

美国 AHRQ《评估患者结局的 注册登记指南(第2版)》解读

杨薇, 谢雁鸣*

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

【摘要】 注册登记研究(registry study, RS)可反应真实世界医疗状况且适用范围广,在医学研究领域中的应用越来越多,中医药研究领域也逐渐开展了多项大规模 RS。RS 属于观察性研究,与随机对照试验互相补充,尤其在低概率事件的研究中处于重要的地位。全球 RS 研究各具特点,质量参差不齐,为提高研究质量,美国卫生保健研究与质量管理署(agency for healthcare research and quality, AHRQ)于2010年发布了《评价患者结局注册登记指南(第2版)》(简称《指南(2)》),从 RS 的设计、实施到评估各个环节均做出了明确的定义及说明,并用38个研究范例将研究中可能遇到的问题进行了重点阐释,为 RS 的规范研究提供了可靠保障。“中药注射剂上市后安全性监测注册登记研究”是近年来在全国范围内开展的大型、多中心、高水平中医药安全性评价的 RS,是《指南(2)》在中医药研究中应用的典型范例,全文结合该研究设计要点对《指南(2)》进行重点解读,为 RS 更好的在中国应用提供参考。

【关键词】 用户指南;注册登记研究;指南解读;实效研究;真实世界

2007年,美国卫生保健研究与质量管理署(agency for healthcare research and quality, AHRQ)发布了用于设计、实施和评估注册登记研究(registry study, RS)的《评估患者转归的登记:用户指南》(user's guide to registries evaluating patient outcomes: summary)^[1]。2010年《评价患者结局注册登记指南(第2版)》^[2](以下简称“《指南(2)》”)正式发布。2012年11月,上海科技出版社正式出版其中文版^[3]。《指南(2)》的发布是 RS 领域中的重要步骤,对 RS 的规范化研究起到了指导作用。

《指南(2)》共分3大部分14个章节,详细介绍了 RS 的设计、实施与评估过程中的重点与难点问题。在第1版基础上增加了“在产品安全评价中应用登记”、“什么时候应停止登记”、“登记与电子健康档案数据接口”、“链接登记数据”4项内容,同时结合38个具有代表性的 RS 研究实例,从多方面阐述了 RS 研究过程中可能遇到的问题。“中药注射剂上市后安全性监测注册登记研究”^[4]是近年来中医药研究领域高水平、大规模 RS,结合该研究对《指南(2)》中 RS 的定义、

目的、设计、操作及评估中的重点问题予以解读。

1 RS 的创建

1.1 RS 简介

1.1.1 定义 《指南(2)》中, AHRQ 对 RS 的定义为“注册登记是一个有序的系统,该系统使用观察性研究的方法收集统一的数据(临床的或其他)来评估由某种疾病、状况或暴露的人群的特定结果,该系统服务于一个或多个预定的科学、临床或政策的目的”。定义中出现的“暴露”一词是流行病学概念,指接受某种诊疗措施或接触某些致病因子。在 RS 中,根据研究目的的不同,暴露包括使用药物、医疗器械、疾病与病情、治疗方案及过程、医疗卫生服务等,因此可将 RS 分为医疗产品(包括药品及医疗器械等)登记、健康服务登记、疾病或健康状况登记,也可以根据研究目的结合以上分类,作为综合性注册登记研究出现。换言之,RS 是对处于以上一种或多种暴露因素中的人群进行评价。在 RS 的定义中,要点内容包含以下几方面:研究类型为观察性研究;数据收集由研究目的决定;收集的数据内容统一;数据收集方式一致;数据收集内容为来源于患者临床实际的数据;采取主动收集数据的方式。

1.1.2 目的 在开展任何研究前最重要的工作是明确研究目的。研究目的直接关系到研究方案的设计以及各个环节操作,因此在进行研究前要对所需解决的问题有系统清晰的认识。《指南(2)》中所关注的目的为:描述疾病的自然史;确定临床实际效益或成本效益;评估医疗产品、医疗服务的安全性或风险;评价或改善医疗质量;开展公共卫生监测;开展疾病监测。RS 不仅可以作为安全性评估手段,还能够为

