

运用决策树模型对国产和进口万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌颅内感染进行成本-效果分析^Δ

黄 春*,莫凡露,秦幸楠,张宏亮[#](广西医科大学第一附属医院药学部,南宁 530021)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1256-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.21

摘要 目的:分析国产注射用盐酸万古霉素(商品名:来可信)和进口注射用盐酸万古霉素(商品名:稳可信)治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)颅内感染的有效性和经济性,为临床药物选择提供决策依据。方法:采用回顾性研究方法,收集2016年1月—2017年6月我院神经外科MRSA颅内感染并使用来可信或稳可信治疗的患者病例资料,其中来可信115例,稳可信42例,以有效率(包括临床治愈和临床好转)为效果指标,运用决策树模型对来可信和稳可信治疗MRSA颅内感染进行成本-效果分析,分别以成本下降10%和有效率下降10%进行敏感性分析。结果:来可信的有效率为85.21%,期望成本为13 125.96元,成本-效果比(CER)为15 404.25;稳可信的有效率为78.57%,期望成本为15 619.17元,CER为19 879.31,来可信与稳可信治疗MRSA颅内感染的有效率比较差异无统计学意义($P<0.05$)。敏感性分析结果与成本-效果分析结果无差异。结论:来可信和稳可信治疗MRSA颅内感染的有效性相当,但来可信的CER低于稳可信的CER。

关键词 决策树模型;来可信;稳可信;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌颅内感染;成本-效果比

Cost-effectiveness Analysis of Domestic and Imported Vancomycin in the Treatment of Intracranial Infection Induced by MRSA by Using Decision Tree Model

HUANG Chun, MO Fanlu, QIN Xingnan, ZHANG Hongliang (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze effectiveness and economy of domestic vancomycin hydrochloride for injection (trade name: Laikexin) vs. imported vancomycin hydrochloride for injection (trade name: Vancocin) in treatment of intracranial infection induced by MRSA, and to provide decision-making reference for the selection of clinical drugs. METHODS: Clinical data of patients with suspected MRSA intracranial infections receiving Laikexin or Vancocin were collected by retrospective study method from neurosurgery department of our hospital during Jan. 2016 to Jun. 2017, including 115 cases of Laikexin and 42 cases of Vancocin. Using response rate (including clinical cure and clinical improvement) as indexes, cost-effectiveness analysis was performed for Laikexin and Vancocin in the treatment of intracranial infection induced by MRSA by using decision tree model. Sensitivity analysis was conducted for 10% decrease of cost and response rate. RESULTS: Response rate and expected cost of Laikexin were 85.21% and 13 125.96 yuan, cost-effectiveness ratio (CER) was 15 404.25. Response rate and expected cost of Vancocin were 78.57% and 15 619.17 yuan, CER was 19 879.31. There was no statistical significance in response rate between Laikexin and Vancocin ($P<0.05$). There was no difference between sensitivity analysis and cost-effectiveness analysis. CONCLUSIONS: The efficacy of Laikexin and Vancocin in the treatment of MRSA intracranial infection is similar, but the CER of Laikexin is lower than that of Vancocin.

KEYWORDS Decision tree model; Laikexin; Vancocin; Intracranial infection induced by MRSA; Cost-effectiveness ratio

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)对人类健康的危害影响极大,目前已成为社区和院内感染的重要致病菌之一^[1],所以对于研究MRSA感染的治疗是十分重要的。现今,

^Δ 基金项目:广西自然科学基金资助项目(No.2017GXNSF-BA198177);广西高校中青年骨干教师基础能力提升项目(No. KY2016YB098);广西研究生教育创新计划项目(No.YCBZ2017043)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0771-5356154。E-mail:huangchun991@163.com

[#] 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药理学和循证药理学。电话:0771-5356154。E-mail:277749097@qq.com

