

痛风患者使用别嘌醇或非布司他治疗前行 *HLA-B*58:01* 基因多态性检测的成本-效果分析^Δ

李喃君^{1*}, 林健¹, 张超凤^{2#} (1.莆田学院药学与医学技术学院, 福建莆田 351100; 2.莆田学院附属医院血液科, 福建莆田 351100)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1353-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.14

摘要 目的:为痛风患者优选药物治疗方案提供参考。方法:收集莆田学院附属医院2016年7月1日—2017年7月1日收治的符合痛风临床诊断标准的患者107例,按照是否进行人类白细胞抗原B(*HLA-B*)*58:01基因检测将受试者分为A、B组。A组患者按照基因检测结果分为阳性、阴性2个亚组,阳性亚组给予非布司他40 mg, qd; 阴性亚组给予别嘌醇300 mg, tid, 2周为1个疗程, 1个疗程后检测尿酸水平,若未达标则改用非布司他40 mg, qd治疗。B组患者给予别嘌醇治疗, 1个疗程后检测尿酸水平,若未达标则改用非布司他治疗,用法用量与A组相同。两组患者均治疗6个月。考察两组患者治疗前后的尿酸水平,评价治疗达标情况;并电话随访两组患者的欧洲五维健康量表评分,以质量调整生命年(QALY)评价治疗效果;计算两组患者的成本-效果,并进行敏感度分析。结果:治疗前,两组患者的尿酸水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者尿酸水平显著低于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。A组的治疗效果为0.818 QALY, B组为0.808 QALY, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A组患者的治疗成本为3 932.46元, B组为2 174.92元,两组的成本-效果比分别为4 807.41和2 691.73, A组明显高于B组,表明B组方案更具成本-效果优势。敏感性分析支持此结果。两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:痛风患者不进行基因检测直接选用别嘌醇治疗的方案更具成本-效果优势。

关键词 痛风; *HLA-B*58:01* 基因; 别嘌醇; 非布司他; 成本-效果分析

Cost-effectiveness Analysis of *HLA-B*58:01* Gene Polymorphism Detection before Gout Patients Using Allopurinol or Febuxostat

LI Nanjun¹, LIN Jian¹, ZHANG Chaofeng² (1. School of Pharmacy & Medical Technology, Putian University, Fujian Putian 351100, China; 2. Dept. of Hematology, the Affiliated Hospital of Putian University, Fujian Putian 351100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for optimizing gout drug therapy plan. METHODS: A total of 107 patients met gout clinical diagnosis criteria in the Affiliated Hospital of Putian University during Jul. 1st, 2016- Jul. 1st, 2017 were divided into group A and B according to carrying out *HLA-B*58:01* gene detection or not. Group A was divided into positive and negative subgroup according to the results of gene detection. Positive subgroup was given febuxostat 40 mg, qd. Negative subgroup was given allopurinol 300 mg, tid with a treatment course for 2 weeks, the level of uric acid was detected after a treatment course; febuxostat was given instead if the level of uric acid was not up to the standard. Group B was given allopurinol; after a treatment course, the level of uric acid was detected; febuxostat was given instead (usage and dosage as group A) if the level of uric acid was not up to the standard. Both groups were treated for 6 months. The levels of uric acid were investigated in 2 groups before and after treatment so as to evaluate up-to-standard rate of treatment. European 5-D health scale of 2 groups were followed up with telephone to calculate therapeutic efficacy by QALY. Cost-effectiveness of 2 groups were calculated, and sensitivity analysis was conducted. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in urine acid levels between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, urine acid levels of 2 groups were significantly lower than before treatment with statistical significance ($P<0.05$). Therapeutic effectiveness was 0.818 QALY in group A and 0.808 QALY in group B, without statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). The cost of group A was 3 932.46 yuan, and that of group B was 2 174.92 yuan. Cost-effectiveness ratio of 2 groups were 4 807.41 and 2 691.73, and group A was significantly higher than group B. The therapy plan of group B showed that cost-effectiveness advantage. Sensitivity analysis supported the results. There was no statistical significance in the incidence of ADR

Δ 基金项目:福建省卫生计生青年科研课题(No.2017-2-79);福建省大学生创新创业训练计划项目(No.201711498039)

* 药师。研究方向:药物经济学。E-mail:15960530511@163.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:血液风湿病学。电话:0594-2730399。E-mail:271127383@qq.com

between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: It shows cost-effectiveness advantage to directly use allopurinol without gene detection in gout patients.