【收稿日期】 2013-05-22

【基金项目】 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030);国家自然科学基金项目(81202776);中国中医科学院客座研究员联合创新研究项目(ZZ070817)

【通信作者】 * 谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: datamining5288@163.com

【作者简介】 杨薇,博士研究生,研究方向为中医临床评价方法学研究, Tel: 13693376265, E-mail: ywonline@163.com

临床实践、患者转归以及比较效益等方面提供真实世界的结果。在研究设计中,RS 可以仅有 1 种研究目的或同时具有多种目的,以最急需解决的问题作为主要目的,其他作为次要目的,并以主要研究目的设置结局评价指标,研究要紧紧围绕主要研究目的开展。

“中药注射剂安全性监测注册登记研究”研究目的为获得中药注射剂不良反应发生率,明确不良反应发生的类型、表现形式及影响因素,属安全性评估。《指南(2)》指出,当 RS 被用作医疗产品安全性评估时,可将其作为产品上市后安全性监测及主动风险评估的重要工具,也可将其作为不良事件自发呈报系统的有力补充。医疗产品上市后的安全性研究主要可分为主动监测与被动监测 2 种,当 RS 用于对药品或医疗器械的安全性研究时即属于主动监测范畴^[5],可弥补被动监测漏报、瞒报、迟报、误报、谎报以及报告质量不高等问题^[6]。

1.1.3 与常见研究设计类型的关系 RS 属观察性研究,充分了解 RS 与其他研究设计类型的关系有利于更好的应用,以下简要阐述 RS 与队列研究、随机对照研究的异同点。

队列研究(cohort study):队列研究是将一群研究对象按是否暴露于某因素分成暴露组与非暴露组,随访适当长的时间,比较 2 组之间所研究疾病或结局发生率的差异,以研究这个(些)暴露因素与疾病或结局之间的关系^[7]。RS 在研究形式上与队列研究相类似,均属于观察性研究,均是出于某种研究目的对具有相同特征的人群的观察,一般需对研究对象进行随访,不同点是 RS 多为前瞻性研究,而队列研究可分为前瞻性队列研究与回顾性队列研究;在研究范围与关注点方面,队列研究所关注的范围较小,每一个队列只关注一种暴露因素,且在同一时期内要采用同一收集数据的方法,RS 比队列研究更灵活,基于一项研究可以为多种目的采集数据,且可以集合多种数据采集方式,如可链接数据库作为数据来源,还能够根据额外的研究需求对 RS 进行调整。

随机对照试验(randomized controlled trail,RCT):RCT 是验证临床疗效的金标准,但其也有局限性,如当所研究对象为罕见事件(如药物不良反应,罕见疾病),或不符合伦理学要求(如怀疑某些医疗产品或医疗手段可能对患者造成损害),RCT 通常难以执行,RS 可能是对此类事件研究的最佳选择,此时 RS 可作为 RCT 强有力的补充。注册登记研究与 RCT 主要异同见表 1。

其他设计类型:RS 可根据研究目的嵌套其他类型的设计,如病例对照研究(case control study)、巢式病例对照研究(nested case control study,NCCS)等,当嵌套其他设计类型时可针对某些研究目的进行深入研究,如嵌套 NCCS 不仅可节约研究成本,还可提高检验效能。“中药注射剂安全性监测注册登记研究”即在 RS 的基础上嵌套了 NCCS,除获得中药注射剂不良反应发生率,还对发生过敏反应的机制进行研究。当患者使用中药注射剂发生过敏反应时,即将该患者作

表 1 注册登记研究与随机对照研究的对照

Table 1 Compared registry study with randomized controlled trail

项目	注册登记研究	随机对照研究
研究目的	可有多个	单个
研究类型	观察性研究	干预性研究
对罕见疾病或事件研究	易实现	不易实现
伦理学要求	较低	较高
研究时限	长	短
纳入与排除标准	限制较少	严格限制
研究人群同质性	低	高
对照组	可无	有
样本量	较大	与注册登记研究相比较小
内部效度	较差	较好
外部效度	较好	较差
偏倚	较大	较小
混杂	较多	较少
评价结果	效果	效力

