

## 青光眼卫生经济学评价模型综述研究

侯梦瑶<sup>1</sup>, 陶立波<sup>2\*</sup>

(1. 北京大学医学部 卫生政策与管理系, 北京 100191; 2. 中山大学 医药经济研究所, 广州 510006)

**【摘要】** 本文通过对国内外研究文献中青光眼卫生经济学评价模型的综述, 归纳了现有模型的基本架构和逻辑, 主要包括针对短期性评价的决策树模型和针对长期性评价的马尔科夫模型, 以期为中国青光眼经济学评价的模型设计和研究开展提供参考。

**【关键词】** 青光眼; 卫生经济学; 评价模型

【中图分类号】 R956; R775

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)06-0046-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.010

### The systematic review of health economic evaluation model for glaucoma

HOU Meng-yao<sup>1</sup>, TAO Li-bo<sup>2\*</sup>

(1. Department of Health Policy and Management, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2. Institute of Health Economic Research, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

**【Abstract】** In this study we reviewed the economic evaluation models of glaucoma based on literature study. We summarized the structure and feature of existing models which included decision-tree model and Markov model mainly, to provided reference for health economic evaluation study of glaucoma in China.

**【Key words】** glaucoma; health economic evaluation; model

青光眼 (glaucoma) 是主要的致盲性眼病之一<sup>[1]</sup>。眼压升高为该疾病主要危险因素, 当眼压持续升高、超过了眼组织所能承受的限度, 就会给眼组织 (尤其是视神经组织) 带来损害, 导致视力受损甚至失明<sup>[2]</sup>。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 预计, 到 2020 年<sup>[3]</sup> 全世界将有 7960 万人患有青光眼, 其中超过 15% 的患者可能发展为双眼失明, 且其中约 2000 万的青光眼患者将在中国<sup>[4]</sup>。青光眼患者数量大, 致盲率高, 会导致沉重的社会疾病负担<sup>[5]</sup>。

为研究探讨适宜的青光眼卫生技术, 我们需要建立科学的卫生经济学评价模型, 对不同技术方案<sup>[6]</sup> 的成本投入和健康产出进行分析, 以支持相关医学决策。目前国内外学术文献中所使用的青光眼卫生经济学评价模型还比较纷繁, 未形成明确规

范, 而我国此领域的梳理研究也是鲜见<sup>[7]</sup>。故此, 本文将对国内外研究文献中青光眼评价模型进行分析和总结, 从而为规范我国青光眼诊疗技术的评价工作提供科学参考。

#### 1 青光眼概述

卫生技术的经济学评价模型, 本质上是对疾病发生发展进程的简化模拟, 因此必须对疾病发生的机制、类型、进展过程有清晰的认知, 才能建立科学规范的模型。

青光眼是一组以特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病, 病理性眼压增高是其主要危险因素<sup>[8]</sup>。眼压升高水平和视神经对压力损害的耐受性与青光眼视神经萎缩和视野缺损的发生发展有关。青光眼是主要致盲眼病之一, 有一定的遗传倾

[收稿日期] 2019-04-30

[作者简介] 侯梦瑶, 女, 硕士在读; 研究方向: 卫生经济学; Tel: 15350108368; E-mail: 523707002@qq.com

[通信作者] \*陶立波, 男, 博士; 研究方向: 卫生经济学、卫生技术评估、药物经济学; Tel: 13621295885; E-mail: taolibo@gmail.com

向, 患者的直系亲属 10% ~ 15% 可能发生青光眼<sup>[9]</sup>。青光眼最常见的分型是开角型和闭角型青光眼, 前者房角开放而后者封闭, 但都存在引流障碍从而导致眼压升高<sup>[10]</sup>。全球范围内, 开角型青光眼的患病率为 1.96%, 闭角型青光眼为 0.69%<sup>[5]</sup>。不同地区和种族的青光眼类型有所不同: 在欧美地区, 开角型青光眼更为常见, 据报道 2010 年欧洲开角型患者约为 1100 万, 是世界上开角型青光眼分布最多的区域; 而在亚洲, 则是以闭角型青光眼为多, 世界上 86.5% 闭角型青光眼患者分布在亚洲, 其中有 47.5% 在中国<sup>[5,9,11]</sup>。

