

[31] JAIN M, CHAKRABARTI P, DOLAI T K, et al. Comparison of efficacy and safety of thalidomide vs hydroxyurea in patients with Hb E-β thalassemia--a pilot study from a tertiary care centre of India [J]. *Blood Cells Mol Dis Actions*, 2021, 5(88): 1-6.

[32] 姜昆怀, 李中跃. 沙利度胺治疗儿童难治性克罗恩病研究进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2022, 28(2): 60-63.

[33] 中国医师协会血液科医师分会多发性骨髓瘤专业委员会. 多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识(2015 年)[J]. *全科医学临床与教育*, 2015, 13(6): 603-606.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-03-30 修回日期:2022-06-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.003

• 论著 •

## 泛福舒防治儿童反复呼吸道感染成本-效益分析

曹旺<sup>1</sup>, 刘水<sup>2</sup>, 王强<sup>3</sup>, 蔡彦蓉<sup>3</sup>, 尉耘翠<sup>1</sup>, 贾露露<sup>1</sup>, 王晓玲<sup>1</sup>(1. 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 2. 应急总医院, 北京 100028; 3. 北京普瑞快思医药咨询有限公司, 北京 100025)

[摘要]目的:评估细菌溶解产物(泛福舒)联合常规治疗预防儿童反复呼吸道感染(RRTI)的经济性。方法:采用成本-效益分析法,计算 RRTI 患儿加用泛福舒后的增量成本和增量效益,从而计算净效益。采用专家访谈和问卷调查,收集相关的成本和费用参数。结果:共计访谈 8 名临床医师,收集相关参数进行分析。结果显示,在 6 个月随访期内,如果使用 1 个疗程泛福舒,能减少 1.96 次 RRTI,增量成本为 199.59 元,增量效益为 4 601.98 元,净效益为 4 402.39 元,即每增加 1 元的投入,将获得增量净效益 22.06 元。敏感性分析显示结果稳定。结论:在常规治疗基础上加用泛福舒对防治儿童 RRTI 具有经济性,但未来仍需要真实世界数据补充和验证相关结论。

[关键词]细菌溶解产物;反复呼吸道感染;儿童;成本效益分析

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)05-0010-04

### Cost-Benefit Analysis of Bacterial Lysates for Recurrent Respiratory Tract Infections in Children

Cao Wang<sup>1</sup>, Liu Shui<sup>2</sup>, Wang Qiang<sup>3</sup>, Cai Yanrong<sup>3</sup>, Yu Yuncui<sup>1</sup>, Jia Lulu<sup>1</sup>, Wang Xiaoling<sup>1</sup>(1. *Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China*; 2. *Emergency General Hospital, Beijing 100028, China*; 3. *Beijing Prescription Consultant Ltd., Beijing 100025, China*)

[Abstract]Objective: To evaluate the economic feasibility of using bacterial lysates (Broncho-Vaxom) combined with conventional therapy for treating recurrent respiratory tract infections (RRTI) in children. Methods: Cost-benefit analysis was used to calculate the net benefit by comparing the incremental cost and benefit in RRTI children after using bacterial lysates. Expert interviews and questionnaires were conducted for collecting relevant cost and expense parameters. Results: A total of 8 clinicians received the interview and completed the questionnaire, and the collected parameters were analyzed. The results showed that using one course of Broncho-Vaxom could reduce 1.96 times of RRTI during 6-month follow-up. The incremental cost was about 199.59 yuan, while with an incremental benefit of 4,601.98 yuan, which achieved 4,402.39 yuan in net benefit. This means that for every additional yuan invested, a net benefit of 22.06 yuan can be obtained. Sensitivity analysis also showed the robustness and reliability. Conclusion: The combined use of bacterial lysates has cost-benefit for the prevention and treatment of RRTI in children. More real-world evidence and data still be needed to supplement and validate the conclusions in the future.