为过敏组,同时以同性别、年龄(± 5 岁)、同季节、同药品批次作为匹配条件,按照 1:4 将未发生过敏反应的患者作为对照组,于 30 min 内立即采集血清样本,建立血清样本库,检测血清样本中免疫球蛋白(IgM,IgG,IgA,IgE)和细胞因子(IL-4,IL-13)等与过敏反应相关指标,明确过敏反应发生机制。

1.2 RS 的策划

RS 通常具有样本量大、数据收集范围广(许多研究为全球性登记)、研究时限长、收集的信息量大等特点而对组织策划要求很高。同其他研究一样,策划 RS 要明确几个关键步骤:明确 RS 的目的;确定 RS 是否是解决研究问题合适的方法;识别利益相关者;评估可行性;建立研究团队;建立管理和监督方案;定义研究范围;确定数据库、患者转归及目标人群;起草研究方案;起草项目计划;预期登记终止后结果。《指南(2)》对 RS 策划过程中所需考虑的问题均给予了详细说明。

此处需重点提出 RS 终点问题,研究设计之初即需要考虑何时终止 RS。许多 RS 开始时就没有设定固定的终点,称为开放式研究(open-ended study),如对罕见终点事件发生率的测量,又如传统监测系统监测事件的频率发生变化时,均可以长期延续下去。但作为一项研究不可能无限期延续,以下几种情况发生时要考虑终止研究:所收集的数据足以回答登记目的问题;评估登记数据不符合预期目标;登记关注的问题过时或发生变化时,如新技术取代老技术,老技术的安全性问题不再重要时;登记的能力不足,如人力或资金的不足不能够维持研究继续进行;登记所有权或管理者发生改变时。因此,在研究设计阶段要设定一个或多个特定的并且可测量的终点目标来判断研究是否应该终止。如果无法设定这种目标时,或者没有达到可测量的目标以及不能在适当

的时间完成目标时,在终止研究时要在报告或出版物中对终止原因进行明确说明,同时还要考虑各种可能导致登记终止的情况及应对措施。

“中药注射剂安全性监测注册登记研究”的研究目的为获得中药注射剂不良反应发生率,但是中药注射剂不良反应发生为小概率事件,缺乏计算样本量的前期数据而难以估算样本量,故参考“三例原则”(rule of threes)^[8]每个中药注射剂品种观察 3 万例,如在完成观察例数时仍未获得不良反应发生率则需继续观察,直到能够达到研究目的为止。

资金支持是 RS 策划过程中的重要因素,资金投入多少由登记的范围、患者的数量、收集数据的精确程度等因素决定,主要来源为政府资金、医疗产品制造商、基金会、医疗保险机构、专业协会、医药行业联合会或多种赞助者。在选择资金来源时要充分衡量利益冲突问题及识别利益相关者,如研究的资金来源于利益冲突方,那么获得的研究结果可能会受到影响而产生偏倚,在最终汇报结果时对资料来源要有明确的说明。

1.3 RS 的设计

了解 RS 所关注研究问题需要达到的精确程度有助于更好的设计,RS 的设计关键点包含:明确阐述研究问题;选择研究设计;将所关注的临床问题转变为可测量的暴露与结局;选择研究病例,包括决定是否需要设置对照组;确定数据来源;确定样本量和随访持续时间;确定抽样方式;充分考虑研究的经费、场地、医生、患者等资源;考虑内部效度和外部效度。RS 的数据可采用于传统的队列研究、病例对照研究和病例-队列研究分析方法,还可采用适应性设计^[9](adaptive design),在长期研究中根据临床实际适当调整方案,使操作更加灵活。