青光眼的分期通常是基于疾病进展程度而划分的。美国青光眼协会的青光眼分期编码是基于 ICD-9 编码制定的, 将青光眼 (包括原发性开角型青光眼<sup>[12]</sup>、原发性闭角型青光眼以及多种继发性青光眼) 分为 3 个分期<sup>[13]</sup>: 轻度 (早期)、中度 (中期)、重度 (晚期)。在我国, 基于《原发性青光眼诊断和治疗专家共识 (2014 年)》<sup>[14]</sup>, 将青光眼划分为临床前期、先兆期、急性期、缓解期、慢性期。慢性时期则可进一步划分为早期、进展期、晚期、以及最后的绝对期 (失明)。此外, 在国内外临床工作中也常应用基于 Jonas 法改进的青光眼分期标准, 该标准分为 3 期 5 级: 早期: 1 级: 上方或下方盘沿轻度丢失; 中期: 2 级: 上方或下方盘沿明显丢失; 3 级: 上、下方盘沿均明显丢失; 晚期: 4 级: 上、下、鼻或颞侧 3 个象限盘沿明显丢失; 5 级: 4 个象限盘沿均完全丢失。这种形态学分期中的 1 级相当于上述美国青光眼分期诊断中的轻度或早期青光眼, 2、3 级相当于中度或中期青光眼, 4、5 级相当于重度或晚期青光眼<sup>[15]</sup>。

综上所述, 青光眼的主要病理学特征是眼压升高导致的视神经组织受损, 其疾病的状态分期主要是基于病情进展和视力损失程度而划分的, 而虽然青光眼有开角型和闭角型之分, 但在疾病进展分期方面两者差异不大。

## 2 青光眼经济学评价的决策树模型

在卫生技术评价中, 对于疾病发生发展较为迅速、预后比较明确且能够在较短时间内达到终点事件 (例如治愈或死亡) 的情况, 通常采用决策树模型<sup>[16]</sup>技术来对卫生技术的成本和产出进行评价。

青光眼是一种慢性疾病, 患者在一个较长时期内病情逐渐进展, 最终出现失明乃至死亡<sup>[17]</sup>。从这个意义上说, 青光眼相关生技术的评价并不适宜于采用决策树模型。但在青光眼急性期, 治疗后会出现治疗成功或者失败的情况, 如果决策视野主要关注这种短期结果, 则也可构建决策树模型开展技术评价工作。

通过文献检索发现, 国内外研究中采用决策树模型者并不鲜见。其模型构建主要是基于对短期治疗的成功与否来进行的, 即将青光眼急性期的治疗成功或失败作为终点事件。有些研究<sup>[18]</sup>中把青光眼治疗结果区分为治疗成功和失败, 构建简单的决策树模型, 而在另一些研究中 (主要是针对药品的评价) 则增加考虑了治疗后药物不良反应情况, 将治疗后的情况区分为有不良反应和无不良反应, 然后各自转归为治疗成功和失败。上述 2 种决策树模型框架见图 1 和图 2。