[Keywords]bacterial lysate; recurrent respiratory tract infection; children; cost-benefit analysis

儿童反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infection, RRTI)是 1 年以内发生上下呼吸道感染的次数频繁、超出正常范围的呼吸道感染,是儿童常见的呼吸系统疾病,多见于学龄前儿童,且随着年龄的增长,发病率逐年降低<sup>[1]</sup>。统计数据显示,发达国家<1 岁儿童 RRTI 的发病率高达 25%,1~4 岁儿童 RRTI 的发病率约 18%<sup>[2]</sup>。

在发展中国家,呼吸道感染是儿童死亡的主要原因,每年造成 200 多万人死亡<sup>[3]</sup>。RRTI 对患儿及家庭会造成巨大影响,反复发作造成炎症刺激呼吸道,导致肺功能退化,继发感染、哮喘、喘息等症状<sup>[4]</sup>;细菌引起的反复感染,会因为反复使用抗生素而导致耐药性的增加;此外,反复感染发作会造成生活质量下降,患儿频繁就诊

基金项目:国家呼吸系统疾病临床医学研究中心呼吸专项,编号 HXZX-202107;首都医科大学附属北京儿童医院管理课题,编号 YGLQ2022001。

作者简介:曹旺(1995.09-),女,硕士,研究实习员,主要从事药品临床评价、经济学评价研究,E-mail: loiscw@163.com。

通讯作者:王晓玲(1965.06-),女,硕士,主任药师,主要从事医院药学及临床药理研究,E-mail: wangxiaoling@beh.com.cn。

乃至住院,造成家庭的经济负担<sup>[5]</sup>。细菌溶解产物(泛福舒)是非特异性免疫调节剂,由 8 种常见呼吸道病原菌的冻干溶解物构成<sup>[6]</sup>,可通过调节固有免疫和特异性免疫来调节机体的免疫功能,从而提高机体免疫能力。既往已有研究对其临床疗效进行评价,证明使用泛福舒可以降低儿童 RRTI 的发作次数<sup>[7]</sup>。此外,也有部分研究评价了其治疗其他疾病的经济学优势,但是尚未有针对儿童人群 RRTI 的经济学评价。因此,从药品多维度价值判断的角度出发,有必要对泛福舒防治儿童 RRTI 的成本效益进行分析,补充经济性证据,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究目标人群为 RRTI 患儿,干预组采用泛福舒联合常规治疗,对照组采用常规治疗。通过建立成本-效益分析模型,将两组患儿治疗方案的临床疗效以货币形式进行量化,以便更直观判断使用泛福舒后带来的经济负担的变化。本研究采用全社会角度,参考《中国药物经济学评价指南(2020)》<sup>[8]</sup>考虑直接医疗成本/效益、直接非医疗成本/效益以及间接成本/效益,其中成本为两组患儿治疗方案的费用,效益包括患儿 RRTI 次数减少带来的相应复发治疗费用、往返就诊交通费用以及劳动力的损失<sup>[9]</sup>,通过成本效益分析比较两组患儿在随访 6 个月内的增量成本、增量效益,从而计算净效益。计算公式如下:(1)泛福舒药品费用=单疗程费用×治疗疗程;(2)反复上呼吸道感染次均治疗费用=住院占比×住院治疗费用+门诊占比×门诊治疗费用;(3)反复下呼吸道感染次均治疗费用=住院占比×住院治疗费用+门诊占比×门诊治疗费用;(4)住院治疗费用=各类疾病住院治疗费用×各类疾病占比;(5)门诊治疗费用=各类疾病门诊治疗费用×各类疾病占比;(6)RRTI 次均治疗费用=反复上呼吸道感染次均费用×占比+反复下呼吸道感染次均费用×占比;(7)往返医院的交通费=每次感染发生后需要前往医院的就诊天数×日均费用;(8)劳动力损失=人均日工资×误工天数;(9)净效益=两组治疗方案的增量效益-两组治疗方案的增量成本。

### 1.2 模型参数来源

1.2.1 效果指标 本研究中效果指标为 RRTI 减少次数。以“细菌溶解(产)物、泛福舒、反复呼吸道感染、儿童”等为关键词检索万方、中国知网、维普等中文数据库,以“Broncho-Vaxom、OM-85 BV、recurrent respiratory tract infections、RRTI、pediatric”等英文检索词检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library 等英文数据库。文献纳入标准:(1)干预措施为泛福舒+常规治疗,对照措施为常规治疗;(2)患儿治疗时间为 1 个疗程;(3)临床效果指标包括 RRTI 发作次数。排除标准:(1)重复发表的研究;(2)联合其他特殊治疗的研究;(3)未设对照组的文章;(4)未报告随访期内 RRTI 发作次数的研究。由

