

国际骨关节炎指南制定方法学研究现状及思考

邢丹 王斌 林剑浩

【摘要】 目前国际上多个学术团体对骨关节炎的诊断与治疗发布了多部临床实践指南,通过规范化的诊疗过程,更加有效、合理、经济的治疗骨关节炎。但是指南制定方法学的差异可在一定程度上影响指南向临床应用的转化及指南在临床决策者中的普及。本文对多个骨关节炎指南的方法学特征进行评述,阐释了评价指南质量的方法及常用工具。最后,基于国际指南制定过程中普遍使用的方法学,指出了我国现行几部骨关节炎指南的局限性,探讨不同骨关节炎指南的创建原理与方法学特征,以期提高我国骨关节炎指南的制定质量,为更好地向临床转化提供方向。

【关键词】 骨关节炎; 指南; 方法学

Progress in methodological characteristics of clinical practice guideline for osteoarthritis Xing Dan, Wang Bin, Lin Jianhao. Department of Joint Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Lin Jianhao, Email: linjianhao@pkuph.edu.cn

【Abstract】 At present, several clinical practice guidelines for the treatment of osteoarthritis have been developed by institutes or societies. The ultimate purpose of developing clinical practice guidelines is to formulate the process in the treatment of osteoarthritis effectively. However, the methodologies used in developing clinical practice guidelines may place an influence on the transformation and application of that in treating osteoarthritis. The present study summarized the methodological features of individual clinical practice guideline and presented the tools for quality evaluation of clinical practice guideline. The limitations of current osteoarthritis guidelines of China are also indicated. The review article might help relevant institutions improve the quality in developing guide and clinical transformation.

【Key words】 Osteoarthritis; Guideline; Methodology

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 作为一种慢性退行性骨关节病,主要临床表现为疼痛与功能受限。近年来,有证据表明 OA 不仅影响患者的生活质量,还会增加并发症的发生率、死亡率及经济负担^[1-3]。随着人口老龄化程度的加剧,到 2020 年 OA 将成为世界上第四大致残性疾病^[4]。我国大规模膝关节 OA 的流行病学研究结果显示症状性膝关节 OA 的患病率为 8.1%^[5],高于西方国家,而且农村地区的患病率高于城市地区^[6],人群的全因死亡率也相应增加^[1]。基于现有的临床证据和大数据结果,有必要采取积极合理的医疗手段干预 OA 的发病与疾病进程,缓解疼痛症状、提高患者生活质量、降低对于 OA 的卫生投入与经济负担。

近年来,美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR)、国际骨关节炎学会 (Osteoarthritis Research Society International, OARSI)、美国骨科医师学会 (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)、英国国家卫生保健研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、欧洲抗风湿病联盟 (European League against Rheumatism, EULAR) 等学术机构先后发表了 OA 的诊疗指南,通过规范化的诊疗过程,更加有效、合理、经济地治疗 OA。不同临床指南针对同一条目可能存在证据等级或推荐强度方面的差异,在一定程度上影响了指南向临床应用的转化及指南在临床决策者中的普及。欧洲的一项调查结果显示,虽然 79% 的临床医师了解 OA 指南,但仅 54% 的医师遵循指南的建议实施治疗^[7]。所以,有必要从制定指南的方法学层面深刻认识不同指南的创建原理与方法学特征,更好地为临床转化提供方向。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.06.002

作者单位: 100044 北京大学人民医院骨关节科

通信作者: 林剑浩, Email: linjianhao@pkuph.edu.cn

一、国际骨关节炎诊疗指南方法学概述

1.OARSI 指南^[8]:对既往的指南使用指南研究与评价工具(Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, AGREE)^[9]进行系统评价。在得出初步条目后,对各条目的证据等级、效应量等进行估计,使用 Delphi 方法^[10]进行 6 个回合的评价与商议,最终确定每一条建议的证据等级及推荐强度。

2.NICE 指南^[11]:基于推荐意见评估分级工具(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)证据分级^[12]及计算临床效应量形成推荐意见,由多学科专家组成的研究小组商议后确定。

3.AAOS 指南^[13]:与 2008 年第一版 AAOS 临床实践指南相比,第二版指南重新评估了所遵循的证据,使用最佳证据合成来进行循证医学分析。将证据等级分为高质量、中等质量、低质量、不清楚及专家共识。对所有符合纳入标准的原始研究均进行了评价,只有最高循证医学等级的原始研究才能纳入 Meta 分析,根据循证医学证据等级及专家建议做出强烈推荐或不推荐等。

