

两性霉素B脂质体经验性治疗侵袭性真菌感染的药物经济学评价

朱晓晨¹,王春萍¹,郑彧¹,李薇¹,朱贺¹,海沙尔江·吾守尔^{1,2},史录文^{1,2},韩晟^{1,2*}

1. 北京大学 医药管理国际研究中心, 2. 药学院, 北京 100191

【摘要】目的 评价两性霉素B脂质体经验性治疗侵袭性真菌感染的经济性,为抗真菌药物的临床用药选择及相关医药决策提供参考。**方法** 采用中国卫生体系视角,基于中国诊疗实践构建决策树模型评估两性霉素B脂质体相比伏立康唑用于一线抗真菌经验性治疗1年内的成本-效果。开展单因素敏感性分析和概率敏感性分析评估结果的稳健性,并针对伏立康唑成本和抗真菌二线用药不确定性开展情境分析。**结果** 基于原研药对比的基础分析结果显示,相比伏立康唑组,两性霉素B脂质体组可以增加0.02个生命年,增加0.01个质量调整生命年(QALYs),同时节约直接医疗成本4686.74元,在经济性上为绝对优势方案。敏感性分析结果和更换二线用药的情境分析结果支持基础分析结果的稳健性。将伏立康唑原研药及仿制药的价格同时纳入成本计算的情境下,两性霉素B脂质体组的增量成本-效果比为820 167.29元/QALYs。**结论** 在中国当前的临床诊疗环境下,使用两性霉素B脂质体进行一线抗真菌经验性治疗,相比使用伏立康唑原研药的成本更低,健康产出更高,更具有经济性。

【关键词】 两性霉素B脂质体;侵袭性真菌感染;药物经济学评价;成本-效果分析;伏立康唑

【中图分类号】 R978.5;R956

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)11-0012-08

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.003

Pharmacoeconomic evaluation of liposomal amphotericin B in empiric treatment of invasive fungal infections

ZHU Xiao-chen¹, WANG Chun-ping¹, ZHENG Yu¹, LI Wei¹, ZHU He¹, WUSHOUER Haisha-erjiang^{1,2}, SHI Lu-wen^{1,2}, HAN Sheng^{1,2*}

1. International Research Center for Medicinal Administration, 2. School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China

【Abstract】 Objective To evaluate the economics of liposomal amphotericin B in empiric treatment of invasive fungal disease (IFD), with the aim of informing clinical usage of antifungal drugs and medical decisions. **Methods** From the health system perspective, a decision tree model was constructed on the basis of Chinese clinical practices. Cost effectiveness analysis was conducted on liposomal amphotericin B and voriconazole injection in treating IFD empirically as first-line antifungal drugs in 1 year. Sensitivity analyses and scenario analyses on cost of voriconazole injection and second-line drug choice were performed to test the robustness of base-case analysis results. **Results** The results of base-case analysis showed that liposomal amphotericin B group could save ¥4686.74, while gain 0.02 more life years and 0.01 more quality-adjusted life years (QALYs) compared with voriconazole group (brand-name drug), and thus economically dominant. Sensitivity analyses results and scenario analysis with different second-line drug choice were consistent with base-case analysis results. While when generic drug costs of voriconazole were also included in cost calculation, the incremental cost-effectiveness ratio would be ¥820 167.29/QALYs. **Conclusion** Based on current Chinese diagnosis and treatment practices, liposomal amphotericin B is economically dominant compared with voriconazole injection brand-name drug as first-line antifungal in empiric treatment of IFD.

基金项目:国家自然科学基金(82273899)

*通信作者:韩晟,博士,研究员,研究方向:卫生政策、卫生经济学、药物流行病学。E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn

[Key words] liposomal amphotericin B; invasive fungal infection; pharmacoeconomic evaluation; cost-effectiveness analysis; voriconazole

侵袭性真菌感染又称侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD),是指真菌侵入人体,在组织、器官或血液中生长、繁殖,并导致炎症反应及组织损伤的感染性疾病^[1]。IFD多发于伴有严重基础疾病等机体免疫功能低下的患者^[2],在恶性血液病患者及接受造血干细胞移植患者中的发生率可达10%~25%^[3],是导致恶性血液病患者死亡的重要原因^[4]。在我国,ICU患者IFD的死亡率高达36.6%^[5];2019年美国因IFD造成的经济负担约36亿美元,占真菌病造成总经济负担的30%^[6]。IFD不仅会导致患者生活质量低下,还会严重加剧患者及其家庭的经济负担。

