

临床实践指南更新的方法与思考

苏珊^{1,2}, 何娜^{1,2}, 翟所迪^{1*}

1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

【摘要】 临床实践指南是基于系统评价证据, 平衡不同干预措施的利弊后形成的旨在为患者提供最佳保健服务的推荐意见。及时有效地更新指南可以保证其推荐意见的质量和时效性。本文主要对西班牙国家卫生系统的指南手册以及英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)手册进行了归纳分析, 对指南更新的周期、关键步骤等进行综述, 同时分析了国内外指南更新现状, 提出对未来指南更新发展的思考。

【关键词】 临床实践指南; 指南更新; 指南制定; 循证医学

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)06-0026-05

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2020. 06. 004

Methodology and thinking of updating clinical practice guidelines

SU Shan^{1,2}, HE Na^{1,2}, ZHAI Suo-di^{1*}

1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

近年来, 许多国家均存在着医疗卫生服务状况不能令人满意、医疗费用急剧增长等问题, 临床实践指南是改进医疗卫生服务、改善患者结局和确保医疗资源有效利用的途径之一^[1]。根据美国医学研究所(Institute of Medicine, IOM)的最新定义, 临床实践指南是基于系统评价证据, 平衡不同干预措施的利弊后形成的旨在为患者提供最佳保健服务的推荐意见^[2]。为了保证指南的可信度, IOM同时提出了对于指南的6条标准, 其中之一即为当新的重要证据出现时, 需要重新审查指南并适当修改推荐意见^[2]。指南更新是指通过收集并评估指南发布后新的证据, 对指南推荐意见的内容和推荐强度进行审查, 在必要时对其进行修订的过程^[3]。

Laura等^[4]对4部指南的113条推荐意见的有效性进行审查后发现, 约1/5的推荐意见将在3年后失效。Shekelle等^[5]对17部临床指南的有效时间调查显示, 约50%的指南将在5.8年后过时。因此, 指南制定机构应该有计划地对指南进行定期地监测和及

时地更新, 确保并提高指南推荐意见的时效性和质量。

Vernooij等^[6]通过系统检索、筛选纳入了35部包含指南更新方法学的手册, 大部分手册以描述指南制定的方法为主, 而对更新提及的篇幅较短。Becker等^[7]对指南更新方法学手册及文章进行系统综述, 共纳入47部手册及7篇文章, 其中大部分的手册及文章仅关注如何评估指南更新的必要性, 但对更新指南的其他流程描述较少。其中西班牙国家卫生系统的指南手册(以下简称西班牙手册)^[3]是目前唯一一部专门针对指南更新的方法学手册; 此外, 英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)手册(以下简称NICE手册)提出了判断指南更新类型的方法, 指出若有重要证据出现可在指南预先计划的更新日期前进行部分更新, 并对指南更新过程提供了具体的方法学指导^[1]。以上两部方法学手册与其他手册相比, 较为全面且具体地阐述了指南更新方法学。

*通信作者: 翟所迪, zhaisuodi@163.com

本文主要基于对西班牙手册以及NICE手册的阅读与总结,综合参考其他方法学手册,对指南更新的关键步骤与方法进行综述,为指南更新提供方法学的支持与参考。同时分析国内外指南更新现状,提出对未来指南更新发展的思考。

1 临床指南更新的周期

不同指南方法学手册中推荐的临床指南更新周期不尽相同。Vernooij等^[6]检索到的35部手册中,14部推荐指南应在2~3年进行更新,8部推荐4~5年,3部推荐少于1年。其中NICE手册和西班牙手册均推荐更新周期为3年^[1,3]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)指南制定手册中推荐指南需注明复核日期,以说明推荐意见在多长时间有效期内,但有效期的长短没有绝对的标准,应取决于指南相关临床领域的证据更新情况^[8]。