2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对,采用 Cochrane 进行偏倚风险评价。如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。以标准化均数差作为效应指标,如果纳入研究之间无统计学异质性,则选用固定效应模型,否则选用随机效应模型<sup>[9]</sup>。

1.2.2 成本数据 由于常规治疗的成本相同,因此本研究考虑的成本仅为泛福舒的药品费用。通过药智网中标价格数据库查询得到泛福舒单价为 66.53 元/盒,换算为 6.65 元/粒进行计算。依据说明书推荐的用法用量开展临床专家咨询,确认泛福舒的日用量为 1 粒,连用 10 d 后停药 20 d,连续使用 3 个月为 1 个疗程,计算得出泛福舒每疗程的药品成本为 199.59 元。

1.2.3 效益数据 本研究中效益主要来源于儿童 RRTI 发作次数减少,从而减少了 RRTI 的治疗费用、往返就诊交通费用以及劳动力的损失。由于儿童 RRTI 包括反复上呼吸道感染和反复下呼吸道感染,反复上呼吸道感染和反复下呼吸道感染又包括多种细分疾病<sup>[1]</sup>,不同疾病的占比和治疗费用不尽相同,且门诊与住院的费用也不尽相同,因此开展问卷调研,分别收集相关费用,按照公式进行加权计算单次 RRTI 的治疗费用。通过文献研究和专家咨询设计问卷,并开展预调研,根据专家意见进行修改并最终确认问卷,开展专家意见收集。问卷内容包括调研专家基本信息、RRTI 各类疾病的占比、门诊/住院占比、门诊/住院治疗费用等。单次往返医院的交通费用来源于已发表文献<sup>[10]</sup>,日工资的损失参考国家统计局公布的 2021 年国家赔偿新标准,即每日 373.10 元进行计算。假设单次陪同就诊人数为 1 人,单次就诊误工时长为半个工作日。

### 1.3 分析方法

包括基础分析和敏感性分析。基础分析按照收集到的参数,计算研究时间内两组方案的净效益值。敏感性分析包括单因素敏感性分析和概率敏感性分析,单因素敏感性分析中 RRTI 发作次数的上下限值从 Meta 分析的结果中获得,其他关键性参数分别上下浮动 20%;概率敏感性分析采用蒙特卡洛模拟运算 1 000 次,假设费用参数服从 Gamma 分布<sup>[11]</sup>,发作次数和单次发作需要前往医院的天数服从 Normal 分布<sup>[12]</sup>。由于参数可得性,假设单因素敏感性分析中各参数的上下限值为 95% CI,从而计算参数标准误<sup>[12]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 RRTI 急性发作次数

文献研究显示,在限定的给药疗程下,各研究的随访期不完全相同,较多文献观察了 6 个月内的临床效果,因此本研究以 6 个月内 RRTI 发作次数为效果指标进行计算。共纳入 15 篇<sup>[13-27]</sup>文献,1 359 例患儿,其中联合泛福舒治疗 647 例。Meta 分析结果(图 1)显示,在 6 个月的随访期内,泛福舒的使用会降低 RRTI 的发作次数 1.96 次(95%CI -2.46, -1.47,  $P < 0.01$ )。

