

· 讲座 ·

营养支持“成本-效果”的研究方法

张慧 牟绍玉 蒋朱明 王艳 于康

研究是否使用营养支持及不同的营养支持方案对有营养风险患者的临床结局和“成本-效果”的影响,是有关营养支持是否让患者受益的重要课题,是有关转化医学 T3 阶段^[1]合理营养用药的药物经济学课题,也是政府医疗保险目录今后需要的资料,例如,社会劳动保障部 2009 版的医疗保险目录,就将患者是否有营养风险作为报销营养支持费用的依据^[2]。过去的研究通常把感染性并发症作为营养支持有效性的参数,而“成本-效果”是以前极少使用的一种营养支持的临床有效性有关的参数。

该参数在临床营养研究中很重要,国外已有“成本-效果”的分析报告^[3],但至今在国内的应用还很少。国内本领域发表的文章很少。有 1 篇文章报告了“成本-效果”有关的 4 组数据^[4]。另外 2 篇文章的方法学存在问题,使得结果的可信度存疑^[5-6]。还有一篇文章尚未发表(Wang Y, Jiang ZM, Kondrup J, et al. The impact of nutrition support for gastroenterology patients at nutritional risk on outcome and cost-effectiveness—a prospective cohort study)。

本文简要介绍药物经济学中营养用药的临床“成本-效果”研究方法,希望可以启发更多的方法学介绍和研讨。

1 国外实际应用的研究方法

2005 年意大利学者 Braga 等^[2]报告了 305 例无营养不良(但可能有营养风险)腹部外科手术患者参加的随机对照临床研究(randomized controlled trial, RCT),患者均知情同意。所有患者被随机分为 3 组:术前 5 d 口服免疫肠内营养剂组;术前 5 d 口服免疫肠内营养剂且术后空肠注入免疫肠内营养

剂 7 d 组;不加任何肠内营养剂补充的普通饮食(医院提供)对照组。该研究对比了术前免疫营养制剂组和对照组的并发症发生率、有无并发症住院费用、感染性/非感染性并发症治疗费用以及“成本-效果比”,目的是探讨手术前 5 d 给予患者口服免疫肠内营养剂是否可取得较好的“成本-效果”。

由于前两组在并发症和“成本-效果比”方面的差异均无统计学意义,此次分析术前免疫营养制剂组和对照组的区别。

使用专门的电子记录表记录发生术后并发症患者的全面情况:(1)记录患者基本资料,包括主要诊断、分组情况、手术有关情况和合并症情况;(2)记录并发症类型和持续时间、治疗措施、药物、门诊、复诊情况;(3)全面准确收集治疗和诊断并发症的费用,如一般实验室检查和微生物学检查费、药品费、会诊费、治疗费等,按照每天、每个项目、每个检验的费用进行收集。

在成本方面,计算患者人均常规外科住院治疗费用、术后出现感染性/非感染性并发症的相关治疗费用、免疫肠内营养剂的成本和患者的总费用。间接成本(如患者因丧失劳动力所造成的损失)不予计算。

患者人均常规外科住院治疗费用计算方法为人均住院日×患者每日常规住院治疗费用。治疗并发症的费用为:治疗并发症消耗的物资费用+额外住院天数费用,其中额外住院天数费用以日均价格标准计算,涵盖了住院的食宿费、常规医疗查房费和护理费。有并发症患者的住院总费用包括治疗并发症的费用和患者人均常规外科住院治疗费用。人均治疗并发症费用为:治疗并发症的总费用÷各组总人数。

需注意的是,术前免疫肠内营养制剂组和对照组应分开计算费用;感染性和非感染性并发症的相关费用分别进行计算;如果患者发生 1 例以上的并发症,则每例并发症的相关费用也应该分开计算。

营养支持费用的计算方式为:平均输注免疫营养制剂的容量×该制剂的价格。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.05.017

作者单位:400016 重庆医科大学护理学院(张慧、牟绍玉);100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院基本外科(蒋朱明),肠外肠内营养中心(于康);100191 北京大学护理学院(王艳)

通信作者:牟绍玉, E-mail: mushaoyu2008@yahoo.cn; 蒋朱明, E-mail: jiangzm@imicams.ac.cn

效果指标为未发生并发症的患者的人数百分比,反映了免疫营养支持减少并发症发生率的能力。

“成本-效果比”的计算公式为:(每组患者人均营养支持费用+人均治疗并发症费用)/无并发症患者的比例,据此可以得出每组减少 1 名并发症患者所需费用的理论推算值。

结果显示术前 5 d 免疫营养制剂组与对照组相比,治疗并发症的成本明显减少,发生并发症患者的平均治疗费用均降低,无并发症患者的比例高。两组的“成本-效果”分析结果分别为 6245 欧元和 2958 欧元,说明术前服用免疫营养制剂有较好的“成本-效果”。