2 临床指南更新的方法

指南更新相较于指南制定主要不同在于:在开始更新前需要评估更新的必要性并确定更新类型,在更新版本中需要标注指南更改的部分,以便与上一版本

区分^[9]。在指南更新的过程中,证据的筛选、综合和质量评价,以及推荐意见的共识、指南外审等步骤和方法均可参照指南制定^[1,3],其更新流程图见图1。以下将主要介绍指南更新与制定的不同。

2.1 指南项目组的筹建

指南更新也需要组建指南项目组,包括指南指导委员会、指南专家组、指南制定工作组和指南外审组。由于原有成员参与了指南制定,较了解上版指南,上述4个小组的成员可以与指南制定时相同^[1],也可以根据指南更新的范围和目的选择更合适的人员^[3]。调整时需注意,指南专家组成员应由有可能使用该指南的个人构成,应是多学科的,并整体上考虑性别、地区等因素^[8]。

2.2 评估指南更新的必要性与更新的类型

在指南开始更新前,指南制定工作组需要通过检索新的证据、咨询指南专家组、收集使用人群和目标人群意见和外部环境分析4个途径收集指南发布后与之相关的变化与发展,汇总分析形成证据表,交由指南专家组以及指南指导委员会评估指南更新的必要性,并确定指南更新的类型^[1]。