由于IFD临床表现具有非特异性且诊断手段有限,很难在早期确诊^[7]。IFD高危患者的体质差,疾病进展迅速,国内外指南^[1, 8-10]均推荐对出现发热等症状且经广谱抗菌药物治疗4~7 d无效的IFD高危患者,积极开展经验性抗真菌治疗。目前,用于一线治疗的抗真菌药主要包括唑类、多烯类和棘白菌素类。伏立康唑为目前中国临床常用的唑类抗真菌药,然而唑类药物在抗菌活性上存在局限,且近年来唑类耐药问题也日益凸显^[11-13]。两性霉素 B 脂质体为多烯类抗真菌药,可覆盖念珠菌、曲霉菌、毛霉菌和隐球菌等菌株,在欧美国家已上市30余年。其经验性治疗的有效性、与伏立康唑相似^[14],耐药相对罕见,相比两性霉素 B 普通注射制剂可明显降低肾毒性、输液反应等不良事件^[15]。

由于抗真菌药治疗费用普遍高昂,经济性是抗真菌临床用药选择和相关医疗决策的重要因素,目前尚缺乏基于中国诊疗环境针对两性霉素 B 脂质体和其他主要抗真菌药的药物经济学研究。本研究从中国卫生体系角度出发,分析两性霉素 B 脂质体相比伏立康唑用于一线经验性抗真菌治疗的成本-效果,旨在为临床合理用药及相关药物政策提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究的目标人群为需要接受经验性抗真菌治

疗的IFD高危患者,即出现不明原因持续高热症状伴粒细胞减少,且使用广谱抗菌药物治疗无效的患者。本研究临床参数主要基于2002年发表于《the New England Journal of Medicine》杂志的国际多中心随机对照临床试验^[16],目标人群为接受癌症化疗或造血干细胞移植导致中性粒细胞减少、全身抗菌治疗超过96 h后仍具有发热症状的12岁以上患者;样本量为837例,成年患者占比大于95%;干预组和对照组分别采用注射用伏立康唑和注射用两性霉素 B 脂质体,抗真菌中位用药时间为7 d;该临床研究的目标人群和研究药物与本研究相符,故本研究干预措施的疗效和安全性数据也来自该临床研究,患者主要基线特征与该临床研究保持一致。

为充分了解中国IFD诊疗现状,本研究针对国内20名具有丰富诊治IFD临床经验的副主任及以上职称的医师开展结构化问卷调研。专家选择同时考虑地区和科室的分布,20名专家来自7个省份的19家医院,科室主要覆盖呼吸科、血液科、感染科等。本研究中IFD诊疗路径和相关资源利用数据均来自临床专家调研和临床诊疗标准^[1, 10],其他成本和效用参数来自文献和公开资料。

1.2 方法

1.2.1 干预措施 本研究干预措施为两性霉素 B 脂质体,对照措施为伏立康唑。给药方案依据药品说明书。两性霉素 B 脂质体初始剂量为1.0 mg/(kg·d),第2天开始剂量增加至3.0 mg/(kg·d)。伏立康唑负荷剂量为每12 h给药1次,每次6.0 mg/kg;维持剂量每日给药2次,每次4.0 mg/kg。

1.2.2 模型构建 本研究从中国卫生体系角度出发,参考已发表研究模型方法^[7, 17-18],根据中国临床诊疗现状进行本土化调整,使用Excel构建决策树模型并进行分析,见图1。需接受经验性治疗的IFD高危患者进入模型后,分别接受不同干预方案进行抗真菌治疗,一线治疗失败且存活的患者换药进行二线治疗。由于IFD经验性抗真菌治疗疗程通常小于1年,故设定研究时限为1年,不考虑贴现。