4.ACR 指南^[14]:基于系统评价的循证医学证据及专家共识进行指南的制定。首先由多学科专家组成的研究小组产生初步建议条目,然后由专业循证医学小组进行系统评价,最后根据系统评价结果做出 GRADE 证据分级^[12]。根据证据等级及效应量的差异形成推荐强度,将推荐强度分为强烈推荐、有条件的推荐及有条件的不推荐。但在指南的制定过程中未将患者纳入进行评价回馈。

5.MOVE 指南^[15]:由英国风湿病学会制定的骨关节炎运动指南。基于系统评价的循证医学证据、多学科专家建议及 Delphi 方法制定的 OA 运动疗法指南。由 20 名来自多个学科的 OA 专家组成研究小组,提出初步建议条目,通过多轮 Delphi 方法^[10]确定最终待评价条目。通过系统评价的方法对最终纳入的 10 条建议进行评价与证据分级,根据证据等级确定 4 个等级的推荐强度。

6.EULAR 指南^[16-18]:分为髋关节、膝关节、手关节 OA 三部分。该指南首先通过 Delphi 方法进行 5 轮投票,然后根据确定的条目进行系统评价,确定原始研究的证据等级形成 5 个等级的推荐强度。

7.其他指南:美国康复学会骨科学组(Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association, APTA-OS)指南^[19]。首先由研究小组进行系统评价与 Meta 分析,确定建议条目,

然后对纳入的原始研究进行证据分级,最后根据 Guyatt 等^[20]的方法进行推荐强度分级,并将传统的 4 级推荐强度改为 6 级。Dutch 指南由荷兰理疗学会制定,研究小组检索文献对纳入的研究进行质量评价,使用 Evidence Based Recommendation Development 工具对证据进行分级,根据证据等级进行推荐强度的分级(A~D 级)^[21]。Ottawa 指南^[22]由研究小组按照既定的纳入和排除标准检索文献并进行分析,将现有证据分为 2 级,根据证据等级做出推荐强度分级,共分为 7 级。SOFMER 指南^[23]将系统评价、临床调查及专家共识相结合,确立推荐意见。将推荐强度分为 A、B、C、D 及专家建议 5 级。美国临床药理学学会(American College of Clinical Pharmacy, ACCP)制定的指南,仅给出专家意见,并未给出基于临床证据的推荐强度^[24]。由亚洲慢性疼痛医学咨询委员会(Asian Chronic Pain Medical Advisory Board, ACPMAB)制定的 ACPMAB 指南是由亚洲国家提出的唯一一部 OA 指南,也是通过专家讨论给出意见或形成专家共识,并未形成基于循证医学证据的推荐强度^[25]。

通过对国际上大部分 OA 指南的介绍,我们发现指南的制定者采用了各种统计学方法来形成最终推荐条目,包括标准化均数差、加权均数差、临床最小重要改善及专家共识等;在形成推荐意见方面,不同指南也采用了不同的方法包括 GRADE、Delphi 及其他改良的方法学。由此可见,在指南制定方面目前尚无统一且可被广泛接受的方法学。

二、指南评价的相关问题

现有的 OA 指南较多,在方法学及制定质量方面存在差异。目前已有的方法学评价工具可以对现有指南的质量进行评价,比较经典的是 AGREE II 评价工具^[26],其中文版《临床指南研究与评估系统 2》业已出版。其主要从 7 个方面对临床指南进行评价(详见 www.agreetrust.org),包括范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性和独立性,每个方面包括若干评价条目^[26]。目前,已有学者使用 AGREE II 评价工具对现有指南中部分条目的方法学进行再评价,结果显示推荐强度的不一致导致指南很难应用于临床^[27]。所以,目前尚缺少统一、标准化的用于指南制定的方法学工具。

OA 指南未能广泛应用于临床,主要原因是指南的设计过于文本化,尚无易于理解和应用的诊疗方案推广至临床或社区。2014 年,欧洲骨质疏松和骨关节炎临床与经济小组基于现有的 OA 诊疗指南

提出了 4 步法的 OA 治疗的具体推荐意见,包括背景治疗(如减重和运动治疗)、前期药物治疗(如非甾体抗炎药)、后期药物治疗(如阿片类药物)及疾病末期治疗(如手术)^[28]。2016 年,该组织对 OA 治疗的具体推荐意见进行了再评价,拟通过对现有临床数据的评价获得简易可行的治疗方案^[29]。