2.2.1 检索新的证据 新的证据是证据表中的重要组成部分,主要为指南发布后与推荐意见相关的新的

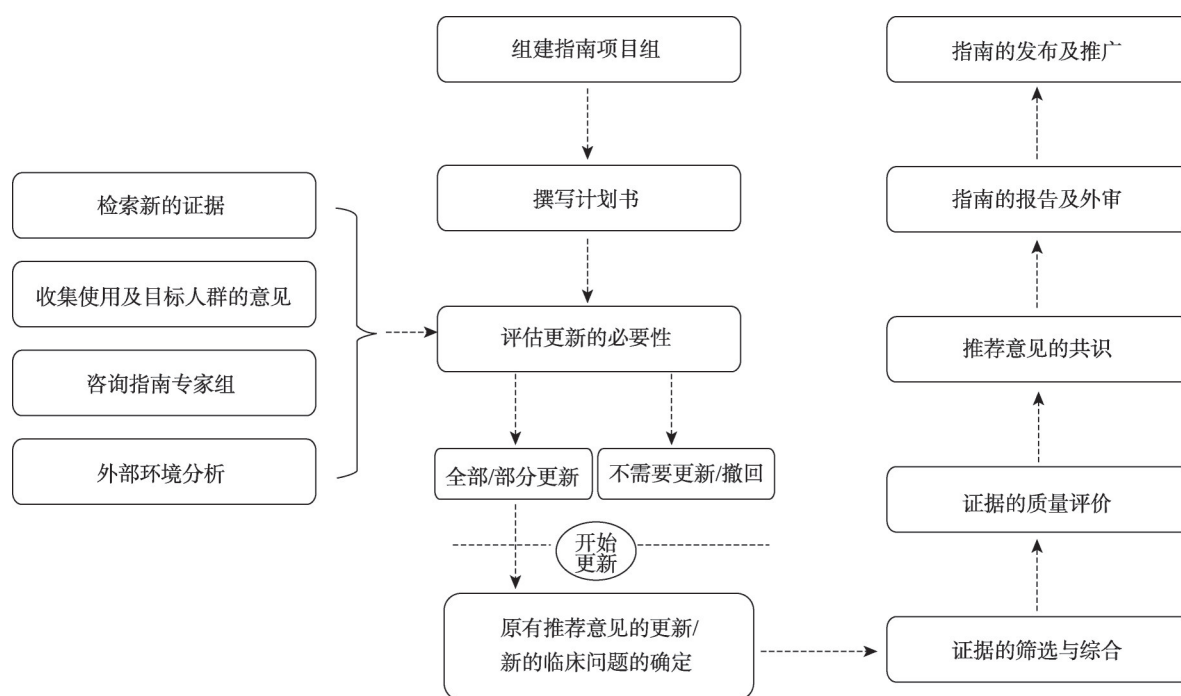


图1 指南更新流程图

研究。通过检索数据库和收集监管机构的警示信息获取。

检索数据库时检索策略可对上版指南的策略进行必要的调整,调整时需要注意指南发布后,数据库的检索词和过滤器是否有改动^[3];检索时间应从上版指南检索时间截至当前^[5]。检索的方法分为全面检索(exhaustive search)和有限检索(limited search)。全面检索指对证据进行系统、全面地检索。有限检索旨在通过限制检索范围,快速找出可能改变现有指南的研究^[5]。该方法由Shekelle等^[10]在2001年提出,其基本假设为:较重要的、方法学健全的、临床相关的、有争议的研究将在高影响力期刊的述评、综述及社论中被提及。因此在检索文献时,可将研究类型限制为述评、综述、社论以及指南,并可以限制期刊为《内科学年鉴》《英国医学杂志》《美国医学会杂志》《柳叶刀》《新英格兰医学杂志》及与该专业领域最相关的杂志;也有改进后的有限检索方法建议限制期刊为《医学索引节略本》(Abridged Index Medicus, AIM)里的期刊以及其他相关的杂志,并增加指南为检索的研究类型之一^[11]。检索的数据库至少应包含PubMed和Cochrane Library,并可以增加与指南涉及的专业领域相关的数据库。2名研究者通过阅读题目和摘要筛选与指南主题相关的文章后阅读全文,当文章中提到与指南推荐意见有关的观点时,通过查看该观点的参考文献,找到支持该观点的原始研究^[10-11]。Gerald等^[11]分别用2种方法评估了美国预防服务工作组(US Preventive Services Task Force, USPSTF)制定的《临床预防服务指南》中6个临床主题更新的必要性,并对结果做了比较:从有效性角度来说,有限检索比全面检索检索出的证据少,但并未遗漏关键性证据;此外,有限检索耗费的时间更短。尽管如此,目前验证有限检索能够替代全面检索的文章仍较少,未来仍需更充分的研究去评估其适用性。全面检索相较于有限检索的优点在于检索出的证据更完整、全面,缺点是花费的时间较长,工作量大于有限检索。因此当推荐意见确认需要更新时,已经进行了全面检索的问题可直接更新系统评价,但只进行了有限检索的问题,在更新系统评价时,仍需重新进行全面检索。全面检索适用于新的证据较

多,预估将进行全部或大部分更新的指南;而有限检索适合推荐意见较多,但只有个别推荐意见出现颠覆性研究、更新范围较小的指南。

与指南推荐意见相关的监管机构的警示信息,如指南所推荐治疗方案、药物的不良反应等信息也应该被收集。这些警示信息可能改变指南推荐的干预措施的利弊平衡或使其移出指南。不同领域的指南需要关注的监管机构可能不同,关键在于当发现重要警示信息后及时更新^[3]。

2.2.2 咨询专家意见 指南制定团队和其他该领域专家的意见都应该作为评估指南更新需考虑的因素之一。专家可以提供新的理念、新的技术、指南制定时尚未有的新证据等信息^[3]。咨询可以采用邮件、电话、面对面等形式,咨询内容通常包括以下3个问题:①是否了解本指南内容相关领域的新证据或研究进展;②最新的证据或研究进展是否能够改变或推翻原有的推荐意见;③是否有新的问题应该被纳入^[5]。

2.2.3 收集使用及目标人群的意见 推荐意见的描述不清楚、不完整或临床依从性差,都会影响指南实施的效果。所以指南使用人群(如医师、药师、护士)的意见和目标人群(患者)的价值观和偏好同样是评估更新的重要指标。为及时地收集反馈,指南制定机构可以建立收集意见的网上平台,也可以提供收集意见的邮箱地址,供使用人群及目标人群更方便地提出意见与建议^[3]。