本研究的主要假设:①假设换用二线药物治疗后

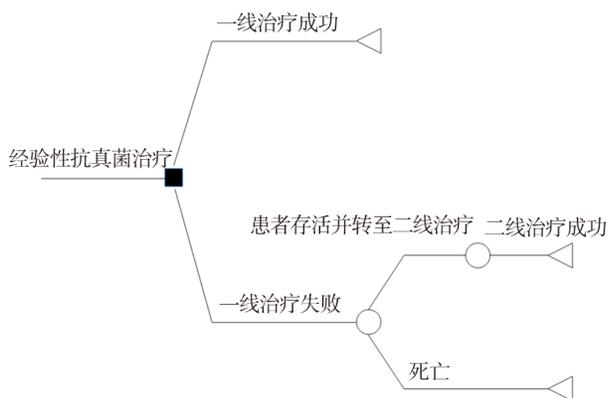


图1 经验性抗真菌治疗的决策树模型

患者全部治疗成功;②假设死亡和换药治疗的时点均发生在一个抗真菌治疗疗程后;③假设患者在二线抗真菌治疗中除抗真菌药与一线治疗不同,其他医疗资源利用情况均与一线治疗相同;假设ICU患者和普通病房患者使用的医疗资源项目和数量均相同;④假设患者住院时间即为抗真菌治疗时间。

1.2.3 临床参数 本研究患者的基线特征与临床研究^[16]保持一致,平均年龄为45.65岁。由于抗真菌药根据体质量给药,基线体质量设置为64.43 kg,基于中国人群数据^[19-20]计算。药物的有效性和安全性数据均来自于文献^[16],两性霉素B脂质体和伏立康唑的治疗成功率分别为30.05%和25.37%,治疗失败后的死亡发生率分别为8.59%和11.00%。根据临床专家意见,IFD临床治疗中二级以上不良事件通常需要干预,本研究纳入8种IFD主要不良事件,发生率见表1。由于临床治疗中IFD二线用药选择复杂且尚未形成广泛共识,本研究中不同干预措施的二线用药方案基于专家调研。两性霉素B脂质体组换用伏立康唑进行二线治疗,伏立康唑组换用两性霉素B脂质体进行二线治疗。

1.2.4 效用参数 目前研究由于尚缺乏中国IFD患

者的生命质量数据,本研究参考其他药物经济学研究^[21],采用接受诱导化疗治疗的急性髓系白血病患者

表1 两组不良事件发生率及年负效用值

项目	不良事件发生率(%)		年负效用值
	两性霉素B脂质体组	伏立康唑组	
轻度肾功能损害	18.96	10.36	0.050 ^[23]
严重肾功能损害	7.58	6.99	0.090 ^[24]
输液相关反应	52.84	24.10	0.070 ^[25]
低镁血症	17.06	15.66	0.070 ^[26]
低钾血症	4.98	2.41	0.070 ^[26]
肝功能损害	29.62	28.43	0.120 ^[26]
皮疹等皮肤不良反应	0.71	0.24	0.070 ^[27]
视觉幻觉	0.71	21.93	0.003 ^[28]

1.2.5 成本参数 由于本研究采用卫生体系角度,成本仅包括直接医疗成本,即抗真菌药品成本、疾病管理成本、住院相关成本以及不良事件处置成本。抗真菌药品成本根据药品单价和说明书用法用量计算。鉴于临床研究^[16]使用的药品均为原研药,基础分析部分仅考虑原研药价格。两性霉素B脂质体原研产品单价由企业提供,伏立康唑原研产品单价通过药智库查询(截至2023年6月)。由于两性霉素B脂质体和伏立康唑配制后保存时间不超过24 h,因此药品成本根据日剂量所需使用的整瓶数量计算,见表2。

疾病管理成本和住院相关成本根据医疗服务项目单价和治疗期间使用相应医疗服务项目的平均数计算,疾病管理成本见表3;住院医疗服务项目包括普通床位费(49.2元/d)、ICU床位费(70.0元/d)、普通

表2 抗真菌药物成本信息

药品名称	商品名	生产厂家	规格(mg/支)	用法用量		价格(元/支)	初始日费用(元)	维持日费用(元)
				第1天	第2天及以后			
两性霉素B脂质体	安必速	Gilead Sciences	50	静脉注射,1.0 mg/kg,每日1次	静脉注射,3.0 mg/kg,每日1次	590.0	1180.0	2360.0
伏立康唑	威凡	Pfizer	200	静脉注射,6 mg/kg,每日2次	静脉注射,4 mg/kg,每日2次	920.7	3682.8	2762.1

护理费(42.8元/d)和重症监护费(228.8元/d)。医疗服务项目使用数量均为专家调研结果的中位数,项目单价为调研专家所在省份可查询到的最新医疗服务价格中位数。根据专家调研,抗真菌一线治疗平均疗程为18 d(5~30 d),IFD患者中入住ICU者占比为6%(0%~80%)。不良事件的常规干预方案和成本数据为专家调研结果的中位数,见表4。

1.2.6 统计分析 本研究主要产出包括直接医疗总成本、生命年(life years, LYs)和质量调整生命年

(quality-adjusted life years, QALYs),使用增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)作为经济学评价指标。依据《中国药物经济学评价指南(2020)》²⁹⁾建议,本研究采用2021年3倍全国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)(242 928元)作为QALYs的支付意愿(willingness to pay, WTP)阈值。如果ICER<3倍人均GDP,则认为方案具有经济性。

本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证模型结果的稳健性。单因素敏感性分析用于评估单个变量对结果指标ICER影响的大小,结果采用旋风图表示。由于伏立康唑已纳入第八批国家集中带量采购(以下简称国家集采)药品,预期深部抗真菌药品价格均呈下降趋势,因此抗真菌药品的价格变化范围设定为-20%~0%;抗真菌治疗疗程、ICU患者比例、不良事件干预成本等变量的变化范围来自专家调研结果,其余变量的分析范围设定为基础分析值的±15%。概率敏感性分析可以同时分析模型中所有参数变动的的影响。本研究基于变量分布重复抽样进行5000次蒙特卡洛模拟,得到每次抽样后治疗方案的增量成本及增量QALYs。其中,概率数据假设服从Beta分布,成本参数和健康效用值参数服从Gamma分布,基线特征和药品用量升阶比例等参数服从正态分布。结果采用增量成本-效果平面散点图呈现,并绘制成本-效果可接受曲线分析在不同阈值下方案具有经济性的概率。

目前,伏立康唑已有多国产药品通过仿制药一致性评价并已开展国家集采,考虑到仿制药视为与原研药具有相似的有效性和安全性,且价格大幅下降,

表3 疾病管理相关医疗服务项目信息

医疗服务项目	数量(次)	单价(元/次)
辅助诊断类(数量按疗程统计)		
真菌(1,3) β -D葡聚糖试验 (真菌G试验)	2.5	155.0
支气管肺泡灌洗术	1.0	150.0
CT扫描	2.5	158.6
纤维支气管镜检查	1.0	145.0
真菌培养+镜检	2.5	49.1
半乳甘露聚糖试验(GM试验)	2.5	210.0
真菌药敏试验	2.0	42.5
真菌聚合酶链式反应检测	1.5	1000.0
宏基因组二代测序技术检测	1.0	400.0
治疗监测类(数量按周统计)		
全血细胞计数	2.0	15.3
肝功能检查	1.5	36.7
肾功能检查	1.5	81.2
血药浓度监测(仅使用唑类药物)	1.0	110.8
电解质检查	1.9	41.9
静脉输液	根据药品用法 用量确定	7.4

表4 不良事件相关干预处置信息

不良事件	干预手段	干预成本(元/次)
轻度肾功能损害	保肾药物	800(350~1250)
严重肾功能损害	血透/血液滤过等血液净化处理	12 500(10 000~30 000)
输液相关反应	地塞米松等激素治疗/其他对症治疗	100(50~1680)
低镁血症	补镁治疗	100(50~1290)
低钾血症	补钾治疗	150(50~900)
肝功能损害	保肝药物	690(200~8000)
皮疹等皮肤不良反应	皮肤外用药/抗过敏药/激素治疗	500(100~1680)
视觉幻觉	停药观察	-

注:-表示无数据

为进行全面比较,本研究开展情境分析1,将伏立康唑原研药和仿制药的价格同时纳入成本计算。根据国家集采规则,伏立康唑注射剂中选产品占据市场份额的50%。假设国家集采约定量50%以外为自由竞争市场,原研药和仿制药的市场份额延续国家集采前的市场格局。基于国家集采中选价格和非中选产品的最新中标价格计算获得伏立康唑的情境分析价格为141.8元/200 mg。由于两性霉素B脂质体暂无产品通过仿制药一致性评价,情境分析中仍使用原研药价格。此外,本研究针对二线用药选择的临床不确定性开展情境分析2,使用专家调研结果中次要的二线用药选择作为二线用药方案,两组二线药品均更换为注射用醋酸卡泊芬净。卡泊芬净用法用量基于药品说明书,药品成本基于原研产品价格计算,卡泊芬净作为二线用药的安全性数据来自国际多中心临床研究^[30]。

