

头孢他啶 - 阿维巴坦与美罗培南治疗成人复杂腹腔感染的成本 - 效果分析

宋 贤^{1*}, 彭琰淇^{2,3*}, 张 念², 普琳梅¹, 高 丽^{2,3#}

¹云南省传染病医院药剂科, 云南 昆明

²云南省传染病医院检验科, 云南 昆明

³大理大学公共卫生学院, 云南 大理

收稿日期: 2025年5月19日; 录用日期: 2025年6月13日; 发布日期: 2025年6月19日

摘 要

目的: 开展头孢他啶 - 阿维巴坦与美罗培南治疗成人复杂腹腔感染的成本 - 效果分析, 为医疗决策者提供参考。方法: 基于III期临床试验(NCT01726023)的研究数据及中国的医疗成本, 采用TreeAge Pro 2011软件构建决策树模型, 并对评价结果进行敏感性分析。结果: 头孢他啶 - 阿维巴坦组的期望成本为26925.52元, 成本 - 效果比为10199.06; 美罗培南组的期望成本为6438.38元, 成本 - 效果比为2402.38; 增量成本 - 效果比为-512,175。敏感性分析结果显示模型稳定。结论: 虽然头孢他啶 - 阿维巴坦治疗成人复杂腹腔感染疗效不劣于美罗培南, 但在我国目前的经济形势下, 头孢他啶 - 阿维巴坦暂不具有成本 - 效果优势。

关键词

头孢他啶 - 阿维巴坦, 美罗培南, 决策树模型, 成本 - 效果分析

Cost-Effectiveness Analysis of Ceftazidime-Avibactam and Meropenem in the Treatment of Complex Abdominal Infection in Adults

Xian Song^{1*}, Yanqi Peng^{2,3*}, Nian Zhang², Linmei Pu¹, Li Gao^{2,3#}

¹Pharmacy Department of Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease, Kunming Yunnan

²Clinical Laboratory of Yunnan Provincial Hospital of Infectious Disease, Kunming Yunnan

³School of Public Health, Dali University, Dali Yunnan

*共第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 宋贤, 彭琰淇, 张念, 普琳梅, 高丽. 头孢他啶-阿维巴坦与美罗培南治疗成人复杂腹腔感染的成本-效果分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1169-1176. DOI: 10.12677/acm.2025.1561838

Abstract

Objective: To carry out the cost-effectiveness analysis of Ceftazidime-avibactam and meropenem in the treatment of complex abdominal infection in adults, so as to provide reference for medical decision-makers. **Methods:** Based on the data of phase III clinical trial (NCT01726023) and medical costs in China, a decision tree model was constructed by TreeAge Pro 2011 software, and the sensitivity of the evaluation results was analyzed. **Results:** The expected costs and cost-effectiveness ratio of Ceftazidime-avibactam group were 26925.52 yuan and 10199.06 respectively; The expected costs and cost-effectiveness ratio of meropenem group were 6438.38 yuan and 2402.38 respectively. And the cost-effectiveness ratio for efficiency improvement is -512,175. Sensitivity analysis shows that the model is stable. **Conclusion:** Although the efficacy of Ceftazidime-avibactam in the treatment of complex abdominal infection in adults is not inferior to meropenem, ceftazidime-avibactam does not have a cost-effectiveness advantage in the current economic situation in China.