2.2.4 外部环境分析 指南应用领域的医学和社会环境也应该被作为评估更新必要性的考虑因素之一。经济的发展、技术的进步以及专家团队、公众对医疗问题的态度的转变都可能使指南需要更新,甚至有时会使得指南的推荐意见失效^[3]。

指南制定工作组将综合以上4个方面的变化与发展,形成指南更新决策证据表,交由指南专家组及指南指导委员会评估更新的必要性。在审查指南推荐意见的时效性时主要从以下几个角度进行评估:①是否出现了新的干预措施(诊断或治疗);②新的证据是否显著影响了干预的利弊平衡;③推荐意见的推荐强度是否需要发生更改;④是否有证据表明临床实践已达到最优,不再需要该指南^[3,12]。根据

评估结果,指南更新可以分为全部更新、部分更新、不需要更新及撤回4种类型^[1]。若最终决定为不需要更新,则本次收集的证据及评估结果将留存,供下次更新时使用。

2.3 更新指南的报告

指南更新的报告需同时遵循国际实践指南报告标准(Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)7大领域的22个条目^[13]以及指南更新报告清单(Checklist for the Reporting of Updated Guidelines, CheckUp)的16个具体的条目^[9]。与指南制定不同的是,更新版本需要报告更新指南的缘由,描述并解释指南更新版本较之前版本范围、目的的变化,标明每条推荐意见是否发生修改,并标注删除的推荐意见。规范的报告使临床指南的更新版本得以与以前的版本区分开,方便阅读与使用^[9]。此外,更新版指南也需要标明出版日期、证据审查日期和指南下次更新的时间^[2]。

3 指南更新现状与思考

尽管定期监测和及时、有效的更新是保证临床指南时效性和质量的关键,但现实中指南更新的重要性却常常被忽视。一项研究调查了来自美国、加拿大、澳大利亚、新西兰和9个欧洲国家的18个有影响力的指南制定组织的指南更新情况。所有的组织提及他们会不定期地更新指南,但是一半的组织没有正规的指南更新程序^[14]。Alonso-Coello等^[15]在对39个指南制定机构进行了问卷调查后发现,47.2%的机构没有评估指南是否过时的规范流程,63.9%的机构没有评估指南更新类型的规范方法,72.2%的机构认为其更新过程未达到高标准。中国指南更新的状况较国际相比更不容乐观,据陈耀龙等^[16]对380部中国临床实践指南的更新情况的调查发现,仅有38部指南进行过更新,其中13部超过5年才进行更新,平均更新周期为5.1年,更新周期最长为10年。

此外,指南报告同样也存在不规范、条目缺失的问题。Vernooij等^[17]按照CheckUp对2015年更新的60部指南的报告规范评价显示,仅16部指南清楚地标注了推荐意见是否发生修改,以及是否有推荐意见被

删除。半数以上的指南并未说明修改的部分及其证据合成、外审、推广、实施的方法以及未来更新的计划。

综上,从指南更新的方法学角度,已有的指南方法学手册对于更新方法学的描述较少、完整度及详细程度低、系统性差^[6,8]。从指南更新的实践角度,现有指南存在更新比例低、更新周期长和更新的方法与步骤不规范等问题^[15-16]。为了解决以上的问题,建议指南制定机构可以从以下这几个方面入手:①在指南发布时制定严格、清晰的更新计划,并根据具体情况制定适宜的更新周期;②定期检索证据或开展持续的监测,评估指南的有效性;③严格按照方法学手册的步骤及指南预定的计划更新指南,并按照RIGHT及CheckUp清单报告更新后的指南。

