[11]	增量成本-效果比	质量调整生命年	FMT 更具成本-效果优势
REVELES 2017 ^[12]	成本-效益	成本	万古霉素和非达霉素成本相似
WATT 2017 ^[13]	增量成本-效果比	质量调整生命年	非达霉素更具成本-效果优势
WATT 2016 ^[14]	增量成本-效果比	质量调整生命年	非达霉素在复发风险高的亚组更具成本-效果优势
LAPOINTE - SHAW 2016 ^[15]	增量成本-效果比	质量调整生命年	FMT 更具成本-效果优势
MERLO 2016 ^[16]	增量成本-效果比	质量调整生命年	FMT 更具成本-效果优势

2.6 敏感性分析

13 项研究均进行了敏感性分析, 其中 3 项研究^[10, 12, 14]只有单因素敏感性分析, 其余 10 项研究^[4-9, 11, 13, 15-16]进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析(见表 1)。单因素敏感性分析结果以飓风图展示, 概率敏感性分析结果以成本-效果平面散点图或成本-效果可接受曲线展示。单因素敏感性分析显示, 主要影响因素为药物的治愈率和复发率、药品价格、住院时长等。

2.7 CHEERS 评分结果

13 项研究的 CHEERS 评分得分率均大于 75%。8 项

研究^[4-5, 7-9, 11, 13, 15]的得分率为 95.8%, 4 项研究^[10, 12, 14, 16]的得分率为 91.7%, 1 项研究^[6]得分率为 87.5%, 质量均良好。

3 讨论

目前, 中国 CDAD 指南推荐的治疗策略有甲硝唑、万古霉素和粪菌移植^[2]。非达霉素为大环内酯类抗菌药物, 于 2011 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 CDAD, 自上市以来, 在国外已有数年的临床应用经验, 相关的有效性、安全性、经济性研究均较深入。而中国由于非达霉素尚未上市, 缺乏相关的临床应用数据和经济学研究。药物经济学评价是国际卫生决策的重要

组成部分,药物经济学研究要结合我国国情,才能得到有实际参考价值的结果,让中国稀缺的医疗资源更有效地满足广大人民的需求。CHEERS是目前最新的极具结构优化的卫生经济学文献评价报告指南,评价方法和技术也是目前国际统一方法^[17],尤其侧重于评价经济学文献报告的质量。故本研究中采用CHEERS进行评价。

表3显示,13项研究得分均在75%分以上,表明文献质量良好,但仍有一些不符合CHEERS标准的问题,包括摘要部分未进行结构化的总结,缺乏基于偏好的结局评价,缺乏异质性分析,未声明资金来源或利益冲突。针对中国人群的研究仅有1项^[9],采用医保支付者视角,使用决策树模型,对CDAD的复发型病例使用万古霉素和粪菌移植进行成本-效果分析,作者结论为粪菌移植相比万古霉素,在复发型病例中更具成本-效果优势。该项经济学研究^[9]的CHEERS评分得分为95.8%,质量良好,不符合标准的地方在于缺乏基于偏好的结局评价。尽管CDAD因其易复发的特点存在几种健康状态的转换,部分研究使用Markov模型进行分析,但CDAD的病程决定其研究时限很难超过12个月,无法反映干预措施对患者成本和健康产出的全面影响,故而决策树模型更有利于CDAD治疗策略的经济学分析。

本研究中对CDAD常用治疗策略的经济学研究文献进行了系统评价,显示现有研究在研究方法上存在一定差异,研究结果相对较一致。对于初始治疗的CDAD患者,新药非达霉素更具成本-效果优势^[6-7,13-14],对于复发型CDAD患者,粪菌移植是最具成本-效果的治疗策略^[4,7-9,11,15-16]。目前,中国台湾地区^[18]和美国^[19]相关指南均推荐非达霉素作为可选择的治疗策略,中国大陆相关指南^[2]仅有甲硝唑、万古霉素和粪菌移植3种治疗策略可选,相关经济学研究更稀缺,且相较中国药物经济学评价指南^[20]的要求和CHEERS评分标准仍有一定差距。国外对CDAD治疗策略的经济学评价研究较深入,且相关文献质量较高,一定程度能为中国地区的相关研究提供参考,但专门针对中国患者的经济性评价研究仍欠缺可靠的证据,需要更多高质量的国内相关研究为患者、医疗机构和卫生决策部门提供依据。

本研究存在一定局限性:1)由于抗菌药物的应用一定程度上取决于病原菌的耐药情况,为保证研究质量,本研究中纳入的经济学评价均为2016年以后的经济学研究,样本量较小。2)本研究中纳入的经济学文献大多为国外经济学研究,针对国内人群的相关研究仅有1篇。由于不同地区存在医疗政策、各种成本、可选治疗策略的差异,因此经济学评价结果并不能完全反映国内实际情况。3)本研究中主要评价文献中经济学的研究方法,CHEERS本身也存在一定局限性,评价的结果不能

完全代表文献的质量优劣。

参考文献

- [1] BARTLETT JG, GERDING DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(Suppl 1):S12-S18.
- [2] 徐英春, 张曼. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(2/3):131-138.
- [3] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines - CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force[J]. Value Health, 2013, 16(2):231-250.
- [4] ABDALI ZI, ROBERTS TE, BARTON P, et al. Economic evaluation of Faecal microbiota transplantation compared to antibiotics for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection[J]. E Clinical Medicine, 2020(24):100420.
- [5] OKUMURA H, UEYAMA M, SHOJI S, et al. Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in Japan[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(6):611-618.
- [6] RUBIO - TERRÉ SC, AGUADO JM, ALMIRANTE B, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin in patients 60 years and older with *Clostridium difficile* infection: cost-effectiveness analysis in Spain[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(6):1105-1111.
- [7] RAJASINGHAM R, ENNS EA, KHORUTS A, et al. Cost-effectiveness of Treatment Regimens for *Clostridioides difficile* Infection: An Evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America Guidelines[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(5):754-762.
- [8] LUO YY, LUCAS AL, GRINSPAN AM. Fecal Transplants by Colonoscopy and Capsules Are Cost-Effective Strategies for Treating Recurrent *Clostridioides difficile* Infection[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(4):1125-1133.
- [9] JIANG MH, LEUNG NH, IP M, et al. Cost-effectiveness analysis of ribotype-guided fecal microbiota transplantation in Chinese patients with severe *Clostridium difficile* infection[J]. PLoS One, 2018, 13(7):e0201539.
- [10] FORD DC, SCHROEDER MC, INCE D, et al. Cost-effectiveness analysis of initial treatment strategies for mild-to-moderate *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(15):1110-1121.
- [11] BARO E, GALPERINE T, DENIES F, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Five Competing Strategies for the Management of Multiple Recurrent Community-Onset *Clostridium difficile* Infection in France[J]. PLoS One, 2017, 12(1):e0170258.
- [12] REVELES KR, BACKO JL, CORVINO FA, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin as a First-Line Treatment for *Clostridium difficile* - Associated Diarrhea in Specific Patient Populations: