

浅议临床实践指南计划书的撰写

张艳宏, 廖星, 谢雁鸣*, 王永炎

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东直门内南小街 16 号, 100700)

摘要 临床实践指南是通过系统回顾, 评估可供治疗选择的受益与风险, 目的是提高患者维护健康手段的质量, 减少变异性, 控制健康保健的成本。目前临床实践指南的研制方法已经比较规范, 但在具体操作过程中仍需注意一些细节问题。针对于此, 围绕临床实践指南制订的首要步骤, 即撰写计划书这一环节, 以中医药单用/联合抗生素治疗感染性疾病临床实践指南计划书撰写为例, 分析探讨中医临床实践指南计划书的条目内容, 为后续的指南制订奠定基础。

关键词 临床实践指南; 计划书; 感染性疾病

临床实践活动应该在具备有效性和安全性的研究结果的指导下进行, 因此需要对临床证据进行收集、判断和表达。临床实践指南 (clinical practice guidelines, CPG) 是基于研究证据推荐临床实践活动的一种表达方式, 其内容和形式影响着在临床实践活动中的可接受性和可操作化程度。制订临床实践指南有重要的现实意义, 而撰写临床实践指南计划书是其中首要和关键的步骤。一份内容详实、具有可操作性的计划书, 指导着指南制订的整个过程, 也决定了指南制订的质量。计划书是概括临床实践指南如何制订的计划或系列步骤、并且涉及到制订方法的文件资料^[1]。本文以既往计划书编写要求为基础, 结合我们团队正在开展的“中医药单独/联合抗生素治疗感染性疾病临床实践指南”研究为例, 探讨和阐述相关计划书的撰写内容和原则。该研究是针对目前抗生素耐药现状, 选择 7 类常见病 (急性咽炎、扁桃体炎、社区获得性肺炎、小儿上呼吸道感染、盆腔炎性疾病、下泌尿系感染、脓毒症), 探索中医药在单用或联合抗生素治疗方面的优势, 形成 7 类疾病的临床实践指南。在项目组的整体部署下, 全国多家临床单位和科研机构参与研究, 研究的第一阶段就是起草临床实践指南计划书。项目组根据目前公认的 2014 年《WHO 指南制订手册》的相关内容改编的 17 个条目^[2], 结合这一研究实例, 对 17 个条目逐条分析, 为撰

写一份具有可行性的计划书提供参考。

1 条目分析

1.1 指南制订的背景与环境

临床实践指南制订的背景与环境要与制订目的相呼应, 有必要介绍指南核心目标, 如疾病或干预措施的定义及符合国际公认标准的中英文规范名称, 同时参考国际标准或行业标准, 写明中医的具体病名。除了相关流行病学资料以外, 还应该考虑中医证型的分布规律和特点、核心病机及衍变规律。也有必要描述一下目前中、西医相关领域的临床现状及存在的问题, 例如, 对于我们正在制订的指南, 重点描述了中医药在感染性疾病治疗方面的潜在优势。言简意赅, 主题明确, 侧重要点, 使审核者能在最短的时间内获得最大信息量。

1.2 制订指南的意义和重要性

通过互联网可以快速免费获取很多最新的临床实践指南, 那么为什么不采用现有的诸多指南, 而是要重新制订一部指南? 这就是本节需要描述的核心内容。重点阐述现有指南的实施情况, 尤其在现有条件下存在哪些问题, 在特定情境下研制一部本土化指南的意义, 分析现有指南能否体现中医学特色和优势。本指南所涉及到的 7 类感染性疾病, 虽然有大量文献报道中西医结合疗效明显优于单一的抗生素疗效, 但尚无规范的临床指南或专家共识, 亦缺乏系统的循证评价研究, 所以本指南的制订既要符合西医疾病诊断、分型、分期、分症用药的临床思维模式, 又需兼顾中医辨证论治原则, 且要突

基金项目: 中国中医科学院基本科研业务费 (ZZ10-018-02; Z0465)

* 通讯作者: datamining5288@163.com

出现现实意义和应用价值。

1.3 使用指南的人群

明确指出所制订指南的使用人群,帮助阅读者很快地确定该指南是否与其相关。本指南目标用户主要是执业医师,药师、护师、管理者也可参考。

1.4 推荐意见影响的人群

通常是与本指南内容相对应的受用患者或公众。我们所制订的 7 类感染性疾病的临床实践指南,受用人群是患有上述相关感染性疾病的患者,同时也要按照不同疾病特点描述受用人群的年龄、疾病特点或证候诊断等。

1.5 与所制订的指南相关的指南

查阅并列出现当前国际、国家、地区等不同层面的相关指南,按照患者、干预措施、对照、结局进行类比^[4],在了解各指南概况的基础上,指出所制订的指南是对相关指南的采纳、情境化、改编^[5],还是重新制订。1) 采纳:对相关指南完全接受,在原来规定的相同条件下使用,不需要做任何改动。如果当前已经存在一部有严格证据基础的临床实践指南,那么就不必要重新制订指南,只需要本土化。2) 情境化:即本土化,指相关指南可以接受,但个别问题需要在实际操作过程中加以考虑和解决。3) 改编:根据实际情况对相关指南的推荐意见进行调整。如高收入国家针对某种特定疾病推荐的特定药物,在其他国家可能考虑到成本负担等因素会酌情修改,用其他药物替代,即为改编。4) 重新制订:现有的相关指南都达不到本指南制订的目的,那么就需要重新制订新的指南。我们所涉及的 7 类疾病,关于中医药在治疗方面与抗生素的替代或协同等,是需要重新制订的指南。

1.6 确定指南的目的和目标

实际上就是定义指南的范围,帮助指南项目组确定最合理的制订策略,阐明需要解决的临床问题。苏格兰校际指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)指出:应完整和详细描述指南的目的,包括期望获得的具体有关健康方面的利益,不要仅仅使用“改善卫生保健质量”或“降低成本”这类词语^[6]。本指南制订的目的是:“为解决目前相应感染性疾病领域中‘滥用抗生素’问题提供一种切实可行的方法,有利于减少或替代抗生素的使用,或增强抗生素疗效,或减少耐药等副作用,或增强和巩固治疗效果,缩短病程,减少后遗症的发生”。具体目标与 7 类感染性疾病的主要结局指标相关。如对于盆腔炎性的指南,其具体目标就是“达到替代抗生素或减少抗

生素使用的疗程和剂量,缓解下腹痛、发热等主要症状,改善腹部体征和盆腔体征的治疗效果”。

1.7 指南项目组的设立

指南项目组成员无论在专业领域还是在研究背景方面都要广泛。1) 指导委员会:决定制订指南后即成立,由业界知名专家组成,在相关研究或方法学领域做出突出贡献,能够合理组织和促进指南的制订。2) 共识专家组:尽可能广泛地包括专业领域内的所有专家,建议共识专家组成员应是学会、协会的常委以上专家。3) 指南撰写组:由首席专家及成员组成。瑞士国际卫生中心(Swiss Centre for International Health, SCIH)在关于健康系统指南研制手册中建议“指南撰写组应包括健康领域专家、指南研制专家、方法学领域专家、受用人群代表和潜在使用者代表”^[7]。本指南撰写组首席专家均由指导委员会指派,全部是中华中医药学会、中国中西医结合学会的主任委员,能够在专业领域内发挥引领带头作用。参与撰写指南的其他成员由首席专家确定,包括中医执业医师(专科医师和全科医师)、护理专业人员、患者或其照顾者、系统综述专家、卫生经济学专家、信息学家、项目秘书^[8]。

1.8 指南项目的管理

英国卫生质量标准署(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)提出“指南项目的管理工作是国家层面合作中心的职责,就召开会议而言,其核心职责就是设定会议日期,计划议程,分发文件,保存会议记录,确保所有项目组成员有一份正在起草的指南副本”^[9]。具体到项目组内部,各方的责任与角色需明确。1) 指导委员会:监督指南制订的全过程。2) 共识专家组:行使同行评议,对指南制订提出意见和建议。3) 指南撰写组:是指南文件的执笔者,明确阐述指南范围和内容,并提出推荐意见。

本指南撰写组内部分为疾病专业组和方法学专家组,两组成员互相配合,不但要提供全面客观的证据,也要基于证据形成推荐意见。另外,本指南指导委员会还设立了秘书处,7 位秘书分管 7 类疾病的指南撰写情况,方便各组之间沟通联络,上传下达,组织协调。

1.9 利益冲突和资助来源

“利益冲突”指任何可能或被认为会影响到专家提供建议的客观性和独立性的专家利益^[10]。虽然利益冲突确实是临床实践指南制订过程中值得考虑和重视的问题,但目前相关资料很有限。利益冲突对指南推荐意见的观点会产生影响,有必要进行

分析探索这种潜在的偏倚来源^[8]。指南项目组的成员如果与指南制订有利益冲突或潜在利益冲突,如制药生产企业的药物与指南主题相关,而小组成员中又有该企业的大股东,或该企业的咨询顾问等,则不符合参加到指南制订项目组的条件^[9]。另外,临床实践指南资助来源一般由学会或专业分会发起,不接受独家企业资助。

本指南所有参与成员,以及受邀参加本指南制订过程中相关会议的专家,都必须填写利益冲突声明,并在秘书处备案。本项目资金来源是中国中医科学院基本科研业务费专项资金。

1.10 构建关键问题

关键问题由临床实践指南的制订目的转化而来,通常包括医疗机构、目标人群、干预措施、主要结局、临床疗效和成本-效果、备选的治疗措施及效果、预后情况等。在本指南的制订过程中具体的关键问题是:哪些人群在哪些疾病的哪个阶段或环节采用中医药单独治疗或与抗生素联合治疗,会达到哪种效果。目标人群可以是成人、儿童、急诊患者、长期治疗者等,患者年龄、性别、病情严重程度也要具体描述;干预措施是能够起到补充或替代抗生素治疗的中医药干预措施;对照通常是抗生素标准治疗;结局应该是较为公认的结局指标,同时还要考虑干预措施的危害和风险,对临床经济学的影响等。结局是临床关键问题的重中之重,任何推荐意见的目的都在于达到一个理想的效果或结局^[10]。本指南所涉及到的结局,除有效性以外,还需特别关注缩短疗程、减少抗生素用量、减少复发及不良反应等。指南撰写组要充分检索、对比国际相关的已有指南,为结局指标的确定提供依据。

1.11 系统评价

“证据”是所有类型临床实践指南制订的基础,如果没有证据,就无法支持推荐意见的可信度。证据的来源之一就是文献检索。制订文献检索策略,使用关键词,系统查询重要的文献数据库,制定与证据相关的纳入和排除标准,从而确保检索证据过程透明、全面、可重复。文献检索和采用应从现有指南、系统评价/Meta 分析入手,然后有针对性地去查阅原始文献。对文献的处理原则要结合实际而定。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)提出“对于现有的 Meta 分析要进行合理的解释,也可以通过原始文献自己建立一个 Meta 分析,但这么做并不是必须的,研究者要根据实际情况而定,而不是统计需要,因为专家要决定将不同人群或不同干预措

施进行相同的分析是否有意义”^[11]。Cochrane 协作网产生的强有力的系统综述和 Meta 分析,可在证据评价方面节省很多工作时间。

专家意见也是形成推荐意见的重要依据,专家可以基于现有的研究表达较为广泛的意见。但来源于专家的经验并不总是可靠,如果只依靠专家意见可能会出现选择性的误导或偏倚。当目前的研究存在证据空白或者对现有研究结果存在疑问时,专家意见就可以作为可靠的证据来源。专家意见的收集通常采用定性研究方法,对那些缺少合理研究证据的问题提供较为可信的所谓最佳证据陈述^[12]。

为保证高效率地开展证据收集与评价,本指南从现有指南入手,再到系统评价和 Meta 分析,最后查阅原始文献。每个指南撰写组都开展 3~5 名专家访谈,采访院士、国医大师、名老中医,探讨他们在中医药治疗专科疾病方面,尤其在补充或替代抗生素方面的经验和体会,以帮助构建关键问题,提供证据线索。

1.12 从证据到推荐意见

从证据到推荐意见要采用系统、透明的方法,不但要评价证据的可信度,同时也要明确干预措施的可行性和可接受度。目前国际公认的证据质量分级和推荐强度工具是 GRADE (grading of recommendations assessment, development, and evaluation)^[13]。如 GRADE 系统强推荐,则干预措施可以在大部分情况下采用,而弱推荐则需要额外的考虑,如决策辅助工具等。另外,从指南或共识到临床实际的应用可能会遇到很多问题,包括培训、决策制定、人力资源和基础设施、疾病负担、患者需求等,虽然目前相关研究并不多见,但在证据推荐时也一定要考虑这些影响因素^[14]。值得注意的是,证据等级与推荐意见并非绝对的一一对应。尤其是中医药方面的临床实践指南,虽然文献证据质量可能并不高,但对于那些临床应用广泛、专家共识度高的干预措施,在进行推荐时就要充分考虑专家共识的作用。推荐意见更要关注有效性、安全性、合理性、依从性和中西医如何配合等问题。另外,解释证据、形成推荐意见时需要注意措辞,如果指南的使用者不仅限于中医医生,那么有关中医的证型判断和相关术语要尽可能通俗化,以便于指南使用者能够更好地实践与应用。

1.13 撰写指南文件

指南文件的基本结构包括摘要、简介、方法、推荐意见相关的综述问题和证据,参考资料和附录^[8]。同时也要考虑到指南不同版本的报告格式,

如快速参考指南、网络版等。

1.14 外部评审

指南正式发布之前必须得到利益相关者在内的广泛认可和最终共识。利益相关者包括国家卫生和社会服务组织、全民健康服务组织、资助和促进指南实施的机构、对所研究问题感兴趣的团体代表等。可以采用焦点组或正式共识方法,如德尔菲法、名义团体研讨法、共识会议法等,征求利益相关者的意见和建议,对指南内容和方法学都要进行评价,作出群体决策,进一步完善指南。

1.15 实施与评价

指南的实施推广非常重要,制定实施策略涵盖指南应用于真实世界的所有可能情形,目的是促进指南建议的领会和理解。实施策略的制定应该由首席专家、实施支持顾问、经济分析师及其他利益相关者组成。其次,要评价实施时可能会出现诸如成本、资源等因素。开发指南实施工具,如基线评价工具、临床审计工具、成本计算工具等,这些评价需要复杂的研究设计,要由医生和研究者共同合作来完成^[13]。

1.16 更新

对指南更新进行陈述是非常必要的,如果有联盟或组织提供该指南连续性的可能,那么就要描述一下指南的更新日期和更新计划。如果未来有新的证据出现,对指南更新或纠正潜在错误都是有帮助的。本指南是按照目前国际上发布的指南更新报告规范“Check Up”^[14]进行更新。

1.17 其他

制订指南是耗时耗力的过程,要对各阶段的经费支出进行合理预算,并且计划进展时间表,有条不紊地推动指南的制订。

与开展一项高质量的临床试验一样,制订临床实践指南也要在国际指南注册平台进行注册,让公众和业内同行了解这份准备启动的工作,避免出现重复和资源浪费。本研究在专家指导组最终审核后,统一在国际指南注册平台(<http://www.guidelines-registry.cn/>)上进行注册。

2 讨论

撰写计划书是研制一个有效力的临床实践指南的可靠保障,计划书的每个阶段和任务都可能受到各种偏倚的影响,对计划书各个环节要尽可能全面地预先考虑,有助于指南研制的顺利开展。另外,临床实践指南制订时还有一些容易忽略或遗漏的问题。

1) 伦理:指南产生以后,要应用于较为复杂

的健康保健系统,必然会涉及到伦理、经济、法律等方面^[17],对伦理问题的关注有助于指南更有效地加以应用和实施,但将伦理问题纳入到指南制订过程也面临着挑战,比如方法学问题、概念上的局限性等。2) 预测试:指南最终发布之前,要将指南草稿分发给潜在使用者,检验指南的可操作性、清晰性和接受度。应该征求并采纳患者及其他利益相关者的意见和建议,对指南进行相应调整。指南制订至少需要1年的时间,如果再进行预测试,制订时间还会延长。指南更新的时间一般是2~3年,所以预测试这个环节有时候在制订指南时还没有执行^[18]。但指南发布之前进行预测试能够促进指南的顺利实施^[12],所以如何更有效率地进行指南草稿的预测试是值得进一步研究的问题。3) 经济学评价:主要采用成本-效果分析,对指南的经济学进行评价。经济学评价证据的使用可以增强指南的应用能力,保证在有限的医疗资源情况下获得最大程度的健康效应。新西兰指南小组(New Zealand Guidelines Group, NZGG)建议设计一个成本收益表,对推荐意见所涉及的成本和获益逐条列出,作为经济学评价的首要步骤^[19]。但目前指南制订过程中,经济学评价受重视的程度有限^[20],即使看似合理地应用了经济学评价证据,也很难与指南制订的意愿保持一致,最终经济学评价证据的应用也会不完整^[21]。

有学者对加拿大过去12年的临床实践指南研制、实施和评价进行了分析,发现虽然指南研制过程在某些领域得到改进,但仍需要不断地监督研制质量。与此同时,研究也发现,指南的推广执行能力却在下降,只有指南的推荐意见被广泛认可并执行时,指南对患者健康结局的潜在好处才会被指南使用者和受用者意识到^[22],所以撰写合格的计划书是为更好地制订临床实践指南奠定基础,指南在临床实践中的应用又反过来检验计划书的合理性。指南的制订是循环往复、不断改进的过程,计划书也应在既往基础上与时俱进。

参考文献

- [1] 李慧,陈耀龙,王琪,等. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法:计划与注册[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 903-906.
- [2] 孙皓,时景璞. 循证医学中 PICO 模型的扩展及其在定性研究中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(5): 505-508.
- [3] DIZON JM, MACHINGAIDZE S, GRIMMER K. To adopt, to adapt, or to contextualise? The big question in

- clinical practice guideline development [J]. BMC Res Notes, 2016, 9(1): 442.
- [4] 邓可刚. 国外制定循证临床实践指南的进展 [J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(4): 335-339.
- [5] SHABNAM ANSARI, ARASH RASHIDIAD. BOSCH-CAPBLANCH X (2011) Handbook for Supporting the Development of Health System Guidance [M]. Basel: Swiss Centre for International Health, 2011.
- [6] 赵光杰, 王小钦. 如何循证制定临床指南 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(11): 919-921.
- [7] ANSARI S, RASHIDIAN A. Guidelines for guidelines: are they up to the task? A comparative assessment of clinical practice guideline development handbooks [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49864. doi: 10.1371/journal.pone.0049864.
- [8] World Health Organization. WHO handbook for guideline development. 2nd edition [M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [9] NORRIS SL, HOLMER HK, OGDEN LA, et al. Conflict of interest in clinical practice guideline development: a systematic review [J]. PLoS One, 2011, 6(10): e25153. doi: 10.1371/journal.pone.0025153.
- [10] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 关于临床实践指南制定的规范 [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 881-887.
- [11] LYMAN G. ASCO (2011) American Society of Clinical Oncology Guideline Procedures Manual [M]. London: American Society of Clinical Oncology, 2011.
- [12] SONG F, PAREKH S, HOOPER L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases [J]. Health Technol Assess, 2010, 14(8): 1-493. doi: 10.3310/hta.14080.
- [13] GUYATT GH, OXMAN AD, VISTGE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [14] HILLIER S, GRIMMER-SOMERS K, MERLIN T, et al. FORM: an Australian method for formulating grading recommendations in evidence-based clinical guidelines [J]. BMC Med Res Methodol, 2011, 11: 23. doi: 10.1186/1471-2288-11-23.
- [15] ANSARI S, RASHIDIAN A. Guidelines for Guidelines: Are They Up to the Task? A Comparative Assessment of Clinical Practice Guideline Development Handbooks [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49864. doi: 10.1371/journal.pone.0049864.
- [16] VERNOOIJ RW, ALONSO-COELLO P, BROUWERS M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (Check-Up) [J]. PLoS Med, 2017, 14(1): e1002207. doi: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [17] ANSARI S, RASHIDIAN A. Guidelines for guidelines: are they up to the task? A comparative assessment of clinical practice guideline development handbooks. PLoS One, 2012, 7(11): e49864. doi: 10.1371/journal.pone.0049864.
- [18] National institute for health and care excellence. The guideline manual [E/OI]. (2014-10-01) [2017-07-01]. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/types-of-guideline>.
- [19] New Zealand Guidelines Group (NZGG). Management of early breast cancer [M]. Wellington: Ministry of Health, 2009: 59-76.
- [20] ANSARI S, RASHIDIAN A. Guidelines for guidelines: are they up to the task? A comparative assessment of clinical practice guideline development handbooks [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49864. doi: 10.1371/journal.pone.0049864.
- [21] WAILOO A, ROBERTS J, BRAZIER J, et al. Efficiency, equity, and NICE clinical guidelines [J]. BMJ, 2004, 328(7439): 536-537.
- [22] KRYWORUCHKO J, STACEY D, BAI N, et al. Twelve years of clinical practice guideline development, dissemination and evaluation in Canada (1994 to 2005) [J]. Implement Sci, 2009, 4: 49. doi: 10.1186/1748-5908-4-49.

Clinical Practice Guidelines Prospectus Writing Methods

ZHANG Yanhong, LIAO Xing, XIE Yanming, WANG Yongyan

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700)

ABSTRACT Clinical practice guidelines (CPG) are designed to improve the quality of measure for maintaining patients' health, reduce variability and control the cost of health care by systematically reviewing the evidence and evaluating the benefits and risks of treatment options. Currently, the formulation of CPG has been standardized. But in the specific operation process, some details still need to be paid attention to. Aiming at this, the first step of making CPG is writing prospectus. Taking writing CPG prospectus of treatment of infectious diseases with Chinese medicine alone or combined with antibiotic as example, the authors analyze and explore the items content of Chinese medicine CPG prospectus to lay the foundation for making guidelines.

Keywords clinical practice guidelines; prospectus; infectious disease

(收稿日期: 2017-07-15; 修回日期: 2017-08-20)

编辑: 黄健