Keywords

Ceftazidime-Avibactam, Meropenem, Decision Tree Model, Cost-Effectiveness Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

复杂性腹腔感染(complicated intra-abdominal infections, CiAIs)是由各种原因引起的局限性或弥漫性腹膜感染,包括胃肠道穿孔、肠壁溢出细菌坏死或肠吻合口裂开[1]。对 CiAIs 的有效治疗需要充分的源头控制和经验性的抗菌治疗,包括对革兰氏阴性和厌氧病原体具有广泛活性的药物[2][3],但产 ESBL/AmpC 酶的革兰氏阴性菌限制了抗生素的选择。美罗培南是一种碳青霉烯类药物,被认为是治疗(疑似)产 ESBL/AmpC 酶的革兰氏阴性菌引起的感染的一线药物。革兰氏阴性耐药菌的全球流行极大地增加了碳青霉烯类抗生素的使用。但随着使用量的增加,碳青霉烯类耐药的风险也随之增加。对碳青霉烯类抗生素耐药的存在与患者预后不良有关,并造成很高的经济负担[4]。碳青霉烯类抗生素的替代品被认为可以最大限度地减少碳青霉烯类耐药性的出现[5]。头孢他啶/阿维巴坦(CAZ-AVI)是一种固定剂量的联合抗生素,含有第三代头孢菌素头孢他啶和一种非 β -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦。这种新的联合药物已知对几种革兰氏阴性菌有很强的活性,包括一些具有多重耐药性的细菌[6]。CAZ-AVI 已经被欧盟委员会、美国食品和药物管理局(FDA)批准用于成人患者的 CiAIs (与甲硝唑联合使用) [6][7]。

监测抗菌素耐药性趋势研究(SMART)显示,2002 至 2011 年间,从 CiAIs 分离的肠杆菌科细菌的 ESBL 阳性率在亚太地区一直高于世界其他地区[8]。一项 III 期的随机双盲研究(NCT01726023)评估了头孢他啶/阿维巴坦加甲硝唑与美罗培南(Meropenem)在亚洲国家/地区 CiAIs 患者中的疗效和安全性。NCT01726023 研究从中国、韩国及越南的多个中心纳入了 431 例受试者,研究结果显示:在接受治愈测试(TOC)访问的临床可评估(CE)人群中,头孢他啶/阿维巴坦联合甲硝唑对美罗培南的临床治愈率分别为 93.8% (166/177) 和 94.0% (173/184) (组间差异,为 -0.2, 95% CI 为 -5.53~4.97)。两个研究组之间的不良事件相似。头孢他

啉/阿维巴坦联合甲硝唑治疗亚洲人群 CiAIs 疗效不逊于美罗培南, 对头孢他啶不敏感的病原体有效, 且没有发现新的安全问题。

头孢他啶/阿维巴坦于 2019 年 5 月在我国上市, 目前为止临床使用尚未得到普及, 其中一个原因与其现阶段的昂贵价格有密切关系。意大利的一项研究比较了头孢他啶/阿维巴坦与美罗培南在治疗医院获得性肺炎(HAP)的成本-效果, 结果表明: 在支付意愿(WTP)阈值 $\geq 33,507$ 美元/质量调整生命年(QALY)时, 头孢他啶/阿维巴坦更具有成本-效果优势[9]。但不同国家的经济形势差异可能会影响经济学评价结果, 目前未见到头孢他啶/阿维巴坦对于中国患者的经济学评价报道。因此, 本研究拟从中国社会角度比较头孢他啶/阿维巴坦和美罗培南用于治疗成人 CiAIs 的成本-效果, 为合理优化医疗资源及临床决策提供一定的参考。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料来源

本研究采用III期临床试验 NCT01726023 研究的临床资料[10], 受试者为年龄在 18~90 岁之间的需要手术干预的 CiAIs 住院患者。关键的排除标准是: 在 12 小时内诊断为外伤性肠穿孔; 在 24 小时内诊断为胃十二指肠溃疡穿孔; 腹壁脓肿、肠梗阻或缺血性肠穿孔; 主要病原菌不太可能是感染性的腹腔内突起; 单纯性胆囊炎或坏疽胆囊炎(无破裂); 单纯性阑尾炎或急性化脓性胆管炎; 坏死性胰腺炎或胰腺脓肿; CiAIs 被认为对抗生素治疗 5~14 天无效; 已知对 β -内酰胺类抗生素或甲硝唑严重过敏的病史; CrCL ≤ 30 mL/分钟。受试者以 1:1 的比例随机接受头孢他啶/阿维巴坦 2000/500 毫克静脉注射, 随后静脉滴注甲硝唑 500 mg, 每 8 小时一次, 或美罗培南 1000 mg 静脉滴注, 每 8 小时一次。本研究经云南省传染病医院伦理委员会批准(伦理批号: 科 201925), 所有患者均签署知情同意书, 研究过程符合《赫尔辛基宣言》相关要求。两组受试者的人口统计学及疾病特征详见表 1。