选择登记病例时,根据研究需要,可以是目标人群中全部或几乎所有的对象,也可以是其中的一个样本(由抽样获得的人群,可代表目标人群特征)。以描述性研究为目的的 RS 可不设置对照组,但在分析性研究中,如需要评估不同选择之间是否存在差异,差异大小或各组之间的关联强度时,对照组的设置就很重要了。根据研究目的可设置内部对照、外部对照或历史对照。RS 对照组的选择较临床试验更为复杂,因此需要使用各种设计(如匹配)和分析策略(如分层分析等)来控制已知的混杂。设置对照组可能会造成操作难度、时间、资本等大幅度增加。RS 设计通常限制适当的条件以确保病人在入组后有足够的样本量可以进行亚组分析,在选取样本时可以使用随机抽样、系统抽样或非随机抽样的方法进行抽取。

在设计阶段,RS 的样本量、随访时间和所需的条件由研究目的、所获取数据的期望精确程度及需要验证的假设所决定,根据研究目的,由研究者提供最主要的结局指标(包括效应值及精确度)来进行估算,但以描述为目的的假设或对医疗服务进行质量评价为目的的研究可以根据研究成本、研究

开展的可操作性等因素进行估算。

设计完成时要对此项研究的偏倚进行评价并量化,了解偏倚的产生可能对研究结果的影响,从而对研究结果的可信度进行预测。

1.4 RS 数据采集

1.4.1 数据采集工具的制定 《指南(2)》中提到的数据元素(data elements)是指 RS 收集数据所包含的内容,即数据采集工具所包含的条目。选择数据时遵从“简洁、准确、一致”的原则对每一个条目进行明确的定义。制定采集数据工具时,除需要考虑所采集的数据是否能满足 RS 主要结果的分析,在减轻调查对象负担的同时,还要考虑由于收集数据所导致成本增加的问题。要分清所采集数据的重要性,与 RS 开展或与研究结果相关性不大的数据一般不应考虑在内。数据采集工具制定流程见图 1。



图 1 注册登记研究数据采集工具制定流程

Fig. 1 Selecting data elements for registry study

1.4.2 数据来源 RS 的数据可根据研究的主要目的与次要目的而分为主要数据(primary data sources)与次要数据(secondary data sources)。主要数据是指与登记目的直接相关的数据,属于主动性收集,主要数据要事先确定,并按照研究计划采取统一的程序与格式收集,具有可追踪性和可分析性;次要数据是指出于登记之外目的收集的数据,如可通过整合已有数据库获得。

在美国,电子信息业发展迅速,健康信息网络覆盖全国,因此多种电子数据库可作为次要数据的来源,包括患者自发呈报数据、临床医师报告数据、病史摘要、电子健康档案、机构或组织性数据库、行政管理数据库、死亡指数、美国人口统计局数据库、已有的登记研究数据库及其他数据库等。在主要数据与次要数据 2 个数据库能够链接的前提下,可以将次要数据进行转换后纳入主要数据的数据库或通过特殊的识别码将 2 个数据库合并,形成完整的数据库进行分析。在中国,健康信息数据网络建设正在建设及完善中,目前中国普遍使用的医院信息管理系统(hospital information system, HIS)数据库、医疗保险数据库、自发呈报系统数据库等均可作为次要数据来源,在进行 RS 设计时可以充分考虑整合并加以利用。

“中药注射剂安全性监测注册登记研究”在设计之初即考虑了整合已有 HIS 数据库作为数据来源。该研究结合填写《注册登记表》及进行网上系统录入、条形码系统、整合 HIS 信息等多种方式采集数据,其中填写《注册登记表》与条

形码系统为主动采集方式,获取主要数据,提取被监测者 HIS 诊疗信息与《注册登记表》信息网上录入数据库进行链接作为次要数据,经整合后形成 RS 数据库。该项设计考虑可以大大减少观察医师的工作量,丰富采集数据的信息量,且更能保证数据的准确性与完整性。