万古霉素是治疗MRSA感染的主要药物之一^[2]。万古霉素作为糖肽类抗生素的一种,对革兰氏阳性菌(G⁺菌)产生强大的抗菌作用^[3],尤其是对MRSA具有较好的抗菌作用^[4]。颅内感染是神经外科手术中较为严重的、常见的并发症之一,尤其脑外伤或脑手术后发病率更高^[5-7]。如果治疗不及时或者术后处理不当,均会对患者的生命和健康造成严重的威胁^[8]。我国神经外科患者颅内感染绝大部分仍以G⁺菌为主,特别是金黄色葡萄球菌,其中MRSA检出率为74.34%,万古霉素在G⁺菌方面的覆盖效率是最佳的,所以万古霉素目前是治疗MRSA的最佳

选择^[9]。

注射用盐酸万古霉素有进口产品(商品名:稳可信)和国产产品(商品名:来可信),进口价格比国产价格高。本研究运用药物经济学方法,以决策树模型对我院神经外科应用稳可信和来可信治疗MRSA颅内感染进行成本-效果分析,为找到更有效、经济、安全的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究方法,收集自2016年1月—2017年6月在广西医科大学第一附属医院神经外科住院MRSA颅内感染患者病例资料共计157份,按抗感染治疗药物分为国产万古霉素组(来可信组)和进口万古霉素组(稳可信组)。同时排除严重肝功能不全者,肾功能不全者,白细胞减少症患者(白细胞计数 $<1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$),孕妇,哺乳期妇女,用药过程中出现药物过敏反应更换其他药物者。

1.2 临床资料

分别统计稳可信组和来可信组的患者性别、年龄、诊断、用药情况、实验室检查、费用等情况。比较两组患者的性别、年龄、万古霉素用药天数、感染部位例数占比,结果差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,两组患者的一般资料见表1。

表1 两组患者的一般资料

Tab 1 General information of patients in 2 groups

项目	稳可信组	来可信组	P
n	42	115	
性别(男性/女性),例数	28/14	75/40	>0.05
年龄($\bar{x} \pm s$),岁	34.3 ± 16.2	37.4 ± 13.6	>0.05
用药天数($\bar{x} \pm s$),d	10.5 ± 5.3	10.6 ± 6.6	>0.05
感染部位,例数(占比,%)			
颅内	38(90.5)	98(85.2)	>0.05
肺部+颅内	3(7.1)	16(13.9)	>0.05
肺部+颅内+尿路	1(2.4)	1(0.87)	>0.05

1.3 效果判定

静脉用药结束后,对稳可信组和来可信组患者的疗效进行判定^[10],疗效判断包括成功、失败、病死三种。其中,“成功”包括临床治愈和好转,临床治愈表示患者临床感染的征兆和症状完全消失,临床好转表示患者临床感染的征兆和症状有所减轻,感染得到控制;“失败”表示患者临床感染的征兆和症状没有减轻,临床反应不明显,或者出现严重药品不良反应,需要更换其他抗生素治疗;“病死”表示患者在药物治疗后因与MRSA感染和使用万古霉素无关的其他疾病死亡。有效率=成功例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 成本计算

直接医疗成本、间接成本和隐性成本为此次研究的主要成本,但由于间接成本和隐性成本这两者有很多不

确定的因素,因此本文仅纳入直接医疗成本。直接医疗成本包括稳可信的药费、来可信的药费以及相关卫生服务的费用,例如检查费、化验费、材料费、床位费、护理费以及更换抗生素治疗的成本(简称换药成本)等。

本研究所纳入的研究对象均为入院患者,因为每位患者发病的原因不同,因此所需要的费用也不同,例如检查费、治疗费、化验费等。虽然床位费、护理费每天的成本基本相同,但是由于陪同护理费、交通往返费、康复费、住宿伙食费、误工费 etc 数据存在较多不准确性,因此以上这些费用不在考虑范围内。