Table 1. Demographic data and disease characteristics of the subjects

表 1. 受试者人口统计学资料及疾病特征

参数	CAZ-AVI (n = 214)	Meropenem (n = 217)
年龄(Ag) (均数 $\pm$ 标准差)	48.5 $\pm$ 16.8	48.5 $\pm$ 17.4
性别(男)	141	153
BMI (Kg/m ²) (均数 $\pm$ 标准差)	22.7 $\pm$ 3.5	22.4 $\pm$ 3.5
APACHEII评分		
≤ 10	201 (93.9)	201 (92.6)
>10 至 ≤ 30	13 (6.1)	16 (7.4)
前期治疗失败	26 (12.1)	27 (12.4)
随机分组前 72 h 内的系统抗菌治疗 ≤ 72 h	139 (65.0)	143 (65.9)
感染类型		
单菌感染	84 (39.3)	101 (46.5)
多菌感染	58 (27.1)	52 (24.0)
不明确病原菌	72 (33.6)	64 (29.5)
菌血症	5 (2.3)	10 (4.6)

注: BMI: 体重指数; APACHE: 急性生理及慢性健康评估。

2.2. 模型结构

采用 TreeAge Pro 2011 软件构建决策树模型。受试者在确诊为 CiAIs 时进入模型, 然后, 该模型产生了两个相似的队列, 其中一个队列接受了 CAZ-AVI 的经验性治疗, 而另一个队列接受了美罗培南的经验性治疗。在完成治疗疗程并进入到 TOC 访问(即开始治疗后 21~25 天)的受试者中, 评估受试者是否已达到临床治愈。未完成治疗疗程及完成治疗疗程但未达到 TOC 访问的受试者, 进入另外的路线。在模型时间范围内, 患者还暴露于死亡风险和与治疗相关的不良事件(AEs)风险。一旦发生 AE, 治疗 AE 的成本就会增加。最后根据不同的路径评估成本及疗效。

2.3. 模型输入参数及数据来源

Table 2. Model inputs parameters and data sources
表 2. 模型输入参数及数据来源

输入参数名称	参数值	数据来源
完成治疗比例%		
CAZ-AVI	91.59	NCT01726023III期临床试验
Meropenem	93.09	NCT01726023III期临床试验
达到 TOC 访问比例%		
CAZ-AVI	90.3	NCT01726023III期临床试验
Meropenem	91.09	NCT01726023III期临床试验
TOC 评估达到临床治愈比例%		
CAZ-AVI	93.79	NCT01726023III期临床试验
Meropenem	94.02	NCT01726023III期临床试验
由于 SAE 未完成治疗比例%		
CAZ-AVI	36.84	NCT01726023III期临床试验
Meropenem	20	NCT01726023III期临床试验
治疗疗程(天)		
CAZ-AVI	6.9	NCT01726023III期临床试验
Meropenem	7.3	NCT01726023III期临床试验
每日药价(元)		
CAZ-AVI	4188	省级采购平台
Meropenem	935.4	省级采购平台
甲硝唑	40	省级采购平台
SAE 治疗费用(元)		
CAZ-AVI	2142	
Meropenem	1242	
效果赋值		
治愈	3	假设赋值
疗效不可评估	2	假设赋值
未完成治疗或治疗失败	1	假设赋值