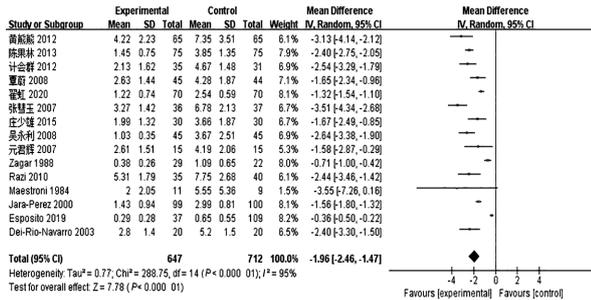


图 1 两组患儿随访 6 个月内 RRTI 发作次数比较

### 2.2 RRTI 单次发作治疗成本

通过德尔菲法开展专家问卷调查获得儿童 RRTI 单次发作治疗成本。所选专家分别来自于北京、上海、广州、重庆、成都 5 个城市的三级甲等医疗机构,且临床工作年限均>10 年。共发放与回收专家问卷 8 份,对 8 位专家填报的问卷结果取中位值进行分析。问卷分析显示,儿童反复上呼吸道感染的发作率高于下呼吸道感染,占比分别为 67.50%和 32.50%,且发作后大多数为门诊就诊,见表 1。加权计算得到 RRTI 单次发作的次均直接医疗费用为 1 361.75 元。此外,问卷结果计算得出单次 RRTI 发作后需要往返医院天数为 4 天,由此造成的往返医院的交通费为 240.00 元,造成的劳动力损失为 746.20 元。计算得 RRTI 单次发作治疗总成本为 2 347.95 元。

表 1 儿童 RRTI 单次发作直接医疗费用

| 具体诊断     | 分组   | 患儿比例/% | 单次费用/元   |
|----------|------|--------|----------|
| 反复上呼吸道感染 | 门诊治疗 | 92.5   | 600.00   |
|          | 住院治疗 | 7.5    | 3 000.00 |
| 反复下呼吸道感染 | 门诊治疗 | 70.0   | 1 100.00 |
|          | 住院治疗 | 30.0   | 6 000.00 |

### 2.3 成本效益分析

在 6 个月随访期内,如果使用 1 个疗程泛福舒,能减少 1.96 次 RRTI,增量成本为 199.59 元,增量效益为 4 601.98 元,净效益为 4 402.39 元,即每增加 1 元的投入,将获得增量净效益 22.06 元。

### 2.4 敏感性分析

2.4.1 单因素敏感性分析 对关键参数开展单因素敏感性分析,包括反复发作次数、单次治疗费用、单次患病往返医院天数、患者陪护造成的平均收入损失、往返医院的交通费用以及泛福舒疗程的价格,反复发作次数的上下限值为 Meta 分析结果,其他参数分别进行上下浮动 20%(表 2)。结果(图 2)显示,随访期内 RRTI 发作次数差值是最大影响因素。在参数变动范围内,净效益均为正值,说明分析结果稳定。

2.4.2 概率敏感性分析 从净效益分布散点图(图 3)可以看出,在 1 000 次模拟下,净效益散点均在横轴上方(均>0),表明加用泛福舒防治儿童 RRTI 可以获得成本效益。

表 2 RRTI 发作治疗成本相关参数及分布

| 参数                   | 基线值      | 下限值      | 上限值      | 分布     |
|----------------------|----------|----------|----------|--------|
| RRTI 单次发作直接医疗费用/元    | 1 361.75 | 1 089.40 | 1 634.10 | Gamma  |
| 单日往返医院交通费用/元         | 60.00    | 48.00    | 72.00    | Gamma  |
| 单次陪同就医造成的平均收入损失/元    | 186.55   | 149.24   | 223.86   | Gamma  |
| 单次 RRTI 发作后往返医院天数    | 4        | 2        | 5        | Normal |
| 6 个月随访期内 RRTI 发作次数差值 | 1.96     | 1.47     | 2.46     | Normal |