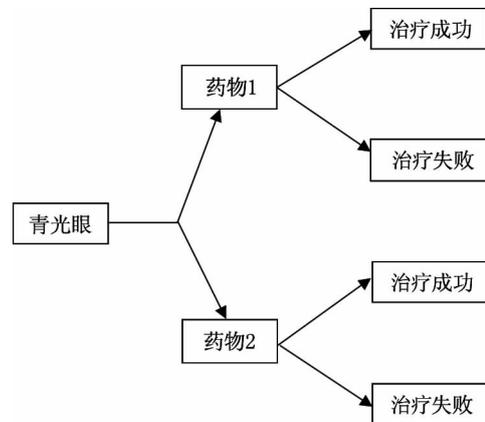


图1 治疗无不良反应的青光眼决策树模型

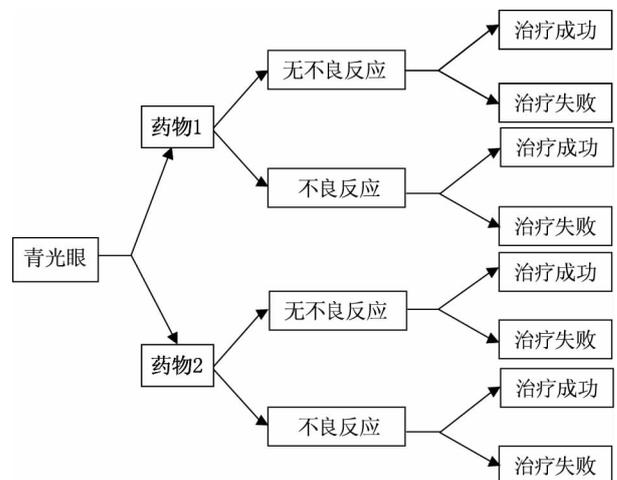


图2 治疗后存在不良反应的青光眼决策树模型

在上述决策树模型中，输入不同青光眼卫生技术使用后的事件发生概率、卫生成本、终点事件的效用（例如成功为 1、失败为 0，或其他效用评分体系），就可以对青光眼卫生技术的期望成本和期望效用进行计算，进而对其经济性进行比较和评价。基于决策树模型的青光眼卫生技术评价方法可参看如下案例。

该案例是他氟前列腺素和拉坦前列腺素治疗原发性开角型青光眼的成本效果分析。研究从社会角度出发，根据 3 期临床试验路径构建决策树模型，其架构同图 2，即出现不良反应后换药：他氟前列腺素发生不良反应后换用拉坦前列腺素，拉坦前列腺素发生不良反应则换用他氟前列腺素。成本计量范围为随访成本加上药物治疗成本，健康产出指标为眼压降低率  $\geq 25\%$  患者人数占全部患者人数百分比，实施成本效果分析以比较哪种药物更具有经济性。最后，该研究指明其缺点是研究时限较短（1 个月），在未来的研究中可建立马尔科夫模型以探讨长期成本效果<sup>[19]</sup>。

### 3 马尔科夫模型

在卫生技术评价中，对于病情迁延反复、需要经过较长时间才能达到疾病终点事件的疾病，通常是采用马尔科夫模型来对疾病治疗的投入和产出进行评价。

青光眼是慢性疾病，在疾病急性期后，大部分患者会进展到慢性期，病情逐渐进展并最终发展为失明和死亡等终点事件，所以青光眼卫生技术评价比较适宜于采用马尔科夫模型。马尔科夫模型的原理，是将疾病划分为若干互斥的疾病状态，通过探讨患者在这些疾病状态中的迁移过程，来模拟疾病的发生发展进程。因此，构建青光眼马尔科夫模型，关键在于对青光眼疾病状态进行恰当划分和对迁移方向进行合理定义。

通过文献检索发现，国内外青光眼技术评价研究中采用马尔科夫模型是比较多的<sup>[20-21]</sup>。模型构建的基本思路是将青光眼疾病进程划分为 3 类状态：疾病、失明和死亡。其中，后 2 种状态的划分基本相同：失明状态划分为单眼失明和双眼失明，死亡状态则是单一的最终状态。不同模型的区别主要体现在疾病进程的划分，包括了 3、4、6 甚至更多状态的划分情况。

将疾病进程划分为 3 阶段的马尔科夫模型<sup>[13,22]</sup>

中总共有 6 个状态：轻度、中度、重度、单眼失明、双眼失明、死亡。轻度青光眼定义为青光眼性损伤，在标准自动视野检查中视野损失的平均偏差为  $-6$  dB 或更小；中度青光眼定义为青光眼性损伤，标准自动视野检查的视野损失平均偏差为  $-6 \sim -12$  dB；严重青光眼定义为视野测试的平均偏差为  $-12$  dB 或更差。单侧失明被定义为由于 1 只眼中的青光眼而导致的最佳矫正视力  $< 20/200$ ；双侧失明被定义为由青光眼引起的双眼中最佳矫正视力  $< 20/200$ 。上述分期标准主要基于 Hodapp-Parrish-Anderson (H-P-A)<sup>[23]</sup> 分级方法（1993）中 Humphrey 视野的总体损害程度以及缺损点距注视点的距离。如图 3。