2 结果

2.1 基础分析结果

在基于原研药对比的基础分析情境中,两性霉素B脂质体组在1年研究时限内的直接医疗总成本比伏

立康唑组低4686.74元;以LYs和QALYs为指标的健康产出结果均显示两性霉素B脂质体组更高,增量LYs为0.02,增量QALYs为0.01,见表5。两性霉素B脂质体组成本更低,健康产出更高,相比伏立康唑原研药,在经济性上为绝对优势方案。

进一步分析成本构成发现,两组成本差异最大的部分为抗真菌药品成本,两性霉素B脂质体组为73 652.23元,相比伏立康唑组的78 059.22元节省4 406.99元。其他成本方面,两性霉素B脂质体组相比伏立康唑组的住院相关成本略低(3080.03元比3127.12元),疾病管理成本略低(7760.65元比8026.20元),不良事件处置成本略高(2149.46元比2116.58元)。

2.2 敏感性分析结果

旋风图结果显示,抗真菌治疗时间和抗真菌药品价格对结果影响最大,见图2。概率敏感性分析结果显示,在以2021年3倍人均GDP 242 928元为WTP时,由5000次蒙特卡洛模拟结果形成的成本-效果散点图中可知,大部分散点集中在WTP线下方,见图3。成本-效果可接受性曲线显示,在3倍人均GDP下,使用两性霉素B脂质体相比使用伏立康唑更具经济性的概率为62.70%,见图4。

表5 基础分析结果

组别	成本(元)	效果1(LYs)	效果2(QALYs)	增量成本(元)	增量效果1(LYs)	增量效果2(QALYs)
两性霉素B脂质体组	86 642.38	0.94	0.60	-4686.74	0.02	0.01
伏立康唑组	91 329.12	0.92	0.59	-	-	-