KEYWORDS Gout; *HLA-B*58:01* gene; Allopurinol; Febuxostat; Cost-effectiveness analysis

痛风(Gout)是一种长期嘌呤代谢障碍、血尿酸增高引发的代谢性疾病,随着人们生活水平的不断提高,其患病率呈逐年上升趋势^[1-2],并带来严重的社会经济负担^[3]。目前,临床对痛风患者的治疗方法多集中于降尿酸治疗^[1,4]。黄嘌呤氧化酶抑制剂(XOIs)是目前一线的降尿酸药物,2012年美国风湿病(ACR)学会发布的美国风湿病学会痛风治疗指南中推荐别嘌醇和非布司他可作为一线降尿酸药物^[5]。然而,别嘌醇虽较非布司他价格相对低廉但不良反应多,部分患者甚至出现严重皮肤不良反应(SCARs)^[6]。研究表明,使用别嘌醇患者发生SCARs与人类白细胞抗原B(HLA-B)*58:01基因多态性有关^[6-8],因此有必要在用药前进行基因检测。但由于药物基因检测目前在我国刚刚开展,收费较贵,因此痛风患者在用药前进行基因检测的经济性值得研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年7月1日—2017年7月1日莆田学院附属医院收治的痛风患者107例。纳入标准:年龄为18~80周岁;符合2012年ACR制定的痛风分类标准^[9];尿酸(UA)≥480 μmol/L;病程≥3个月。排除标准:合并有其他严重并发症或进行性基础疾病者;存在恶性肿瘤或严重血液疾病者;拒绝治疗者。根据是否进行了HLA-B*58:01基因型检测将患者分为两组,其中A组53例,B组54例。两组患者的性别、年龄、体质量指数、吸烟指数(每天吸烟支数×吸烟年数)等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者均知情同意并签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别 (男/女),例	年龄,岁	体质量, kg	体质量指数, kg/m ²	吸烟指数
A组	53	45/8	53.21±11.35	73.24±12.50	20.61±4.30	69.85±4.45
B组	54	45/9	52.45±10.62	70.43±15.42	21.25±3.60	71.03±3.74

1.2 构建决策树模型

A组患者进行基因检测,并按照检测结果分为阳性、阴性2个亚组,阳性亚组给予非布司他40 mg, qd;阴性亚组给予别嘌醇300 mg, tid;2周为1个疗程,1个疗程后检测UA水平,若未达标则改用非布司他40 mg, qd治疗。B组患者给予别嘌醇治疗,1个疗程后检测UA水平,若未达标则改用非布司他治疗,用法用量与A组相同。两组患者均治疗6个月。按痛风性关节炎病情改善标准^[9]评定临床疗效:(1)达标:血尿酸恢复正常或较治疗前明显下降≥10%;(2)未达标:未达上述标准者。具体决策树模型见图1[图中,K为概率;Q为效益,单位为质量调整生命年(QALY);C为成本,单位为元]。