考虑到许多机构是由于受到经费限制而无法进行规范、及时的更新,所以利用机器学习等新的技术来节约时间、人力成本,也是指南制定机构可以采取的措施^[12]。既往研究显示可利用支持向量机算法,帮助指南制定工作组分类证据,并在识别到重要的、可触发更新的证据时,发出警示。已证实该系统可确定70%以上最重要的研究,并保持较低的总体警示率^[18]。当然,指南更新不能只依赖于技术的发展,因为技术的发展常常耗时较长。制定机构可以通过利用已有的技术,如建立公开的指南发布与意见反馈平台,供使用人群和目标人群填写对指南的意见与建议,节约收集反馈的时间与人力并保证反馈的及时性。无论是采用机器学习还是网络反馈平台,都是将以往被动、定期地审查指南的过程,变为主动、持续监测证据的过程,进而确保指南能够及时、有效地更新,这也是未来指南更新发展的方向。

指南的及时更新仍然是临床实践指南发展面临的一大挑战。现在已有许多国际机构在制作并完善更新方法学手册,国内相关机构也可以参照国际机构,制定符合我国国情的更新方法,引导我国指南制定机构应用规范的方法更新指南,改善指南的质量和时效性。

【参考文献】

- [1] National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual[M]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.

- [2] Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust[M]. Washington: The National Academies Press, 2011.
- [3] Working Group on CPG Updates. Updating Clinical Practice Guidelines in the Spanish National Health System: Methodology Handbook [M]. Madrid: National Plan for the National Health System of the Spanish Ministry for Health and Social Policy; Aragon Health Sciences Institute (I+CS), 2009.
- [4] Laura M G, Andrea J S, Elvira G A, et al. The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis[J]. CMAJ, 2014, 186(16): 1211-1219.
- [5] Shekelle P G, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated[J]. JAMA, 2001, 286(12): 1461-1467.
- [6] Vernooij R W, Sanabria A J, Solà I, et al. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks[J]. Implement Sci, 2014, 9(1): 3-3.
- [7] Becker M, Neugebauer E A, Eikermann M. Partial updating of clinical practice guidelines often makes more sense than full updating: a systematic review on methods and the development of an updating procedure[J]. J Clin Epidemiol, 2014, 67(1): 33-45.
- [8] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. Geneva:WHO, 2014.
- [9] Vernooij R W, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting Items for Updated Clinical Guidelines: Checklist for the Reporting of Updated Guidelines (CheckUp) [J]. PLoS Med, 2017, 14(1): e1002207.
- [10] Shekelle P G, Motala A, Johnsen B, et al. Assessment of a method to detect signals for updating systematic reviews[J], Syst Rev, 2014, 3(1): 13.
- [11] Gerald G, West S L, Lohr K N, et al. Assessing the need to update prevention guidelines: a comparison of two methods[J]. Int J Qual Health Care, 2004, 16(5): 399-406.
- [12] Shekelle P G, Eccles M P, Grimshaw J M, et al. When should clinical guidelines be updated? [J]. BMJ, 2001, 323(7305): 155-157.
- [13] Chen Y, Yang K, Marusic A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: the RIGHT statement[J]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2017, 127(2): 3-10.
- [14] Burgers J S, Grol R, Klazinga N S, et al. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs[J]. Int J Qual Health Care, 2003, 15(1): 31-45.
- [15] Alonso-Coello P, García L M, Carrasco J M, et al. The updating of clinical practice guidelines: insights from an international survey[J]. Implement Sci, 2011, 6(1): 107-109.
- [16] 陈耀龙, 王小琴, 吴琼芳, 等. 中国临床实践指南更新情况调查[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(2): 178-183.
- [17] Vernooij R W, García L M, Florez I D, et al. Updated clinical guidelines experience major reporting limitations [J]. Implement Sci, 2017, 12(1): 120.
- [18] Cohen A M, Ambert K, McDonagh M. Studying the potential impact of automated document classification on scheduling a systematic review update [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2012, 12(1): 33.

收稿日期:2019-08-30 本文编辑:杨昕