注:LYs表示生命年;QALYs表示质量调整生命年;-表示无数据

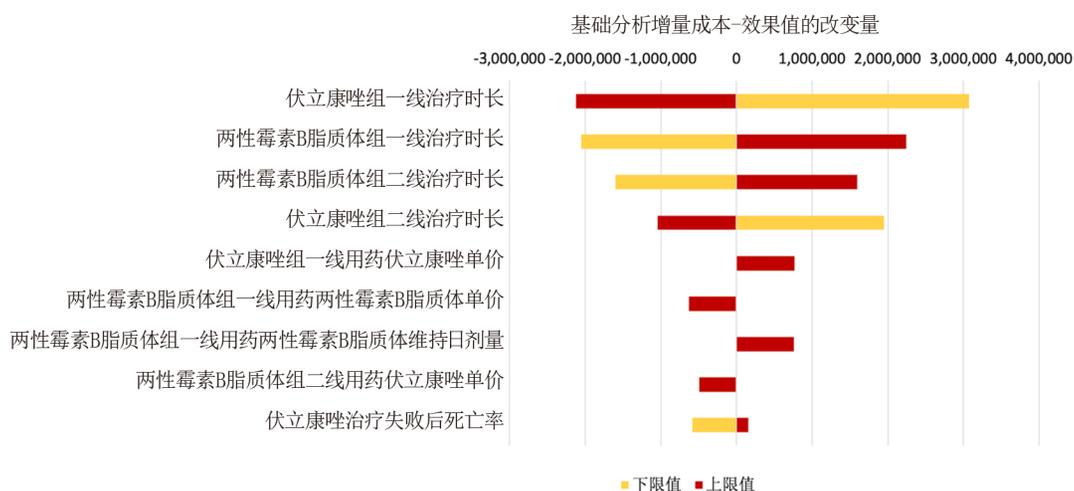


图2 单因素敏感性分析旋风图

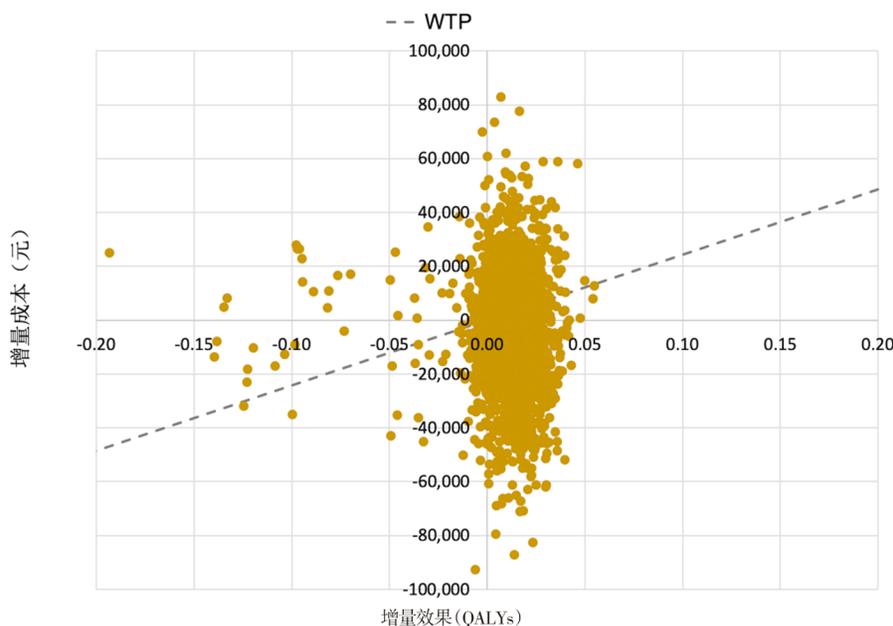


图3 两性霉素B脂质体与伏立康唑的增量成本-效果散点图

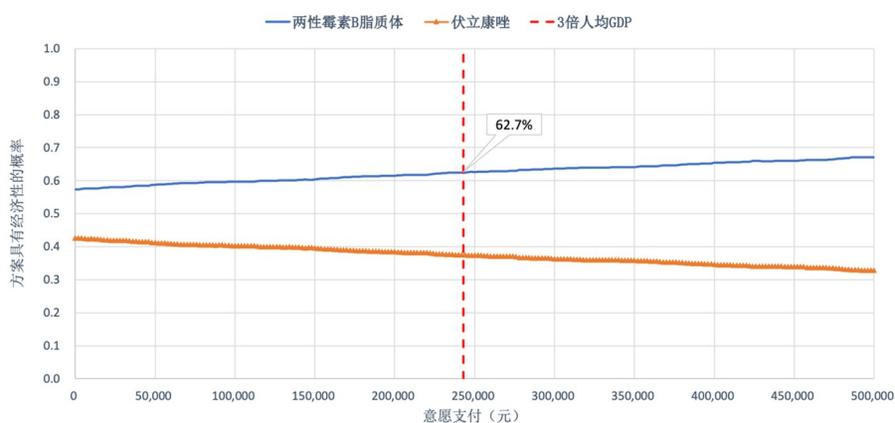


图4 两性霉素B脂质体与伏立康唑的成本-效果可接受曲线

2.3 情境分析结果

情境分析1探讨将伏立康唑原研药和仿制药的价格均纳入成本计算对经济性评价结果的影响。结果显示,相比伏立康唑组,两性霉素B脂质体组以LYs为健康产出的ICER为516 821.25元/年,以QALY为健康产出的ICER为820 167.29元/QALYs,约为10倍人均GDP,且大于WTP。在纳入伏立康唑仿制药价格的情境下,由于伏立康唑药品费用大幅下降,两性霉素B脂质体不具有经济性。

情境分析2探讨不同二线药品选择对经济性评价结果的影响。结果显示,当二线药品均换为卡泊芬净时,两性霉素B脂质体组相比伏立康唑组获得的LYs更高,QALYs也更高,而直接医疗成本更低,结果

与基础分析一致,支持基础分析结果的稳健性。

3 讨论

本研究从我国卫生体系角度采用决策树模型对两性霉素B脂质体用于IFD经验性抗真菌治疗的经济性进行分析。结果显示,在当前临床诊疗环境下,使用两性霉素B脂质体进行一线经验性抗真菌治疗相比使用伏立康唑原研药在1年内花费的治疗成本更低,获得的健康产出更高,更具经济学优势。