美国慢性骨关节炎管理小组评价了 16 种 OA 指南,结果显示指南的传播与应用阻碍较大,指南应用的局限性远远超过了指南质量本身局限性,下一步工作的重点是推动指南的广泛传播^[30]。2016 年 OARS 邀请了国际 OA 领域的 15 名临床专家(本文通信作者作为中国代表)和 2 名有膝关节症状的 OA 患者共同参与,对现有指南进行了系统评价并整合推荐条目,提出了一种用户友好型的 OA 治疗路径,促进指南的临床转化^[31]。目前,AGREE II 的评价结果提示,现有指南的最大不足是缺少对其自身应用性的评价。因此,我们认为未来 OA 指南的研究方向除了方法学标准化以外,更重要的是加快指南的临床转化和应用。

三、我国在 OA 诊疗指南制定方面的现状

目前,我国制定的各学科专家共识数量较多,而真正的临床实践指南数量明显偏少。有研究结果显示,我国心血管领域指南与专家共识的比例为 14:186,明显低于欧美国家^[32]。我国目前临床指南比例较低的最主要原因可能在于缺少原始临床数据。因此,如何高效准确地收集数据、开展高质量的临床研究是下一步临床科研工作的重点。

中华医学会骨科学分会于 2007 年发表了《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》^[33],该指南的制定主要基于专家共识,尚缺乏循证医学证据支持。2010 年,中华医学会风湿病学分会发布了《骨关节炎诊断及治疗指南》^[34],较 2007 版指南在 OA 治疗方面更详细,但该指南的建立仍缺少最新的方法学理论支持。2015 年,我国中医领域专家制定了一部 OA 诊疗指南,仍缺乏严谨、客观的方法学理论支持^[35]。由此可见,我国现有的三部 OA 诊疗指南均通过专家共识的方式制定,缺乏循证医学证据,体现了我国在 OA 指南制定质量方面的不足。

四、展望

近年来,有学者围绕如何将临床指南推广至临床应用,进行了深入的分析与评价。同时,对临床指南应用推广过程中的可行性与不利因素进行了分析。我们认为,未来在 OA 指南方面的研究除了不断收集最新临床证据更新指南以外,更重要的是如

何推动指南在不同临床实践机构及卫生决策机构广泛应用。另一方面,指南的制定需要更高等级的循证医学证据,需要设计严谨的高质量随机临床对照试验及制定针对循证方法学的再评价方法。

我国尚缺乏一部基于循证方法学且适合我国国情的 OA 诊疗指南。为提高我国骨关节炎指南的制定质量,我们提出 10 条建议:(1)严格遵守制定指南的指南;(2)加强临床医师及循证人员的方法学培训;(3)加强循证医学思维的传播和普及;(4)增加指南制定过程的透明度;(5)提高国内原始临床研究质量;(6)推荐意见清晰明确;(7)重视利益冲突声明;(8)加强指南的传播和实施;(9)加强指南的报告规范和更新机制;(10)建立公益基金会,减少商业利益干扰。一项合格的指南应该具有真实性、重要性、独立性、可靠性、时效性、可读性和实用性。仅仅通过循证医学证据和临床指南尚不足以做出合理的临床决策。在临床研究和实践中,医师的个人偏好及临床价值观、患者的意见必须与最佳医学证据平衡,保证临床指南达到最佳决策水平。

参 考 文 献

- [1] Liu Q, Niu J, Huang J, et al. Knee osteoarthritis and all-cause mortality: the Wuchuan Osteoarthritis Study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7): 1154-1157. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.021.
- [2] King D, Xu Y, Liu Q, et al. Osteoarthritis and all-cause mortality in worldwide populations: grading the evidence from a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24393. DOI: 10.1038/srep24393.
- [3] Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2197-2223. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
- [4] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions [J]. *Bull World Health Organ*, 2003, 81(9): 646-656.
- [5] Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in China: Results From the China Health and Retirement Longitudinal Study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653. DOI: 10.1002/art.39465.
- [6] Kang X, Franssen M, Zhang Y, et al. The high prevalence of knee osteoarthritis in a rural Chinese population: the Wuchuan osteoarthritis study [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(5): 641-647. DOI: 10.1002/art.24464.
- [7] Denoel L, Mazières B, Payen-Champenois C, et al. First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(1): 70-74. DOI: 10.1136/ard.2003.015263.
- [8] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(2): 137-162. DOI: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
- [9] Kopp I, Lelgemann M. The AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) instrument [J]. *Z Arztl Fortbild*