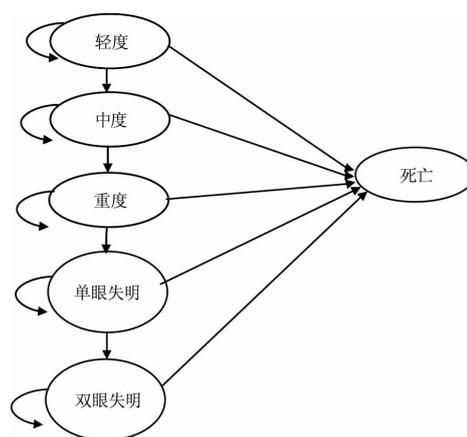


图 3 6 状态马尔科夫模型

将疾病进程划分为 4 阶段的马尔科夫模型<sup>[24-26]</sup> 总共有 7 个状态：1 期、2 期、3 期、4 期、单眼失明、双眼失明、死亡，见图 3。与 3 阶段 6 状态相比，其区别主要是对 3 阶段模型中的重度状态又进行细分，增加了 4 期状态。该模型中 3 期和 4 期的定义如下：3 期青光眼定义为青光眼性损伤，标准自动视野检查的视野损失平均偏差为  $-12 \sim -20$  dB；4 期青光眼定义为青光眼性损伤，标准自动视野检查的视野损失平均偏差为  $-20$  dB 或更差。

类似的，还有将疾病进程划分为 6 阶段的模型<sup>[27]</sup> 总共有 9 个状态：0 期、1 期、2 期、3 期、4 期、5 期、单眼失明、双眼失明、死亡，见图 4。其青光眼分期标准主要采用 Mills 青光眼分期系统<sup>[28]</sup>。6 阶段模型的架构主要是在 4 阶段模型的基础上增加了正常视野 0 期和更严重状况的 5 期。