本研究结果还显示,两性霉素B脂质体组可以节约抗真菌药品成本、住院相关成本和疾病管理成本,原因可能在于两性霉素B脂质体一线治疗成功率较

高,可以减少患者治疗失败转二线治疗所需的抗真菌药的药品费用、检查检验费用,以及住院时间延长所带来额外的护理费用和床位费用。由于伏立康唑在人体内的药动学特征为非线性,随着给药剂量的增加,血药浓度显著升高,且存在多种药物相互作用^[31-32],临床使用伏立康唑需进行治疗药物监测,并根据血药浓度监测结果适时调整给药剂量。因此,使用两性霉素B脂质体相比伏立康唑可以减少药物治疗监测相关成本。同时,由于两性霉素B脂质体应用于老年人群、肾功能损害等特殊人群时,无需改变给药剂量或给药频率,相比伏立康唑具有更高的临床用药便利性,可降低护理负担,获得额外的临床获益。

本研究结果中,两性霉素B脂质体组的不良事件处置成本相比伏立康唑组略高,主要原因在于两性霉素B脂质体组肾功能损害和输液相关反应发生率更高,相应的处置成本也更高。相较之下,虽然伏立康唑组的视觉幻觉发生率更高,但幻觉幻听主要为一次性反应,临床通常采用停药方式处理^[33],不涉及额外费用。

多项药物经济学研究显示,治疗时间是影响抗真菌药物经济性结果的主要因素^[17-18, 34],与本研究单因素敏感性分析结果一致。本研究根据多数专家意见假设一线和二线抗真菌治疗时间相同,但在真实世界诊疗过程中,受一线疗效及患者疾病进展情况的影响,二线疗程可能会延长,二线治疗相关费用可能因此被低估。由于两性霉素B脂质体组一线治疗成功率更高,可能具有更大的潜在的经济效益。

现有针对深部真菌感染药物的药物经济学研究中,对比两性霉素B脂质体与伏立康唑的研究数量很少。Al-Badriyeh等^[17]基于澳大利亚卫生体系视角的研究结果与本研究基础分析结果一致,说明两性霉素B脂质体相比伏立康唑更具有经济性;而Turner等^[18]基于土耳其医疗保健系统的视角发现,伏立康唑为更具有成本-效益的一线经验性治疗方案。药物的经济学评价结果很大程度上取决于不同国家间药品价格及医疗保健系统的差异。本研究结果也显示,将伏立康唑的仿制药纳入情境分析时,在国家集采的背景下,两性霉素B脂质体以当前价格对比伏立康唑综合考虑原研药和仿制药的全国市场价格不具有经济学优势。

尽管依据我国专家意见对模型调整优化,尽可能符合中国诊疗现状,本研究仍存在以下局限:①由于缺乏相关指南指导和文献证据,本研究参考已发表研究^[7, 17-18],通过专家调研确定抗真菌药品的二线换药方案,可能与临床实践不相符。但研究针对该不确定性进行情境分析,采用其他常用二线药物进行验证,分析结果与基础分析结果一致。②由于尚缺乏中国IFD患者的生命质量研究,本研究中的效用值数据均来自国外研究,可能无法准确反映中国患者的健康偏好。另外在临床实践中,由于预后不良,部分经输液治疗的患者待病情好转后会继续口服抗真菌药治疗长达数月。由于缺乏相关信息和证据,本研究中暂未考虑口服抗真菌药治疗的影响。③由于抗真菌治疗疗程通常在1年内,本研究将研究时限设定为1年,亦即假设临床研究中的短期效果持续1年,该假设可能高估抗真菌药的治疗成功率,同时低估死亡的影响。目前尚缺乏有关IFD治疗药物长期影响的研究,未来可补充相关临床研究或真实世界研究。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会血液科医师分会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10):754-763.
- [2] 唐凯月, 王志永, 辛春红, 等. 泊沙康唑预防血液系统恶性疾病患者侵袭性真菌感染有效性及安全性的Meta分析[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(6):494-501.
- [3] Leather HL, Wingard JR. New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies[J]. Blood Rev, 2006, 20(5): 267-287.
- [4] Pagano L, Cairra M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study [J]. Haematologica, 2006, 91(8): 1068-1075.
- [5] Guo F, Yang Y, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study[J]. Antimicrob Chemother, 2013, 68(7):1660-1668.
- [6] Benedict K, Jackson BR, Chiller T, et al. Estimation of direct healthcare costs of fungal diseases in the United States[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(11): 1791-1797.
- [7] 魏艳, 陈英耀, 郭祖德. 卡泊芬净与伏立康唑在中性粒细胞缺乏伴发热患者中初始经验性抗真菌治疗的经济学评价[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1888-1891.
- [8] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and Management of Aspergillus Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(Suppl): e1-e38.
- [9] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillo-