1.5 RS 的伦理学问题

伦理道德因素对登记的科学性、合理性和卫生信息所有权的归属问题均有重要影响,是 RS 策划与实施过程中必须要考虑的重要因素之一。以人为观察对象的调查研究要有科学的目的,在保护研究对象免受伤害的基础上达到利益最大化及风险最小化。开展 RS 时,研究者应该告知参与者的目的和运作过程,并获得参与者的同意。同意的内容主要包含 3 个方面:同意纳入患者信息以建立 RS;同意原始研究目的和登记资料的使用;同意 RS 资料被登记工作者或其他人为了同样或不同目的的后续使用。但是在某些特定情况下,在符合其他伦理学原则基础上,对同意过程可以不必有明确表述。在开展 RS 时,对患者的隐私要有完善的保护计划,避免潜在伤害的威胁,遵守相关伦理学法规要求,增强 RS 项目的管理(包括对操作过程的管理、信息透明度、研究资料及信息所有权等),将研究项目在国际网站注册也是加强管理、增加信息透明度的一个良好手段。“中药注射剂安全性监测注册登记研究”所有在研品种均在美国临床试验网站(www.clinicaltrials.org)注册,为该项 RS 研究提供了良好的伦理学保证。

2 RS 的实施

RS 在实施过程中,重点内容是对参与者的招募、数据收集与质量控制、对数据的分析与诠释。

2.1 参与者招募与维持

根据研究的目的,对参与者招募可在医疗机构(如医院、诊所、药房)、医生及患者 3 个层面展开,是否需要设置纳入与排除标准也由研究目的决定。招募的参与者可分为“自愿”与“非自愿”,影响其参与的因素主要包括 RS 与医疗机构或个人的相关性、意义的重要性、研究的科学性、参与的风险、负担的大小等。招募参与者的难点在于募集过程的困难、失访等,如果募集的患者不能代表目标人群,那么研究结果的真实性就会降低,因此制定完善的招募计划十分必要,为研究参与者提供多种类型的奖励也是促进招募与维持工作的有力手段。

2.2 数据收集与质量保证

RS 属于观察性研究,完善的数据管理计划与质量保证措施将直接影响 RS 的成败。在研究的设计伊始就应该制定详细的计划与说明,并贯穿于研究的始终,各个操作步骤均应有可靠的质量保证措施。数据管理包括数据的收集、清理、存储、监控、审核和报告,一项成功的 RS 应与临床诊疗实践相结合,收集数据要少而精,对研究参与者的干扰达到最小,形成可持续操作的标准化工作流程,制定详细的操作手

册,对研究中可能出现的各种问题设置相应的处理措施。

研究质量保证有 3 个主要方面:数据的质量保证;RS 过程的质量保证;计算机系统的质量保证。《指南(2)》推荐“基于风险的质量保证方法”,该方法关注于误差的来源,可有针对性的制定相应措施,以维持足够的质量要求与资源支出间的平衡。

2.3 RS 数据的分析与诠释

RS 收集数据的效用与适用性依赖于数据分析的质量与使用者对结果的解读能力。分析数据前要仔细考虑研究设计的特点,并对数据质量进行评价与处理,包括所有重要协变量的收集、数据的完整性、缺失数据的处理、验证数据的准确性等。对数据进行分析时,要对混杂与潜在的偏倚加以控制,如采用分层分析和敏感性分析的方法来评估,也可以使用倾向性评分^[10]、多变量风险模型、工具变量^[11]等统计模型来处理混杂因素。对研究时限较长的 RS 可进行期中分析,但是需要计划好分析时点,确定分析时点要考虑的问题是:第一,登记的病例数是否足够,或已发生的事件数量是否足够;第二,事件的发生与使用产品是否具有相关性。

对 RS 数据分析结果的恰当解读可以使结论的应用者了解风险或发生率估算的精确度,评估现行研究所检验的假设、产生新的假设等。对每个研究主题都要在数据解读中进行讨论,突出表示可能影响分析结果的假设或偏倚,或通过与其他研究数据的对比来协助解释结果。

3 RS 的评价

对 RS 采取严格的评价,不仅有利于获得更加准确、更加可靠地研究结论,同时也有利于指导临床以及政府决策。《指南(2)》中介绍的评价方法不仅适用于对 RS 数据及结论的评估,同时也适用于登记研究结果的报告。