模型输入和数据源如表 2。模型中考虑的不良反应仅包括严重不良事件(SAE), 这些严重不良事件具

有相关的成本影响,并可能导致停止治疗,故本研究成本由药品费用和 SAE 导致的额外费用两部分组成,不考虑其它成本的影响,货币单位为人民币元(¥)。CAZ-AVI 和美罗培南的药物成本可在省级药品集中采购平台上获得。对疗效指标进行假设赋值,治愈赋值为 3,未完成治疗或治疗失败赋值为 1,疗效未评估赋值为 2。

2.4. 模型分析

该模型是从医疗机构的角度比较了两个受试组的成本效用,分析的重点是直接医疗成本。该模型的时间范围为不超过 2 周(最长的治疗疗程),故本研究不考虑贴现。两种治疗策略的比较基于模型的以下结果:治愈患者的比例、发生 SAE 的比例、疗效和总成本等。计算两种治疗策略之间的这些结果的差异,以及增量成本-效果比(ICER)。考虑到模型及参数的不确定性,本研究进行了单因素敏感性分析,其中每个参数的变化量为基本情况值 $\pm 20\%$,而其他所有参数保持不变,考察分析结果的稳定性。

3. 结果

3.1. 两种治疗方案的成本-效果分析

利用决策树模型计算经济学指标,结果详见图 1、图 2 及表 3。基础分析结果显示:头孢他啶/阿维巴坦 + 甲硝唑和美罗培南的期望成本分别为 26925.52 元及 6438.38 元,其效果指标分别为 2.64 及 2.68。头孢他啶/阿维巴坦 + 甲硝唑的成本-效果比(CER)为 10199.06,美罗培南的 CER 为 2402.38,头孢他啶/阿维巴坦 + 甲硝唑相较美罗培南的 ICER 为-512,175,故而不具有成本-效果优势。