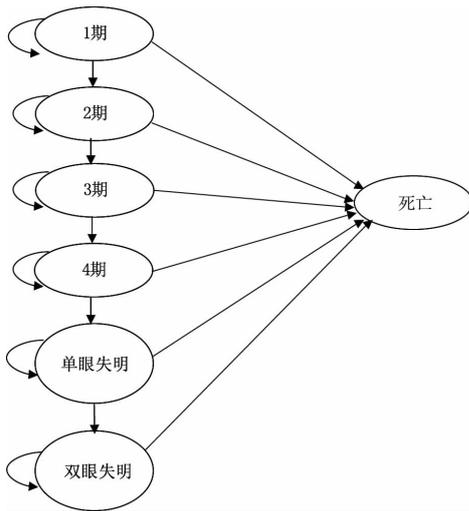


图4 7状态马尔科夫模型

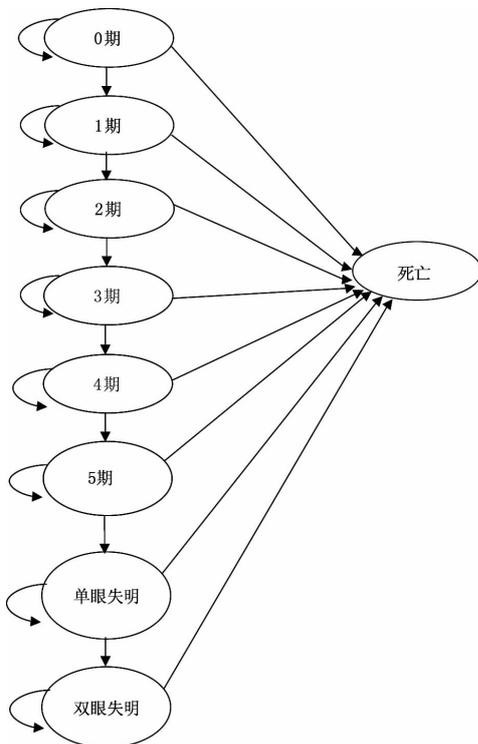


图5 9状态马尔科夫模型

在其他研究文献中还有分期更细的青光眼评价模型, 不过其研究中注重视野检查的结果, 而对青光眼损害和进展的其他因素和状态考虑较少, 并且分期过细也对相关数据提出了过高的要求, 因此过于细分的模型通常不用于经济学评价工作。

青光眼马尔科夫模型中, 究竟应该将疾病进展划分为几个状态, 从文献中看尚无定论。从卫生经济学研究角度看, 较少的状态划分在科研工作中会比较经济, 但具体选择还是应该基于研究需要, 以

合理反映疾病进程为准绳, 这方面的规范化工作应该在我国尽快开展。

基于建立完成的马尔科夫模型, 输入不同卫生技术治疗青光眼后的状态转移概率、不同状态下的卫生成本和健康效用, 就可以对不同卫生技术治疗青光眼后的期望成本和期望效用进行计算, 从而可以对其经济性进行比较和评价<sup>[29]</sup>。基于马尔科夫模型的青光眼卫生技术评价方法可参看如下案例。

该案例是在哥伦比亚开展的开角型青光眼小梁微型旁路支架的成本效益分析。其模型架构基于Mills等<sup>[28]</sup>的研究, 将青光眼进展分为6阶段, 加上单侧失明、双侧失明和死亡, 其马尔科夫模型中共有9个状态。模型中基于状态转移概率, 估算治疗方案的长期成本和健康结果, 从社会角度出发比较了小梁微型旁路支架、激光小梁成形术和药物治疗的卫生经济性<sup>[27]</sup>。

综上所述, 青光眼卫生技术的经济学评价中, 对于疾病急性期的研究可采用决策树模型, 而对长期、全面的疾病转归研究则可采用马尔科夫模型。其中, 决策树模型可分为仅考虑治疗成功与否的简单模型和增加治疗不良反应状态的模型, 马尔科夫模型中基于对疾病进程的划分详细程度不同, 则可以有不同的模型架构设计。

上述的归纳, 是对现有国内外文献中青光眼卫生经济学评价模型架构的总结。青光眼疾病的发生发展是复杂的, 评价模型则是对疾病进程的模拟和简化。模型构建需要在两方面求得协调: 既能正确反映病情进展, 又能简化架构从而使数据收集和计算分析具有可行性。众所周知, 卫生经济学评价是复杂的科研工作, 其数据要求高、研究过程和结果的不确定性强。如果不能对评价模型有明确的规范, 研究中就容易产生偏差, 甚至存在结果操纵的风险。因此, 需要临床专家、药学专家、卫生经济学专家、乃至数学建模专家等多领域专业人员的共同努力, 基于我国青光眼的疾病特征和临床治疗路径, 对评价模型进行恰当规范, 从而为提高我国青光眼卫生经济学评价的研究质量提供有益的指引。

#### 【参考文献】

- [1] 张玮. 青光眼研究进展及展望[D]. 济南: 山东大学, 2007.
- [2] 胡春阳, 韩晟, 邢冬乐, 等. 他氟前列腺素和拉坦前列素治疗原发性开角型青光临床前临床试验研究综述[J]. 中国药物经济学,