- sis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- [10] 朱利平, 管向东, 黄晓军, 等. 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.
- [11] 李若瑜. 侵袭性真菌病流行现状[J]. *中华医学信息导报*, 2021, 36(10): 21.
- [12] 刘琳, 王慧, 刘宁宁. 侵袭性念珠菌感染在免疫力低下人群中的流行病学和治疗进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(4): 525-529.
- [13] 刘登科, 牛虹博, 葛正茂, 等. 曲霉菌对唑类药物的耐药机制最新研究进展[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(2): 161-164.
- [14] 高雯慧, 王丽宁, 王苓, 等. 两性霉素B脂质体在血液疾病患者侵袭性真菌病中应用研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2023, 23(1): 111-116.
- [15] 孔旭东, 王晓星, 陈玥, 等. 两性霉素B不同制剂的药学特性和临床应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(7): 7-12.
- [16] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(4): 225-234.
- [17] Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K. et al. Cost-effectiveness evaluation of voriconazole versus liposomal amphotericin B as empirical therapy for febrile neutropenia in Australia[J]. *Antimicrob Chemother*, 2009, 63(1): 197-208.
- [18] Turner SJ, Senol E, Kara A, et al. Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole vs. liposomal amphotericin B in empiric treatment of invasive fungal infections in Turkey[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(1): 560.
- [19] 中华人民共和国国家统计局. 中华人民共和国2021年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2022-02-28) [2023-07-29]. https://www.gov.cn/xinwen/2022-02/28/content_5676015.htm.
- [20] 中华人民共和国国务院. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[EB/OL]. (2020-12-23) [2023-07-29]. <http://www.scio.gov.cn/xwfbh/xwfbh/wqfbh/42311/44583/wz44585/Document/1695276/1695276.htm>.
- [21] Shi C, Ye J, Xie Y, et al. Cost-effectiveness of posaconazole vs. first-generation triazoles for the prevention of invasive fungal infections among high-risk patients with hematological malignancies in China[J]. *Front Public Health*, 2022, 17(10): 884846.
- [22] Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, et al. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2018, 25(10): 83-92.
- [23] Salcedo J, Hay JW, Lam J. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for treatment of nonvalvular atrial fibrillation in patients with worsening renal function[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 1(282):53-58.
- [24] Lam SW, Barreto EF, Scott R, et al. Cost-effectiveness of second-line vasopressors for the treatment of septic shock[J]. *Crit Care*, 2020, 55: 48-55.
- [25] Walter E, Berger T, Bajer-Kornek B, et al. Cost-utility analysis of alemtuzumab in comparison with interferon beta, fingolimod, and natalizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria[J]. *Med Econ*, 2019, 22(3):226-237.
- [26] Holleman MS, Al MJ, Zaim R, et al. Cost-effectiveness analysis of the first-line EGFR-TKIs in patients with non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations[J]. *Eur J Health Econ*, 2020, 21(1):153-164.
- [27] Coretti S, Codella P, Romano F, et al. Cost-effectiveness analysis of Herpes Zoster Vaccination in Italian elderly persons [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2016, 32(4): 233-240.
- [28] Boyd M, Kvizhinadze G, Kho A, et al. Cataract surgery for falls prevention and improving vision: modelling the health gain, health system costs and cost-effectiveness in a high-income country[J]. *Inj Prev*, 2020, 26(4): 302-309.
- [29] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南(2020)[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 43-47.
- [30] Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(14): 1391-1402.
- [31] 陈慧, 张相林, 克晓燕, 等. 《伏立康唑个体化用药指南》解读[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(3): 47-52, 78.
- [32] 林志强, 张清泉, 陈婷婷. 伏立康唑的治疗药物监测: 国内外相关指南概览[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(7): 409-415.
- [33] 任晓蕾, 张晓, 詹轶秋, 等. 伏立康唑临床应用安全性研究: 基于北京市近10年药品不良反应监测数据[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(4): 439-442.
- [34] Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, et al. Economic impact of caspofungin as compared with liposomal amphotericin B for empirical therapy in febrile neutropenia in Australia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(6): 1276-1285.

收稿日期:2023-08-03

本文编辑:张真真