进一步分析发现,术前免疫营养制剂组与对照组的感染性并发症的“成本-效果比”差异有统计学意义,而非感染性并发症的“成本-效果比”差异无统计学意义,提示营养支持的功能是减少感染性并发症的发生率。

Braga 等在该临床研究中选取可能影响“成本-效果”分析的死亡和吻合口瘘作为病例排除条件,分别对排除相应病例后的数据进行再次评估,以进行敏感性分析,分析后观察到其结果改变的方向一致。

该报告还指出,营养支持的成本-效果研究存在一定的研究设计和评估的困难,例如,肠内营养与肠外营养对比很难采用双盲、随机对照设计;临床的药物经济学研究数据的可重复性受限,营养用药的经济学数据的可重复性也不例外。另外,不同国家、不同地区的经济学参数也存在差异。如将因病假、康复、身体和社会能力丧失所带来的经济损失纳入成本计算,将很有可能进一步放大研究结果。

2 国内相关研究的方法学

检索国内数据库后发现,2010 年有 2 篇关于脑卒中后应用不同肠内营养支持方案的“成本-效果”分析的文章^[5-6],说明国内已经开始关注肠内营养支持的“成本-效果”研究。以下分析这两篇文章在方法学方面的情况,讨论如何得到可信的“成本-效果”研究结果。

2.1 成本计算

在进行“成本-效果”分析时,如果从患者角度出发,则成本包括直接成本、间接成本和隐性成本^[7-8]。

直接成本由两部分组成:一是直接医疗费用,

包括在疾病治疗过程中提供的药品和服务、医师的诊断和治疗、护理、各种检验、住院等所消耗的费用;二是非医疗费用,如家属陪护、食宿和交通费用等。间接成本指因疾病造成的缺勤、劳动力下降或丧失、死亡等引起的费用损失。隐性成本指患者在接受治疗过程中所承受的痛苦、悲伤和抑郁等无法用货币确切表示的费用。

这两篇文章在成本确定上均只将肠内营养费用纳入成本,而忽略患者的其他费用,包括出现并发症后的费用(如治疗、检查、诊断、护理费等直接医疗成本)。文章均称“其他费用均相同”,这是错误的说法,因为方法学存在缺陷,影响了研究结果的可信度。

2.2 效果指标选取

这两篇文章均选择“有效率”作为效果指标。文中描述的“有效率”计算方法为:有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总人数。对“基本痊愈”、“显著进步”、“进步”的评定参考“美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)的评分变化”,但是作者未提供此表出处。

在实践中可应用相关文献的量表^[9-10]来对效果进行评价,根据文献找到量表,按量表的评分规定得到总评分。观察应用各项治疗后(包括肠外营养或肠内营养支持)总评分的改变,就可判断其改变值与疗效的关联。

2.3 基线可比性

这两篇文章在基线资料的分析上均只作文字说明,没有具体的基线资料分析表,基线可比性缺乏依据。在基线可比性方面的缺陷,加上成本资料的缺陷,使得结果不可信。同时,这两篇文章的样本量均未提及 Power(把握度)的计算,所以患者的样本量均没有可靠的依据。

这两篇文章均与匀浆膳食方案有关,这一方案确实有价格低的优点,但在临床研究中使用时,存在匀浆膳食成分不可控的重要缺陷。

由于没有正确的成本范围、没有基线可比性,也就得不出可信的结论。

2.4 “成本-效果”计算实例

国内蒋朱明等^[4]于 2010 年发表了一项随机、对照、双盲临床研究报告,报告中有两组患者术后接收等氮、等热量的静脉营养支持,一组营养支持含有鱼油,一组不含鱼油(对照组),对比这两种方案的结局和费用情况。该报告提供了 4 个方面的

数据: (1) 两组的基线可比性和两组患者的例数资料; (2) 两组发生感染性并发症的例数资料; (3) 手术后营养用药有关的全部费用资料; (4) 手术后全部治疗有关的全部费用资料, 包括营养用药有关费用和并发症的诊断、治疗有关费用。

笔者用该报告中的上述费用数据, 推算“未发生并发症的率”, 按 Braga 等的“成本-效果比”研究方法计算“成本-效果比”。结果显示, 该研究中鱼油组的“成本-效果”为人民币 10 707 元 (相当于 1322 美元), 对照组为人民币 11 937 元 (相当于 1474 美元), 即鱼油干预在减少感染并发症方面的“成本-效果”可能优于对照组。