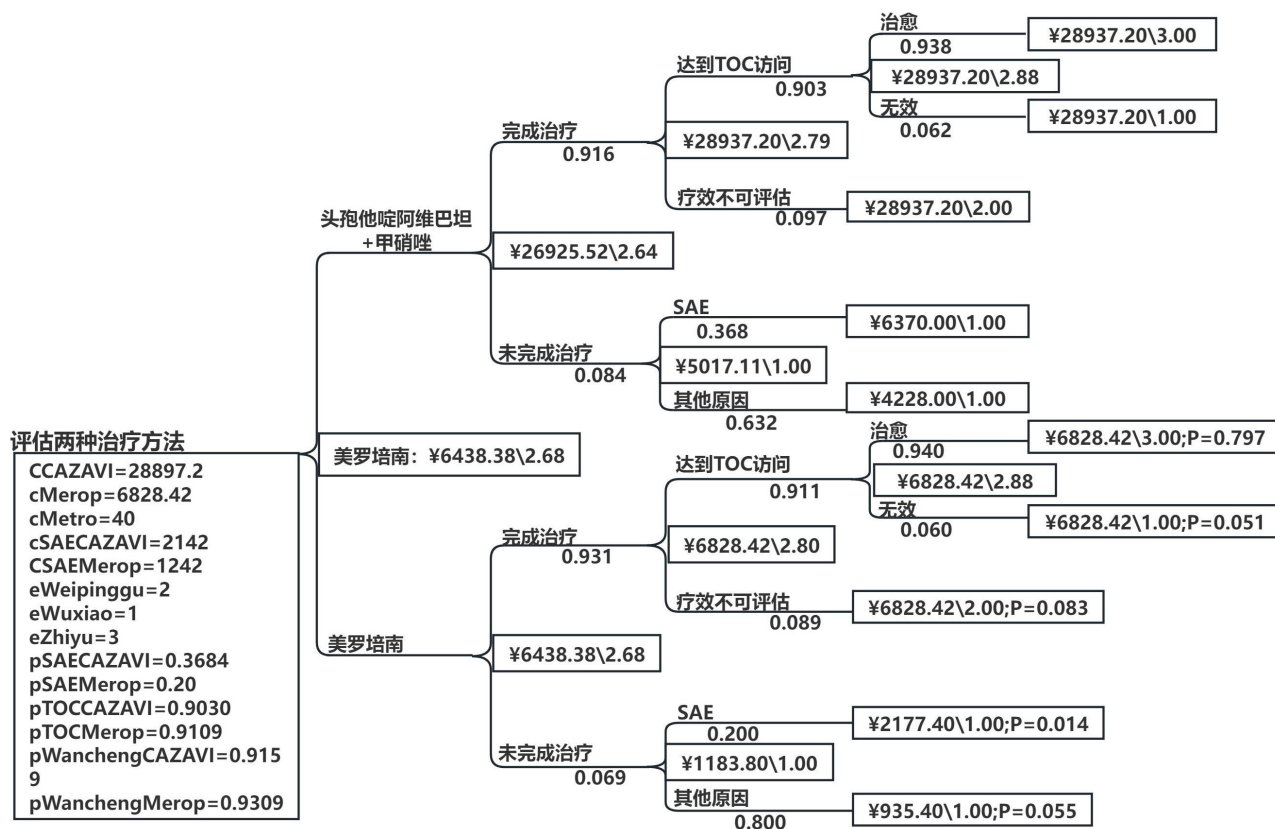


Figure 1. Decision tree model of evaluation of cost-effectiveness by Treeage software
图 1. Treeage 软件进行成本-效果评价的决策树模型

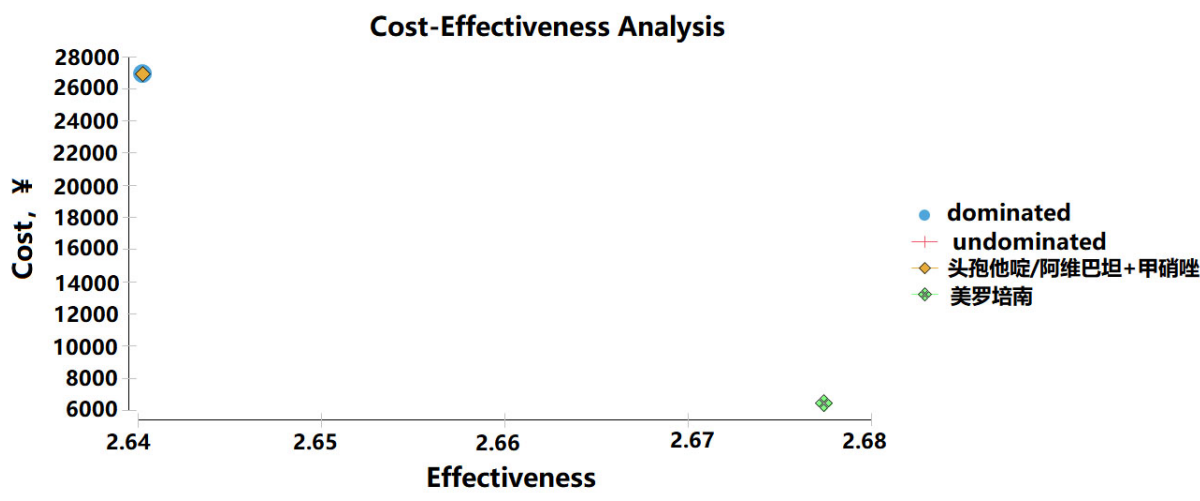


Figure 2. Cost-effectiveness analysis
图 2. 成本 - 效果分析图

Table 3. Results of cost-effectiveness analysis in decision tree model
表 3. 决策树模型成本 - 效果分析结果

组别	期望成本(元)	增量成本(元)	效果指标	增量效果	成本 - 效果比(CER)	增量成本 - 效果比(ICER)
CAZ-AVI	26925.52	20487.14	2.64	-0.04	10199.06	-512,175
Meropenem	6438.38		2.68		2402.38	