- Qualitatssich, 2005,99(8):497-498, 469-470.
- [10] Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research[J]. *BMJ*, 1995,311(7001):376-380.
- [11] Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2008,336(7642):502-503. DOI: 10.1136/bmj.39490.608009.AD.
- [12] Davoli M, Amato L, Clark N, et al. The role of Cochrane reviews in informing international guidelines: a case study of using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system to develop World Health Organization guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence[J]. *Addiction*, 2015,110(6):891-898. DOI: 10.1111/add.12788.
- [13] Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013,95(20):1885-1886.
- [14] Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012,64(4):465-474.
- [15] Roddy E, Zhang W, Doherty M, et al. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee--the MOVE consensus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005,44(1):67-73. DOI: 10.1093/rheumatology/keh399.
- [16] Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007,66(1):34-45. DOI: 10.1136/ard.2005.044354.
- [17] Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005,64(5):669-681. DOI: 10.1136/ard.2004.028886.
- [18] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003,62(12):1145-1155.
- [19] Cibulka MT, White DM, Woehrl J, et al. Hip pain and mobility deficits--hip osteoarthritis: clinical practice guidelines linked to the international classification of functioning, disability, and health from the orthopaedic section of the American Physical Therapy Association [J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2009,39(4):A1-25. DOI: 10.2519/jospt.2009.0301.
- [20] Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group [J]. *JAMA*, 1995,274(22):1800-1804.
- [21] Peter WF, Jansen MJ, Hurkmans EJ, et al. Physiotherapy in hip and knee osteoarthritis: development of a practice guideline concerning initial assessment, treatment and evaluation [J]. *Acta Reumatol Port*, 2011,36(3):268-281.
- [22] Loew L, Brosseau L, Wells GA, et al. Ottawa panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic walking programs in the management of osteoarthritis [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012,93(7):1269-1285. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.01.024.
- [23] Mazières B, Thevenon A, Coudeyre E, et al. Adherence to, and results of, physical therapy programs in patients with hip or knee osteoarthritis. Development of French clinical practice guidelines [J]. *Joint Bone Spine*, 2008,75(5):589-596. DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.02.016.
- [24] Herndon CM, Hutchison RW, Berdine HJ, et al. Management of chronic nonmalignant pain with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Joint opinion statement of the Ambulatory Care, Cardiology, and Pain and Palliative Care Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy [J]. *Pharmacotherapy*, 2008,28(6):788-805. DOI: 10.1592/phco.28.6.788.
- [25] Pongparadee C, Penserga E, Lee DJ, et al. Current considerations for the management of musculoskeletal pain in Asian countries: a special focus on cyclooxygenase-2 inhibitors and non-steroid anti-inflammation drugs [J]. *Int J Rheum Dis*, 2012,15(4):341-347. DOI:10.1111/j.1756-185X.2012.01769.x.
- [26] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care [J]. *Prev Med*, 2010,51(5):421-424. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.08.005.
- [27] Altman RD, Schemitsch E, Bedi A. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015,45(2):132-139. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.013.
- [28] Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014,44(3):253-263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
- [29] Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016,45(4 Suppl):S3-S11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
- [30] Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014,43(6):701-712. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012.
- [31] Meneses SR, Goode AP, Nelson AE, et al. Clinical algorithms to aid osteoarthritis guideline dissemination [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016,24(9):1487-1499. DOI: 10.1016/j.joca.2016.04.004.
- [32] Jiang L, Krumholz HM, Li X, et al. Achieving best outcomes for patients with cardiovascular disease in China by enhancing the quality of medical care and establishing a learning health-care system [J]. *Lancet*, 2015,386(10002):1493-1505. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00343-8.
- [33] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版) [J]. *中华骨科杂志*, 2007,27(10):793-796. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2352.2007.10.016.
- [34] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010,14(6):416-419. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.06.024.
- [35] Chen WH, Liu XX, Tong PJ, et al. Diagnosis and management of knee osteoarthritis: Chinese medicine expert consensus (2015) [J]. *Chin J Integr Med*, 2016,22(2):150-153. DOI: 10.1007/s11655-015-2432-7.

(收稿日期:2016-10-13)

(本文编辑:温悦萌)