3 “成本-效果”研究方案选择

营养支持的“成本-效果”研究有实际意义和理论意义。研究者可从不同角度进行营养方案的“成本-效果”分析, 研究患者、医疗保险系统、政府管理系统的药物经济学联系。

但是, 对有营养风险患者的“成本-效果”研究应选择 RCT 还是队列研究, 这个问题需要分析研究的具体情况。营养风险是指现存或潜在的营养和代谢状况所导致的疾病或手术后出现不利的临床结局的机会^[11]。按照欧洲肠外肠内营养学会和中华医学会肠外肠内营养学分会的推荐意见, 对于通过正确使用营养风险筛查工具^[12]筛查出来的有营养风险患者, 应制定营养支持计划, 进行适当的营养支持, 可能改善患者临床结局, 有助于患者康复^[13-15]。

如果采用 RCT 方法, 比较有无营养支持对有营养风险患者的临床结局和“成本-效果”的影响, 则有一半左右的有营养风险患者被随机分配到无营养支持组, 得不到应有的营养支持, 有可能损害患者利益, 因而导致伦理学问题, 这一点必须在知情同意书中写明。

如果对两组有营养风险的患者都给予营养支持, 仅在成分中有新的干预因子, 如鱼油静脉注射剂, 经过伦理委员会审核通过, 患者知情同意参加, 就可以开展 RCT^[4]。

目前中国的实际情况是, 很大一部分临床医生尚未按照国际国内营养学会的推荐意见和相关标准来决定是否对患者应用营养支持, 而是主要凭自己的临床经验来决定。同时, 因为没有充分的医疗保险、经济困难、不理解营养支持的意义等各种原因, 有些患者或家属不愿意接受营养支持。由于医

生的主观因素及患者因素, 在有营养风险的患者中便出现了接受营养支持和未接受营养支持这两个群体, 就有可能在当前进行研究者不干预治疗的队列研究, 观察营养支持是否能改善患者结局。

同时, 由于不同肠内营养方案在等氮等热量的条件下对结局的影响差别很小, 而且要在各组患者的基线可比的前提下, 才有可能分析各组之间效果的差别, 然后进一步比较“成本-效果”的差别, 因此计算 Power 值 (把握度) 时需要的样本量会很大, 工作量也会非常大。而且如果在实际情况中, 选择研究的病房营养支持使用率非常低的话, 对于队列研究也会是一个难题。

研究营养支持是否改善有营养风险患者的结局, 需要合理、可靠的成本和效果数据, 进一步的“成本-效果”分析才会可信。将来的研究需要更大样本量, 多中心、多学科合作进行。

参 考 文 献

- [1] Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” road map to transform US health care: the “how” of high-quality care [J]. JAMA, 2008, 299(19):2319-2321.
- [2] 人力资源和社会保障部. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2009 年版) [M]. 北京: 中国劳动社会保障出版社, 2009: 27-29.
- [3] Braga M, Gianotti L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2005, 29(1 Suppl): S57-S61.
- [4] Jiang ZM, Wilmore DW, Wang XR, et al. Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery [J]. Br J Surg, 2010, 97(6): 804-809.
- [5] 朱蓓蕾, 王贞, 殷为勇, 等. 3 种肠内营养方案治疗急性脑梗死患者疗效及药物经济学比较 [J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(3):258-259.
- [6] 吴晓清, 康君芳, 金龙学. 两种肠内营养方案治疗急性脑梗死致假性球麻痹患者疗效及药物经济学比较 [J]. 现代实用医学, 2010, 22(11):1273-1275.
- [7] 陈文, 胡善联. 药物经济学研究设计与分析方法 [J]. 中国医药导刊, 2000, 2(4):48-50.
- [8] 毕康宁, 顾勇, 陈文, 等. 静脉注射和口服铁剂治疗肾性贫血的成本效果分析 [J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10):596-600.
- [9] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. Stroke, 1989, 20(7):864-870.
- [10] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group [J]. Stroke, 1994, 25(11): 2220-2226.

- [11] Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics [J]. Clin Nutr, 2006, 25(2):180-186.
- [12] 张慧, 牟绍玉. 营养风险筛查 2002 (NRS 2002) 应用的几个误区 [J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(4):279.
- [13] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. Clin Nutr, 2003, 22(3):321-336.
- [14] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr, 2003, 22(4):415-421.
- [15] 中华医学会. 临床诊疗指南—肠外肠内营养学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 16-18.

(收稿日期: 2011-07-10)



中华医学会