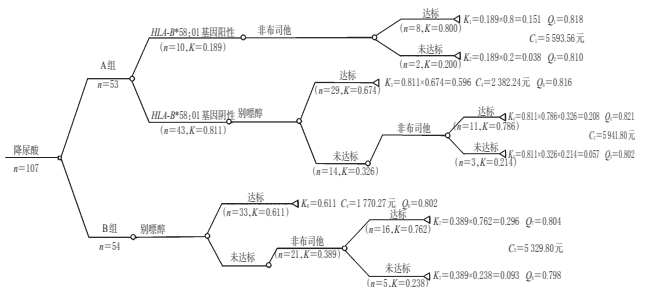


图1 决策树模型

Fig 1 Decision tree model

1.3 确定决策树模型的分析参数

1.3.1 决策树模型成本参数 为简化成本参数的计算,本研究只考虑直接医疗成本,包括6个月随访期间的药物费用、诊疗费用及检查费用等。

1.3.2 决策树模型效用值参数 欧洲五维健康量表(EQ-5D量表)是目前广泛采用的健康效用值测量工具^[10]。本研究的QALY值是通过电话调查患者的五维度能力情况并经EQ-5D量表^[10]计算而来。本研究中使用的EQ-5D量表见表2(表中,N3是交互项,表示若至少有一个维度处于水平3,那么运算公式需要减去0.022。例如,某患者各健康水平分别为1、1、2、2、1,则其QALY=1-0.074-0.092-0.039=0.795)。

表2 EQ-5D量表

Tab 2 EQ-5D scale scoring standard

维度	水平	系数
行动能力	1	0
	2	0.099
	3	0.246
自我照顾能力	1	0
	2	0.105
	3	0.208
日常活动能力	1	0
	2	0.074
	3	0.193
疼痛或不适	1	0
	2	0.092
	3	0.236
焦虑或抑郁	1	0
	2	0.086
	3	0.205
常数项		0.039
N3		0.022

1.4 统计学方法

采用Excel 2013软件建立模型并进行数据分析,采用SPSS 16.0进行统计分析。UA水平以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验,治疗效果比较采用独立样本t检验;不良反应发生率以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的UA水平比较

治疗前,两组患者的UA水平比较,差异无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,两组患者上述指标均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后的UA水平比较

Tab 3 Comparison of UA levels between 2 groups before and after treatment

组别	n	时间	UA, μmol/L
A组	53	治疗前	548.16 ± 40.98
		治疗后	381.48 ± 65.46*
B组	54	治疗前	548.23 ± 42.02
		治疗后	408.92 ± 91.17*

注:与治疗前比较,*P<0.05

Note: vs. before treatment, *P<0.05

2.2 两组患者治疗成本-效果分析

2.2.1 治疗成本 本研究治疗成本见表4。

表4 治疗成本

Tab 4 Cost of treatment

项目	价格
别嘌醇(300 mg, tid)	1.93元/d
非布司他(40 mg, qd)	19.78元/d
HLA-B*58:01 基因检测	612.00元/次
全套生化检查	227.00元/次
诊疗费用	10.00元/次

根据图1,并按照 $C = \sum_i K_i C_i$ 计算治疗成本。结果,A组合计治疗成本 $\sum C = K_1 \times C_1 + K_2 \times C_2 + K_3 \times C_3 + K_4 \times C_4 + K_5 \times C_5 = 3\ 932.46$ 元,B组合计治疗成本 $\sum C = K_6 \times C_6 + K_7 \times C_7 + K_8 \times C_8 = 2\ 174.92$ 元,表明A组治疗成本高于B组。

2.2.2 治疗效果 根据图1,并按照 $E = \sum_i K_i E_i$ 计算治疗效果。结果,A组合计治疗效果 $\sum E = K_1 \times Q_1 + K_2 \times Q_2 + K_3 \times Q_3 + K_4 \times Q_4 + K_5 \times Q_5 = 0.818$ QALY,B组合计治疗效果 $\sum E = K_6 \times Q_6 + K_7 \times Q_7 + K_8 \times Q_8 = 0.808$ QALY,表明A组治疗效果虽高于B组,但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.3 成本-效果比 按C/E比值计算成本-效果比(CER),结果A组CER为4 807.41,B组CER为2 691.73,A组高于B组,提示要达到相同的治疗效果,A组花费的成本高于B组,两种方案的增量成本-效果比(ICER)为175 754.00,表明A组患者每增加1个QALY,需要多支付175 754.00元,详见表5。

表5 成本-效果分析结果

Tab 5 Results of cost-effectiveness analysis

组别	C,元	E,QALY	CER	ΔC,元	ΔE,QALY	ICER
A组	3 932.46	0.818	4 807.41	1 757.54	0.010	175 754.00
B组	2 174.92	0.808	2 691.73			