由于 RS 在方法学、范围和对象上变化宽泛,评价其质量很难做到统一的标准,评价 RS 常见的两大困难是难以区分设计、研究实施过程及可利用信息的质量,以及对评估 RS 信息质量的假设参数值缺乏实际临床验证的证据。因此在进行质量评估时要兼顾研究目的、研究数据的内部效度、外部效度以及资金支持和可行性问题。目前评价 RS 最常用的工具是质量量表(quality domains),但不同量表所评价的结果可能完全不同。多数情况下是将所有条目分数相加的方法进行评价,但这种评价方法可能降低或夸大研究结果,从而不能反映独立因素的效果^[12]。

《指南(2)》推荐的评价方法是先调查可能影响结果质量的因素,然后对其进行质量构成分析。在进行质量构成分析时,要注意区别研究质量(设计与操作层面,包括研究计划、设计、数据要素和数据来源、伦理、质量控制等)和证据质量(数据/研究发现的层面,包括外部效度、内部效度、分析和报告),其分析结果要必须联系疾病构成特征、RS 类型和研究目的综合评价。

综上所述,《指南(2)》是优质的 RS 指导资料,是 RS 发

展历程上重要的里程碑。近年来,中国参与了多项全球性的RS,同时也自行开展了一些大规模的RS,如对于如中国国家卒中登记^[13]等,有的已经获得了研究成果,有的则刚刚起步。《指南(2)》对在中国开展的RS,尤其是中医药研究领域中的RS起着纲领性的作用,对明确RS研究目的,规范操作过程,评价研究质量提供指导,使中国RS更加规范,研究结果更具有真实性与可推广性。

[参考文献]

- [1] Agency for Healthcare Research and Quality. User's guide to registries evaluating patient outcomes: summary[S]. 2007.
- [2] Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide [S]. 2nd 2010.
- [3] Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 评估患者结局注册登记指南[M]. 卢伟,曾繁典,董卫译. 上海:上海科学技术出版社 2012.
- [4] 杨薇,谢雁鸣,王永炎. 中医药临床实效研究——中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2683.
- [5] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Topic E2E pharmacovigilance planning (Pvp): note for guidance on planning pharmacovigilance activities[S]. 2005 7.
- [6] 李文武,刘超,李学林,等. 浅谈我国药品不良反应监测自愿报告系统[J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(1): 50.
- [7] 刘建平. 队列研究的设计、实施及方法学问题[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(4): 331.
- [8] Brian L Strom, Stephen E Kimmel. 药物流行病学教程[M]. 曾繁典,施侣元,詹思延译. John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd, 2008:28.
- [9] Chow S C, Chang M, Pong A. Statistical consideration of adaptive methods in clinical development [J]. J Biopharmaceut stat, 2005, 15(4):575.
- [10] Stuart E A. Matching methods for causal inference: a review and a look forward[J]. Statist Sci, 2010, 25(1):1.
- [11] Boef A G, Le Cessie S, Dekkers O M. Instrumental variable analysis[J]. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde, 2013, 157(4):5481.
- [12] Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular meta analytic methods[J]. Am J Epidemiol, 1994, 140(3):290.
- [13] Wang W J, Lu J J, Wang Y J, et al. Clinical characteristics, management, and functional outcomes in Chinese patients within the first year after intracerebral hemorrhage: analysis from China national stroke registry[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(9): 773.

How to read and understand *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* (2nd Edition)

YANG Wei, XIE Yan-ming*

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

[Abstract] Registry studies (RS) get more and more attention in recent years because it can reflect the health care situations of the real world. There are a number of large scale RS for traditional Chinese medicine (TCM). RS are observational studies that can complement randomized controlled trials (RCT). RS have an irreplaceable position in real word study (RWS), especially for small probability events. There are some different characters and qualities in RS. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* (2nd Edition) was published by the agency for healthcare research and quality (AHRQ) in 2010. It described the details of how to establish, maintain, and evaluate RS, and using 38 RS samples to illustrate the possible problems in undertaking such research. The User's Guide(2nd Edition) provides a reliable reference document for RS. TCM injections post-marketing safety surveillance RS is a national program involving multiple centers in China. This program can further improve RS quality their application in China and is a good illustration of how to follow this guide accurately.

[Key words] user's guide; registry study; guideline comprehension; outcome research; real word clinical research

doi:10.4268/cjcm20131808

[责任编辑 陈玲]