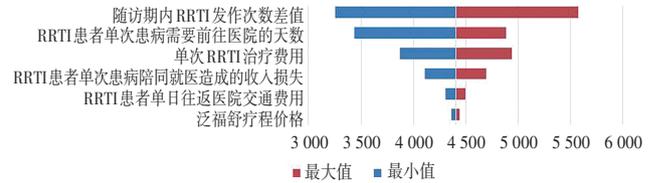


图 2 加用泛福舒防治儿童 RRTI 的净效益单因素敏感性分析

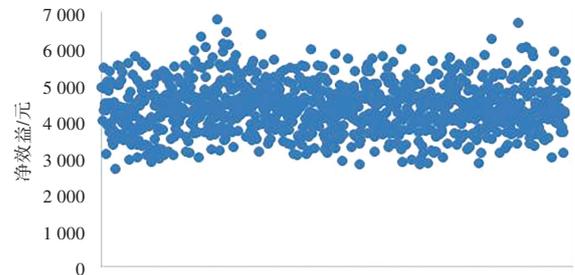


图 3 加用泛福舒防治儿童 RRTI 的净效益散点图

## 3 讨论

本研究采用成本-效益分析方法对加用泛福舒的经济性进行分析,与成本-效果分析和成本-效用分析不同,成本-效益分析的健康结果产出以货币单位度量,便于理解经济性的相关结果。在效果指标的选择上,本研究基于文献分析选择儿童 RRTI 发作次数为指标,并计算单次发作后治疗相关总费用;成本参数主要来自于专家问卷调查,通过对 8 位专家的问卷数据进行分析获得。研究结果显示,与常规治疗相比,加用 1 疗程泛福舒在 6 个月随访期内可以减少儿童 RRTI 的发作次数 1.96,获得净效益 4 402.39 元,即每多投入 1 元将获得 22.06 元,敏感性分析显示结果稳定,最大的影响因素是 RRTI 反复发作次数。

以泛福舒经济学评价为关键词,未检索到其防治儿童 RRTI 的相关经济学研究,但是有其治疗慢性肺阻塞、特应性皮炎、急性呼吸道感染等的经济学评价相关文献<sup>[28-31]</sup>,这些文献采用的方法包括成本-效果分析、成本-效益分析、成本-后果分析等,结局指标包括减少一次发作节省的费用、平均节省的总费用、降低 1%患病率节省的费用等,结果均显示出泛福舒的经济性。既往对 RRTI 用药的药物经济学评价研究<sup>[12,32]</sup>,大多也采用了反复发作次数为指标,计算减少 1 次发作节省的费用。本研究采用了相似的研究方法、效果指标等,并且在研究角度方面进行了拓展,从全社会角度进一步考虑了因 RRTI 发作产生的交通费用的直接非医疗成本和因陪护患儿治疗而产生的劳动力损失间接成本。

本研究也存在一定局限性。由于时效性,本研究仅发放 8 份问卷,虽然尽可能考虑到选择不同地区的医疗机构,但参数的代表性仍不足。成本参数主要来源于问卷数据的加权计算结果,虽然与既往研究回顾性结果相差不大<sup>[31]</sup>,但也存在一定的主观性。当前真实世界研究的发展也进一步提供了研究方向,未来可以考虑进行回顾性队列研究,收集患儿的电子病例信息;或者可以考虑设计前瞻性研究,收集患儿诊疗相关信息,并做好随访跟踪记录,从远期效果看泛福舒应用的经济性,考虑其在减少 RRTI 反复发作之外,可能带来的其他优势,如减少抗菌药物的使用量与费用,进一步助力抗菌药物合理使用等。

参考文献:

[1] 王晓川,申昆玲. 反复呼吸道感染临床诊治路径[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(10): 721-725.

[2] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童反复上呼吸道感染临床诊治管理专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(10): 721-725.

[3] SCHAAD U B, SUSANNA E, CEM H R. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide [J]. *archives of pediatric infectious diseases*, 2016, 4(1): e31039.

[4] 杨卉艳,孙淑华. 儿童反复呼吸道感染的病因学及防治[J]. 河北北方学院学报(医学版), 2009, 26(1): 66-68.

[5] 何仁忠,岑敏,王冠,等. 玉屏风制剂联合匹多莫德治疗儿童反复呼吸道感染的 Meta 分析[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(7): 23-27.

[6] 种宝贵,崔朝勃,马红芳,等. 泛福舒在慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床作用研究[J]. 中国药房, 2006, 17(21): 1642-1644.

[7] 马骏捷,刘国恩,姚瑶,等. 细菌溶解产物防治小儿反复呼吸道感染的 Meta 分析[J]. 中国药物评价, 2014, 31(5): 284-288.

[8] 刘国恩. 中国药物经济学评级指南[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 1-299.