1.5 决策树模型分析

决策树模型分析法是决策分析中常用的风险分析决策方法,可以通过十分直观的方式将效益、成本二者状况予以分析。决策树模型由决策节点和决策节点产生的可能结果(即决策分支)组成。决策节点指的是药物治疗方案(本研究中药物治疗方案分别为采用稳可信或来可信进行治疗),决策分支指的是药物治疗结果及其概率。具体操作步骤包括^[11]:(1)确定需要决策的问题,包括选择方案、研究观点、时间范围及决策标准等;(2)建立决策树模型;(3)评价每个结果发生的概率;(4)确定每个结果的治疗成本;(5)评估每个治疗方案的期望成本,进行成本-效果分析;(6)以成本下降10%或有效率下降10%进行敏感度分析,增加决策可信度。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用TreeAge Pro 2011版软件进行决策树模型分析。

2 结果

2.1 效果比较

结果显示,稳可信组患者的有效率为78.57%,来可信组患者有效率为85.21%,二者比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患者的效果比较

Tab 2 Comparison of efficacies between 2 groups

组别	n	成功例数	失败例数	病死例数	有效率,%
稳可信组	42	33	9	0	78.57
来可信组	115	98	16	1	85.21

2.2 成本分析

稳可信和来可信两组患者的平均用药天数分别为(10.5 ± 5.3)、(10.6 ± 6.6) d,根据此用药时间,计算两组患者的平均成本,即直接医疗成本,结果见表3。

2.3 决策树分析

对稳可信和来可信抗MRSA颅内感染治疗进行参数设置和决策树分析^[12],决策树模型参数见表4。

表3 两组患者的直接医疗成本(元)

Tab 3 Direct medical cost of patients in 2 groups (yuan)

成本项目	稳可信组			来可信组		
	成功	失败	病死	成功	失败	病死
稳可信/来可信单价	144.00元/500mg			98.24元/500mg		
万古霉素费用	4 907.42	5 198.04		3 421.55	3 496.47	3 486.68
化验费	4 065.97	3 947.33		3 902.35	3 965.84	4 127.43
检查费	3 947.20	3 764.21		4 152.14	4 003.12	4 140.66
换药成本		12 603.54			11 854.37	
总成本	12 920.59	25 513.12		11 476.04	23 319.80	11 754.77

表4 决策树模型参数

Tab 4 Decision tree model parameters

参数代码	参数名称	参数解释	参数用法	赋值
P ₁	稳可信治疗MRSA颅内感染的成功率	在临床可评估患者中,采用稳可信治疗MRSA颅内感染,临床治愈和临床好转患者的比例	估算结局“成功”的发生概率	78.57%
P ₂	稳可信治疗MRSA颅内感染的失败率	在临床可评估患者中,采用稳可信治疗MRSA颅内感染,失败患者的比例	估算结局“失败”的发生概率	21.43%
P ₃	来可信治疗MRSA颅内感染的成功率	在临床可评估患者中,采用来可信治疗MRSA颅内感染,临床治愈和临床好转患者的比例	估算结局“成功”的发生概率	85.21%
P ₄	来可信治疗MRSA颅内感染的失败率	在临床可评估患者中,采用来可信治疗MRSA颅内感染,失败患者的比例	估算结局“失败”的发生概率	13.91%
#	病死率	药物治疗后,病死患者的比例(成功率+失败率+病死率=100%)	估算结局“病死”的发生概率	稳可信:0 来可信:0.88%
P ₅	稳可信治疗MRSA颅内感染失败后更换其他抗生治疗的治愈率	稳可信治疗失败后,更换其他抗生治疗的治愈率	估算“换药后治愈”的发生概率	100%
P ₆	来可信治疗MRSA颅内感染失败后更换其他抗生治疗的治愈率	来可信治疗失败后,更换其他抗生治疗的治愈率	估算“换药后治愈”的发生概率	100%
c _B	稳可信的单价	500mg/支稳可信的单价	计算稳可信治疗的成本	144.00元
c _A	来可信的单价	500mg/支来可信的单价	计算来可信治疗的成本	98.24元

利用来可信和稳可信在神经外科治疗感染阶段的不同治疗效果和成本构建决策树,将治疗方案、各方案状态、治疗结果、结果概率等通过图形表示出来,评估来可信和稳可信治疗方案的期望成本,进行成本-效果分析,剪枝所剩为较佳方案。稳可信与来可信治疗MRSA颅内感染的决策树模型见图1。