3.2. 单因素敏感性分析结果

本研究对成本变量, 有效率及疗效赋值进行了单因素敏感性分析其结果均保持稳定, 详见表 4。

Table 4. Results of single factor sensitivity analysis
表 4. 单因素敏感性分析结果

假设类别	假设内容	替代假设	结局稳定性
概率	CAZ-AVI 组完成治疗比例	±20%	稳定
概率	Meropenem 组完成治疗比例	±20%	稳定
概率	CAZ-AVI 组达到 TOC 访问比例	±20%	稳定
概率	Meropenem 组达到 TOC 访问比例	±20%	稳定
概率	CAZ-AVI 组 TOC 评估达到临床治愈比例	±20%	稳定
概率	Meropenem 组 TOC 评估达到临床治愈比例	±20%	稳定
概率	CAZ-AVI 组由于 SAE 未完成治疗比例	±20%	稳定
概率	Meropenem 组由于 SAE 未完成治疗比例	±20%	稳定
成本	CAZ-AVI 治疗成本	±20%	稳定
成本	Meropenem 治疗成本	±20%	稳定
效果	疗效赋值	±20%	稳定

4. 讨论

本研究基于亚洲多中心临床试验 NCT01726023 的研究结果及中国的医疗成本, 建立决策树模型比较

了头孢他啶/阿维巴坦 + 甲硝唑和美罗培南用于治疗成人复杂腹腔感染的成本 - 效果。结果显示: 尽管Ⅲ期临床试验表明头孢他啶/阿维巴坦 + 甲硝唑在治疗 CiAIs 时疗效不逊于美罗培南, 但在我国当前的经济形势下, 头孢他啶/阿维巴坦 + 甲硝唑的 CER 远远高于美罗培南, 故头孢他啶/阿维巴坦 + 甲硝唑在治疗 CiAIs 时并不具有成本 - 效果优势, 这与欧洲国家的一些研究结果并不一致[9] [11], 也反应了不同国家的经济形势可能会影响经济学评价结果。本研究采用的临床数据是亚洲人群(主要是中国人)的数据, 故增加了分析结果的可靠性。

本研究尚存在一定的局限性。首先是Ⅲ期临床试验采用的是非劣效性对比研究, 难以获得头孢他啶/阿维巴坦较美罗培南更有效的证据, 故而在经济学评价中未主要强调 ICER。其次, 由于本研究的建模数据是基于已发表的Ⅲ期临床试验, 由于可获得数据的限制, 所建模型并不能完全反应疾病及治疗的过程。尽管存在以上局限性, 但敏感性分析结果表明本研究所建模型十分稳健, 结果可信度较高。

对于 CiAIs 患者来说, 选择一种最佳的抗生素治疗起着重要作用, 应该慎重考虑。随着抗菌素耐药性的增加, 早期适当的治疗和抗菌药物的管理不仅可以优化临床结果, 而且有助于保护新型抗生素的生命周期。CAZ-AVI 在治疗 CiAIs 及其它多重耐药革兰阴性菌感染方面, 已被证实临床疗效不劣于碳青霉烯类[12]。因此, 在面对日益严峻的碳青霉烯类抗菌药物耐药的形势下, CAZ-AVI 从疗效上讲无疑是一个不错的替代选择。但从经济学上考虑, 目前 CAZ-AVI 在国内上市不久, 定价较高且尚未进入医保, 相较于美罗培南等碳青霉烯类药物不具有经济学上的优势。