- 2013(3):9-13.
- [3] Quigley H A, Broman A T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020[J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(3): 262-267.
- [4] Tham Y C, Li X, Wong T Y, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2081-2090.
- [5] 葛坚. 临床青光眼[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [6] Wong W B, Patel V D, Kowalski J W, et al. An adherence based cost-consequence model comparing bimatoprost 0.01% to bimatoprost 0.03% [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(9): 1191-1200.
- [7] Koleva D, De Compagri P, Virgili G, et al. A critical review of the full economic evaluations of pharmacological treatments for glaucoma[J]. *J Med Econ*, 2008, 11(4): 719-741.
- [8] 任霞, 贺经, 冯延琴. 原发性开角型青光眼治疗进展[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(3): 458-461.
- [9] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [10] 余敏斌, 李劲嵘. 青光眼药物治疗的新概念[J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42(3): 283-288.
- [11] 汪俊, 崔巍. 我国原发性青光眼流行病学研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12(4): 667-670.
- [12] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼专业委员会. 我国青光眼临床诊断和治疗描述性术语专家建议(2018年)[J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(3): 164-166.
- [13] Stein J D, Kim D D, Peck W W, et al. Cost-effectiveness of medications compared with laser trabeculoplasty in patients with newly diagnosed open-angle glaucoma[J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(4): 497-505.
- [14] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(5): 382-383.
- [15] 李建军, 徐亮. 青光眼损害程度分期诊断的意义[J]. *眼科*, 2014, 23(1): 6-8.
- [16] Kymes S M, Lambert D L, Lee P P, et al. The development of a decision analytic model of changes in mean deviation in people with glaucoma[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(7): 1367-1374.
- [17] Philippe Nordmann J, Lafuma A, Berdeaux G. Modelling the lifetime economic consequences of glaucoma in France[J]. *J Med Econ*, 2009, 12(1): 9-16.
- [18] 赵亮, 林其敏, 韩晟, 等. 他氟前列素等前列腺素类药物用于青光眼治疗的药物经济学分析[J]. *中国医疗保险*, 2016(2): 56-59.
- [19] 胡春阳, 韩晟, 陈路佳, 等. 他氟前列素与拉坦前列素治疗原发性开角型青光眼的成本效果分析[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(23): 2831-2836.
- [20] Christensen T L, Poulsen P B, Holmstrom S, et al. A Markov modelled pharmacoeconomic analysis of bimatoprost 0.03% in the treatment of glaucoma as an alternative to filtration surgery in Italy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(11): 1837-1844.
- [21] Berdahl J P, Khatana A K, Katz L J, et al. Cost-comparison of two trabecular micro-bypass stents versus selective laser trabeculoplasty or medications only for intraocular pressure control for patients with open-angle glaucoma[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(7): 760-766.
- [22] Choi J A, Song L D, Choi S, et al. The cost-effectiveness of medication, laser trabeculoplasty, and trabeculectomy for treatment of open-angle glaucoma in South Korea [J]. *Medicine*, 2019, 98(2): e14026.
- [23] Patel V, Ahmed I, Podbielski D, et al. Cost-effectiveness analysis of standalone trabecular micro-bypass stents in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma in Canada [J]. *J Med Econ*, 2019, 22(4): 390-401.
- [24] Yoshikawa K, Santo K, Hizaki H, et al. Effect of quantitative intraocular pressure reduction on visual field defect progression in normal tension glaucoma under medical therapy applying Markov model[J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 1617-1624.
- [25] Nordmann J P, Lafuma A, Deschaseaux C, et al. Clinical outcomes of glaucoma treatments over a patient lifetime: a Markov model[J]. *J Glaucoma*, 2005, 14(6): 463-469.
- [26] Kymes S. Clinical outcomes of glaucoma treatment over a patient lifetime: a Markov model (letter) [J]. *J Glaucoma*, 2006, 15(5): 471-472.
- [27] Ordóñez J E, Ordóñez A, Osorio U M. Cost-effectiveness analysis of iStent trabecular micro-bypass stent for patients with open-angle glaucoma in Colombia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(2): 329-340.
- [28] Mills R P, Budenz D L, Lee P P, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(1): 24-30.
- [29] Wong W, Doan Q V, Halperin M, et al. Projected long-term clinical, economic, falls and driving loss outcomes of brimonidine vs. timolol in a US population of normal-tension glaucoma patients [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2015, 56(7): 2130.

( 本文编辑: 杨昕)