由图1结果显示,稳可信与来可信治疗MRSA颅内感染的有效率比较差异无统计学意义($P < 0.05$),计算稳可信与来可信治疗MRSA颅内感染的药物治疗期望成本(c),即 $c_{稳}(元) = 12\ 920.59 \times 0.785\ 7 + 0 + 25\ 513.12 \times 0.214\ 3 = 15\ 619.17$; $c_{来}(元) = 11\ 476.04 \times 0.852\ 1 + 11\ 754.77 \times 0.008\ 8 + 23\ 319.80 \times 0.139\ 1 = 13\ 125.96$ 。

2.4 成本-效果分析

稳可信与来可信治疗MRSA颅内感染的经济学比较结果见表5。

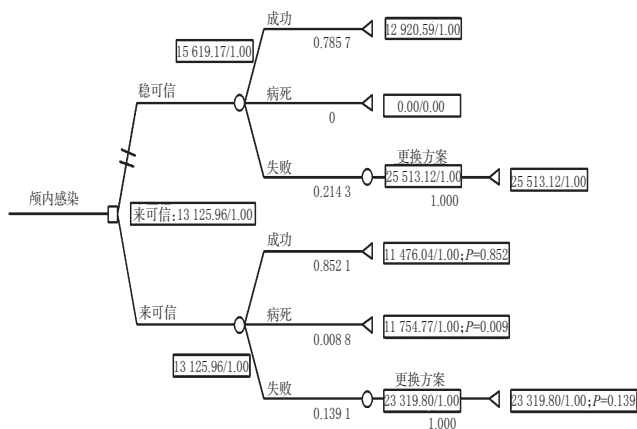


图1 稳可信与来可信治疗MRSA颅内感染的决策树模型

Fig 1 Decision tree model of Vancocin and Laikexin in the treatment of intracranial infection induced by MRSA

表5 稳可信与来可信治疗MRSA颅内感染的经济学比较

Tab 5 Economic comparison of Vancocin and Laikexin in the treatment of intracranial infection induced by MRSA

药品	成本,元	有效率,%	CER
稳可信	15 619.17	78.57	19 879.31
来可信	13 125.96	85.21	15 404.25

由表5结果显示,来可信治疗MRSA颅内感染的成本-效果比(CER)低于稳可信治疗MRSA颅内感染的CER。从治愈成本考虑,来可信亦低于稳可信。

2.5 敏感性分析

成本下降10%或有效率下降10%时,敏感性分析结果分别见表6、表7。

表6 成本下降10%的敏感性分析结果

Tab 6 Sensitivity analysis of 10% decrease of cost

药品	成本,元	有效率,%	CER
稳可信	14 057.253	78.57	17 891.37
来可信	11 813.364	85.21	13 863.82

表7 有效率下降10%的敏感性分析结果

Tab 7 Sensitivity analysis of 10% decrease of response rate

药品	成本,元	有效率,%	CER
稳可信	15 619.17	70.71	22 088.12
来可信	13 125.96	76.69	17 115.83

由表6和表7结果显示,当成本下降10%或有效率下降10%时,来可信治疗MRSA颅内感染的CER均低于稳可信治疗MRSA颅内感染的CER,敏感性分析结果与成本-效果分析结果一致。

3 讨论

为了降低患者在医院药品费用的开支从而减轻患者的负担,增加患者的用药依从性,应尽可能在确保药物疗效的前提下,使用价格相对便宜经济的药物。因此,就我国当前整体的实际情况看来,治疗效果较好而治疗成本较低的治疗方案更容易被大多数的患者所接受。由此可见,对不同治疗方案进行药物经济学评价是非常必要的。在药物经济学研究中,决策树分析除了进行成本-效果分析外,还能将患者的生命质量、对治疗的耐受程度等因素加以综合评价,决策树分析法的主要特点是使用了决策树图,因而整个决策树分析过程具有直观、简要、清晰等优点。