在本次研究中, 研究结果存在一定的局限性: (1) 成本考量不全面: 在对 CiAIs 患者的治疗成本进行分析时, 仅关注了药品费用, 而忽略了住院费用、检查费用、手术费用、护理费用等其他相关成本, 可能导致总成本被低估, 进而影响最终的成本 - 效果分析结果。(2) 疗效赋值缺乏客观依据: 对治愈、疗效不可评估和未完成治疗三种结局进行假设赋值(3, 2, 1), 但缺乏客观依据, 可能对结果的可靠性产生影响。(3) 敏感性分析不够全面: 在不确定性分析方面, 仅进行单因素敏感性分析, 限制了对多个参数同时变化时模型结果稳定性的全面评估。在后续研究中, 应全面考虑所有可能影响总成本的因素, 以确保成本分析的准确性, 采用经过验证的效用值来提高结果的可信度, 进一步开展多因素敏感性分析和概率敏感性分析, 以增强研究结论的稳健性。

综上所述, 本研究首次评价了中国人群头孢他啶/阿维巴坦较美罗培南治疗 CiAIs 的成本 - 效果, 可为临床决策提供参考。

基金项目

云南省感染性疾病(艾滋病)临床医学研究中心(202405AJ310002); 昆明医科大学科技创新团队建设项目(CXTD202111)。

参考文献

- [1] Sartelli, M., Viale, P., Catena, F., et al. (2013) 2013 WSES Guidelines for Management of Intra-Abdominal Infections. *World Journal of Emergency Surgery*, **8**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-3>
- [2] Solomkin, J., Mazuski, J.E., Bradley, J.S., et al. (2010) Diagnosis and Management of Complicated Intra-Abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **50**, 133-164. <https://doi.org/10.1086/649554>
- [3] Solomkin, J., Ristagno, R.L., Das, A.F., et al. (2013) Source Control Review in Clinical Trials of Anti-Infective Agents in Complicated Intra Abdominal Infections. *Clinical Infectious Diseases*, **56**, 1765-1773. <https://doi.org/10.1093/cid/cit128>
- [4] Bartsch, S.M., McKinnell, J.A., Mueller, L.E., et al. (2017) Potential Economic Burden of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clinical Microbiology and Infection*, **23**, 48.e9-48.e16.
- [5] Tamma, P.D. and Rodriguez-Baño, J. (2017) The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-

- Spectrum β -Lactamase Infections. *Clinical Infectious Diseases*, **64**, 972-980. <https://doi.org/10.1093/cid/cix034>
- [6] Barber, K.E., Ortwine, J.K. and Akins, R.L. (2016) Ceftazidime/Avibactam: Who Says You Can't Teach an Old Drug New Tricks? *The Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, **19**, 448-464. <https://doi.org/10.18433/J3X31R>
- [7] Mazuski, J.E., Gasink, L.B., Armstrong, J., et al. (2016) Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam plus Metronidazole vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infection: Results from a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clinical Infectious Diseases*, **62**, 1380-1389. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw133>
- [8] Morrissey, I., Hackel, M., Badal, R., et al. (2013) A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*, **6**, 1335-1346. <https://doi.org/10.3390/ph6111335>
- [9] Tichy, E., Torres, A., Bassetti, M., et al. (2020) Cost-Effectiveness Comparison of Ceftazidime/Avibactam versus Meropenem in the Empirical Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia, Including Ventilator-associated Pneumonia, in Italy. *Clinical Therapeutics*, **42**, 802-817. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.014>
- [10] Qin, X.Y., Tran, B.G., Kim, M.J., et al. (2017) A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study Comparing the Efficacy and Safety of Ceftazidime/Avibactam plus Metronidazole versus Meropenem for Complicated Intra-Abdominal Infections in Hospitalised Adults in Asia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **49**, 579-588. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.010>
- [11] Nguyen, C.P., Do, T.N.D., Bruggemann, R., et al. (2019) Clinical Cure Rate and Cost-Effectiveness of Carbapenem Sparing Betalactams versus Meropenem for Gram-Negative Infections: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **54**, 790-797. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.07.003>
- [12] 岑菁, 唐敏, 吕军. 头孢他啶/阿维巴坦与碳青霉烯类治疗复杂腹腔感染疗效和安全性的系统评价[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 46(2): 162-169.