[9] 黄光亮,闫宇驰,何文娟,等. 帕拉米韦治疗儿童流行性感冒的循证药物经济学评价[J]. 儿科药理学杂志, 2022, 28(2): 8-12.

[10] 秦森,曹旺,郑蕾,等. 不同促性腺激素释放激素类似物治疗中枢性早熟患儿的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(11): 10-14.

[11] 谭重庆,彭六保,曾小慧,等. 药物经济学评价中敏感度分析的参数分布[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(12): 961-964.

[12] 肖若薇,李薇,朱贺,等. 馥感啉口服液治疗小儿反复呼吸道感染的成本-结果分析[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(7): 57-61.

[13] MAESTRONI G J, LOSA G A. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract [J]. *International journal of immunopharmacology*, 1984, 6(2): 111-117.

[14] ZAGAR S, LOFLER-BADZEK D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis; a double-blind clinical trial [J]. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1988, 50(6): 397-404.

[15] JARA-PEREZ J V, BERBER A. Primary prevention of acute

respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial [J]. *Clinical therapeutics*, 2000, 22(6): 748-759.

[16] DEL-RIO-NAVARRO B E, LUIS S J, BERBER A, et al. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels [J]. *Allergol Immunopathol*, 2003, 31(1): 7-13.

[17] RAZI C H, HARMANCI K, ABACI A, et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children [J]. *the journal of allergy and clinical immunology*, 2010, 126(4): 763-769.

[18] ESPOSITO S, BIANCHINI S, BOSIS S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections [J]. *Journal of translational medicine*, 2019, 17(1): 284.

[19] 元君辉,陈祥翰. 泛福舒对支气管哮喘合并反复呼吸道感染疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(5): 627.

[20] 张慧玉,庞保东,刘凤珍,等. 泛福舒预防婴幼儿哮喘反复呼吸道感染的疗效及安全性观察[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(21): 3427-3428.

[21] 覃蔚. 口服细菌溶解产物对支气管哮喘合并反复呼吸道感染儿童疗效观察[J]. 中国现代医生, 2008, 46(18): 186-187.

[22] 吴永利,孔令茹,张洁,等. 泛福舒治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察[J]. 临床荟萃, 2008(9): 659-660.

[23] 黄熊熊. 社区门诊婴幼儿呼吸道感染的诊治与预防[J]. 中国农村卫生事业管理, 2012(3): 316-317.

[24] 计会群. 泛福舒治疗儿童反复呼吸道感染的临床观察[J]. 中外健康文摘, 2012, 8(9): 108-109.

[25] 陈果林,蓝雪容,叶华生. 泛福舒治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(1): 163-164.

[26] 庄少雄,梁翠玉,彭淑梅,等. 泛福舒治疗反复呼吸道感染依从性研究[J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(14): 1948-1950.

[27] 张慧玉,庞保东,刘凤珍,等. 泛福舒预防婴幼儿哮喘反复呼吸道感染的疗效及安全性观察[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(21): 3427-3428.

[28] ARTURO B, BLANCA E D. Cost-effectiveness analysis of OM-85 vs placebo in the prevention of acute respiratory tract infections (ARTIs) in children that attend day-care centers [J]. *Health economics review*, 2019, 9(1): 1-12.

[29] PETER K, KRISTINA V, REINHARD R. Cost-effectiveness analysis, prevention of atopic dermatitis by oral application of bacterial lysate in newborns/small children [J]. *The European journal of health economics*, 2013, 14(6): 995-1002.

[30] XUAN J W, WANG L J, YIN H J, et al. The cost-effectiveness of OM-85 in managing respiratory tract infections in China [J]. *Journal of medical economics*, 2015, 18(3): 167-172.

[31] 马骏捷,刘国恩,姚瑶,等. 细菌溶解产物预防慢性阻塞性肺疾病急性发作的成本-效益分析[J]. 中国药物经济学, 2014, 9(11): 9-11.

[32] 宣建伟,卢永吉,刘宝. 玉屏风颗粒治疗儿童反复呼吸道感染成本-效果分析[J]. 中国药物经济学, 2017, 12(7): 5-9.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-03-11 修回日期:2022-04-11)