耳毒性和肾毒性是万古霉素常见的不良反应,据报道^[13],来可信与稳可信的临床疗效相当,不良反应发生率差异没有统计学意义。在有关MRSA方面的治疗时,万古霉素为最佳的药物,其抗菌机制为直接与细菌细胞壁肽聚糖前体结合,干扰细菌细胞壁肽聚糖前体的交叉联结,使细菌不能形成三维空间结构而发挥抗菌效果^[13]。对于中枢神经系统MRSA感染首选治疗药物为万古霉素^[14]。

因为成本、效果、测量成本、测量效果这几者间是存有相应关联的,所以当其中的某个指标出现变化时,均有可能影响药物经济学方面的相应评价,同时还会影响评价结果自身的准确性。敏感性分析是为了验证不同假设或估算对分析结果的影响程度。在成本-效果分析中,敏感性分析为其关键性内容,是卫生经济学评价中传统的分析不确定性的方法。本次研究对药品费用和有效率可能存在的变化范围作出假设,以此来分析药品费用和有效率出现变化时,成本-效果分析结果是否受到影响。本研究结果显示,在神经外科中使用稳可信和来可信治疗MRSA颅内感染,两者的有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);决策树分析结果显示,来可信治疗MRSA颅内感染的CER低于稳可信治疗MRSA颅内感染的CER。在敏感性分析中,若成本下降10%或有效率下降10%,其成本-效果分析结果仍然稳定。

因为本次研究为回顾性分析,样本量比较少,两组样本量差异也较大,虽然这会使统计效率有所下降,但不会对统计推断的正确性产生影响。为了进一步证实本研究的结论,后期笔者将进行大样本的前瞻性研究。

参考文献

- [1] 李聘.医院MRSA感染流行现状及利奈唑胺和万古霉素对其临床疗效和安全性评价[D].合肥:安徽中医药大学,2015.
- [2] 闫文萍,李俊洁,张敬治,等.耐甲氧西林葡萄球菌的临床感染特点及抗菌药物应用分析[J].实用检验医师杂志,2016,8(3):138-141.
- [3] 刘伟,朱莹,王开,李光辉.万古霉素给药方案的研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):405-408.
- [4] 刘永芳,吕晓菊.万古霉素的临床应用及耐药现状[J].华西医学,2005,20(1):199-200.
- [5] VAN DE BEEK D, DRAKE JM, TUNKEL AR. Nosocomial bacterial meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(2):146-154.
- [6] 赵新亮,申长虹,甄自刚.神经外科术后颅内感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(3):277-280.
- [7] 酒庆华.神经外科术后颅内感染的病原菌及耐药性分析[J].北方药学,2018,15(2):192-193.
- [8] 张好臣,周正山.神经外科术后颅内感染的相关因素分析[J].中国临床研究,2013,5(13):103-104.
- [9] 李倩,武元星,唐明忠,等.神经外科患者脑脊液病原菌分布及耐药性变迁[J].中国感染控制杂志,2015,14(3):159-165.
- [10] 杨洁,陈晴,王磊,等.万古霉素与利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的疗效、安全性及经济性对比分析[J].中国药房,2018,29(10):1368-1371.
- [11] 刘贵浩,杨云滨,耿庆山,等.不同级别医疗机构孕产妇就医行为的决策树分析研究[J].中国全科医学,2018,21(17):2101-2105.
- [12] 范洪伟,李华茵,焦力,等.国产盐酸万古霉素治疗耐药G⁺球菌感染的有效性和安全性临床研究[J].中国新药杂志,2010,19(5):391-395.
- [13] 王春革,徐彦贵,王屏,等.运用决策树模型对万古霉素与利奈唑胺治疗皮肤软组织感染进行成本效果分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(14):58-62.
- [14] 魏泽庆,沈萍,陈云波,等. Mohnarin 2010年报告:脑脊液分离细菌的构成及耐药性[J].中华医院感染学杂志,2012,22(3):471-475.

(收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-03-25)

(编辑:邹丽娟)