2.3 敏感性分析

敏感性分析主要用来验证不同假设或估算对分析结果的影响程度^[11]。随着医药卫生改革不断深入,社会保障标准不断提高,治疗成本逐年下降,故假设治疗成本(C')下降10%,由此计算成本-效果比(CER')和增量成本-效果比(ICER'),进行敏感性分析。结果表明,上述成本-效果分析结论可信,详见表6。

2.4 不良反应

治疗期间,A组患者有2例出现内生肌酐清除率(CCr)异常,1例出现丙氨酸转氨酶(ALT)异常,1例腹痛

表6 敏感性分析结果

Tab 6 Results of sensitivity analysis

组别	C',元	E,QALY	CER'	ΔC',元	ΔE,QALY	ICER'
A组	3 539.21	0.818	4 326.66	1 581.78	0.010	158 129.00
B组	1 957.43	0.808	2 422.56			

腹泻,总不良反应发生率为7.55%;B组患者有1例出现SCARs,2例出现CCr异常,1例同时出现CCr异常和ALT异常,1例同时出现腹痛腹泻和ALT异常,1例同时出现SCARs和ALT异常,总不良反应发生率为11.11%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

在新的药物治疗手段中,基于患者基因组学特点建立个体化用药方案是一个重要的研究方向。目前,痛风治疗的常用降尿酸药物为别嘌醇和非布司他。本研究以痛风患者选择药物治疗前是否需要药物基因检测为切入点,寻求最优的治疗策略,旨在为个体化治疗提供参考依据。结果表明,治疗后,两组患者UA水平显著低于同组治疗前,差异有统计学意义;两组疗效和不良反应发生率比较差异均无统计学意义;两组CER分别为4 807.41、2 691.73,A组明显高于B组。以上表明痛风患者不进行基因检测直接选用别嘌醇治疗的方案更具成本-效果优势。

参照2013年Gonzalez-Galarzaff FF等^[12]对全球人群HLA-B*58:01基因型分布的研究结果显示,HLA-B*58:01阳性率大约为15%,而本研究中,A组患者HLA-B*58:01基因阳性率为18.9%,与该文献报道相近。仅从降UA的程度显示,在6个月的治疗周期中,在别嘌醇300 mg, tid治疗未达标的情况下,改为40 mg, qd的非布司他治疗可提高降UA的达标率。

本研究尚存在一些局限性:第一,药物基因组学研究结果的特异性、检测策略的敏感性差异等都可能对本次药物经济学评价结果带来影响。第二,本研究样本量较小,而且观察时间较短,没有对使用更大剂量的非布司他和别嘌醇进行疗效比较,故这两种药物具体哪种降低UA的作用更强还有待进一步研究。第三,既往研究表明,痛风的严重程度与高UA状态均可增加人群的病死率^[13],但本研究并未引入痛风导致的死亡风险,且对QALY的评估周期仅为6个月,亦未引入患者同时使用其他治疗痛风药物可能引发的竞争风险的评价。第四,本次研究为简化研究只计算了直接成本,没有考虑其他隐形成本,这也可能对研究结果产生影响。

参考文献

- [1] RHEUMATOLOGY AF, RHEUMATOLOGIST PK. The management of gout[J]. *Aust Prescriber*, 2016, 39 (4): 119-122.
- [2] LIU R, HAN C, WU D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in Manil and China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2015. DOI:10.1155/2015/762820.

2009年1月—2017年6月我院肠球菌的临床分布及耐药性分析^Δ

郑巧伟*,任晓东,秦涛,罗赛赛,封卫毅,魏友霞[#](西安交通大学第一附属医院药学部,西安 710061)

中图分类号 R378.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1356-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.15

摘要 目的:为临床治疗及控制医院感染提供参考。方法:收集2009年1月—2017年6月我院住院患者临床分离的肠球菌病原学资料,回顾性分析其对常用抗菌药物的耐药情况及感染相关危险因素。结果:共检出肠球菌6 252株,其中粪肠球菌1 994株、屎肠球菌3 575株;主要分离自尿液(2 009株)、引流液(1 538株)、胆汁(1 168株)、伤口分泌物(561株)、血液(493株);检出率由2009年的9.4%上升至2017年的13.4%。粪肠球菌对氨基西林、青霉素、万古霉素耐药率呈波动下降趋势,且对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁和替加环素的耐药率较低;对环丙沙星、莫西沙星、左氧氟沙星耐药率波动下降至2014年,后于2015年开始呈波动上升趋势。屎肠球菌对利奈唑胺耐药率从2009年的1.9%下降至2017年6月的0.2%;对万古霉素、替考拉宁耐药率持续波动,但仍处于较低水平;对四环素耐药率呈下降趋势,而对高浓度庆大霉素耐药率呈上升趋势。有51例患者检出耐万古霉素屎肠球菌(43株)和耐万古霉素粪肠球菌(8株)。耐万古霉素屎肠球菌对利奈唑胺、替加环素、替考拉宁耐药率分别为23.3%、0、35.3%,耐万古霉素粪肠球菌对利奈唑胺、替加环素、替考拉宁的耐药率均为0。Pearson相关性分析发现,患者入住重症加强护理病房天数($r=0.225, P<0.01$)、气管切开或插管率($r=0.314, P<0.01$)、抗菌药物使用天数($r=0.347, P<0.01$)、抗菌药物使用种类($r=0.226, P<0.01$)、使用了糖皮质激素($r=0.190, P<0.01$)、碳青霉烯类抗菌药物使用天数($r=0.173, P<0.05$)均与耐万古霉素粪肠球菌和耐万古霉素屎肠球菌感染率呈正相关。结论:我院的肠球菌检出率呈波动上升趋势,以粪肠球菌和屎肠球菌为主,主要来源于尿液和引流液。粪肠球菌对大部分抗菌药物的耐药率呈下降趋势;屎肠球菌对高浓度庆大霉素的耐药率呈上升趋势,对利奈唑胺、四环素的耐药率呈下降趋势。临床用药时应根据患者情况和药敏试验结果选择合适抗菌药物。

关键词 肠球菌;抗菌药物;耐药性;临床分布;合理用药

Clinical Distribution and Drug Resistance of *Enterococcus* in Our Hospital from Jan. 2009 to Jun. 2017

ZHENG Qiaowei, REN Xiaodong, QIN Tao, LUO Saisai, FENG Weiyi, WEI Youxia (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

- [3] SMITH E, HOY D, CROSS M, et al. The global burden of gout: estimates from the global burden of disease 2010 study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8):1470-1476.
- [4] JANSEN TL. Rational pharmacotherapy (RPT) in goutology: define the serum uric acid target & treat-to-target patient cohort and review on urate lowering therapy (ULT) applying synthetic drugs[J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82(4):225-229.
- [5] 邹和建,姜林娣. 2012年美国风湿病学会痛风治疗指南评析[J]. *内科理论与实践*, 2012, 7(6):458-460.
- [6] KHANNAD, FITZGERALD JD, KHANNA PP, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout: part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(10):1431-1446.
- [7] TASSANEYAKUL W, JANTARAROUNGTONG T, CHEN P, et al. Strong association between HLA-B*58:01 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(9):704-709.
- [8] ZINEH I, MUMMANENI P, LYNDLY J, et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(12):1741-1749.
- [9] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京:人民军医出版社, 1998:11-12.
- [10] LIU GG, WU H, LI M, et al. Chinese time trade-off values for EQ-5D health states[J]. *Value Health*, 2014, 17(5):597.
- [11] 孔晓东. 药物经济学:概念、方法和应用[J]. 国外医学药学分册, 1994, 21(1):13-18.
- [12] GONZALEZ-GALARZA FF, CHRISTMAS S, MIDDLETON D, et al. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in world-wide populations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011. DOI: 10.1063/nar/qkq1128.
- [13] SCHUMA HR JR, BECKER MA, LLOYD E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010. DOI: org/10.1186/ar2978.

^Δ 基金项目:陕西省自然基础研究计划(No.2016JM8037);西安交通大学第一附属医院院级基金(No.2016MS-06)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:029-85323537。E-mail:zhengqiaowei2015@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:029-85323243。E-mail:weiyouxia1234@sina.com

(收稿日期:2018-01-05 修回日期:2018-04-11)
(编辑:孙冰)